

Université de Montréal

**Hydrolyse assistée par micro-ondes : Synthèse de cystéines  $\alpha$ -  
substituées sur échelle multi-grammes;  
Synthèse catalytique énantiosélective d'alkylidèncyclopropanes  
1,1-di-accepteurs**

par

Dominic Fiset

Département de Chimie, Université de Montréal

Facultés des Arts et Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise  
en Chimie

Décembre 2012

© Dominic Fiset, 2012

## Résumé

Le présent mémoire est subdivisé en deux principaux sujets. Le premier porte sur le développement d'une hydrolyse de thiazolidines assistée par micro-ondes en vue d'obtenir des cystéines  $\alpha$ -substituées. Le second est axé sur le développement d'une méthodologie pour la synthèse catalytique énantiosélective d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs.

Dans un premier temps, les rôles et les utilités des acides aminés quaternaires, plus spécifiquement des cystéines  $\alpha$ -substituées, seront abordés, puis une revue des différentes méthodes énantiosélectives pour accéder à ces unités sera effectuée. Par la suite, le développement d'une méthode rapide et efficace d'hydrolyse sous irradiation aux micro-ondes de thiazolines sera présenté. Finalement, les études menant à l'application de cette méthode à la synthèse de cystéines  $\alpha$ -substituées sur grande échelle au moyen de réacteurs en écoulement dynamique et à haut criblage seront détaillées.

Dans la seconde partie, les applications ainsi que les synthèses générales des alkylidèncyclopropanes en synthèse organique seront décrites. Plus particulièrement, les applications spécifiques des alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs ainsi que leurs synthèses seront traitées de manière exhaustive. Par la suite, le développement d'une méthodologie énantiosélective catalytique pour la synthèse d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs sera présenté. L'extension de cette méthodologie à la synthèse de dérivés cyclopropanes et cyclopropènes, ainsi que l'application de réactions stéréospécifiques pour les alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs seront brièvement discutées.

**Mots-clés :** Acides aminés quaternaires, cystéines  $\alpha$ -substituées, irradiation aux micro-ondes, système MARS, alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs, cyclopropanes, cyclopropènes, allènes.

## Abstract

The present M.Sc. thesis will be divided into two main subjects. The first part will be focused on the development of an efficient microwave-assisted hydrolysis of thiazolidines for the synthesis of  $\alpha$ -substituted cysteines. The second part will be on the development of methodology for the asymmetric synthesis of 1,1-di-acceptor alkylidenecyclopropanes.

First, the role and the importance of quaternary amino acids, more specifically of  $\alpha$ -substituted cysteines, will be described, then a review of the available enantioselective methods for their syntheses will be reported. Afterward, the development of a fast and efficient microwave-assisted hydrolysis of thiazolidines will be presented. Finally, the studies toward the applicability of the methodology for the multi-gram synthesis of  $\alpha$ -substituted cysteines using flow and high-throughput reactors will be detailed.

In the second part, the general applications and syntheses of alkylidenecyclopropanes will be described. More specifically, the applications of 1,1-di-acceptor alkylidenecyclopropanes as well as their syntheses will be exhaustively covered. Then, the development of a catalytic enantioselective methodology for the synthesis of di-acceptor alkylidenecyclopropanes will be presented. The extension of this methodology for the synthesis of cyclopropane and cyclopropene derivatives, as well as the applications of 1,1-diacceptor alkylidenecyclopropane in stereospecific derivatizations will be briefly discussed.

**Keywords** : quaternary amino acids,  $\alpha$ -substituted cysteines, microwave irradiation, MARS system, 1,1-di-acceptor alkylidenecyclopropanes, cyclopropanes, cyclopropenes, allenes.

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| Résumé.....   | i         |
| Abstract.....   | ii        |
| Table des matières.....   | iii       |
| Liste des schémas.....  | vi        |
| Liste des tableaux.....   | ix        |
| Liste des abréviations.....   | xi        |
| Remerciements.....  | xvi       |
| <b>Chapitre 1 : Cystéines <math>\alpha</math>-substituées : rôles, utilités et synthèses.</b> .....                                   | <b>1</b>  |
| 1.1 Introduction.....   | 1         |
| 1.1.1 Les acides aminés quaternaires et les cystéines $\alpha$ -substituées.....  | 1         |
| 1.2 Synthèses énantiosélectives de cystéines $\alpha$ -substituées.....   | 3         |
| 1.2.1 Hydrolyse de la desferrithiocin.....  | 3         |
| 1.2.2 Utilisation d'auxiliaires chiraux.....  | 3         |
| 1.2.3 Ouverture d'aziridines ou de $\beta$ -lactones chirales par des anions thiolates.....   | 6         |
| 1.2.4 Résolutions enzymatiques.....   | 8         |
| 1.2.5 Alkylations par transfert de phase.....   | 10        |
| 1.3 Auto-régénération de stéréocentres (SRS).....   | 11        |
| <b>Chapitre 2 : Hydrolyse de thiazolidines assistée par micro-ondes : synthèse de cystéines <math>\alpha</math>-substituées</b> ..... | <b>15</b> |
| 2.1 Études préliminaires, étendue réactionnelle et limitations.....   | 15        |
| 2.1.1. Aperçue des réactions sous irradiation de micro-ondes.....   | 15        |
| 2.1.2. Optimisation de l'hydrolyse assistée par micro-ondes.....  | 16        |
| 2.2.3 Étendue réactionnelle de la réaction et limitations.....  | 18        |
| 2.2 Applicabilité de la méthode sur une échelle multi-grammes.....  | 22        |
| 2.2.1. Études préliminaires.....  | 22        |
| 2.2.2. Utilisation du réacteur <i>CEM Stop-flow Voyager</i> .....   | 26        |
| 2.2.3. Utilisation du système à haut criblage <i>Microwaves Accelerated Reaction System (MARS)</i> .....                              | 28        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.3. Conclusion .....   | 29        |
| <b>Chapitre 3 : Les alkylidèncyclopropanes : réactivité, utilités et synthèses .....</b>                          | <b>31</b> |
| 3.1. Réactivité et applications générales des alkylidèncyclopropanes .....  | 31        |
| 3.1.1 Introduction .....  | 31        |
| 3.1.2 Les alkylidèncyclopropanes en réaction de cycloaddition .....   | 33        |
| 3.2 Applications et utilités des alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs .....                                   | 34        |
| 3.2.1. Réactions de cycloisomérisations .....   | 35        |
| 3.2.2. Réactions de cycloadditions .....  | 39        |
| 3.3.3 Réarrangements par ouverture de cycle .....   | 42        |
| 3.3.4. Iodolactonisation .....  | 45        |
| 3.3 Synthèse des alkylidèncyclopropanes .....   | 45        |
| 3.3.1 Introduction .....  | 45        |
| 3.4 Synthèse d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs .....   | 49        |
| 3.4.1. Migration d'oléfines .....   | 49        |
| 3.4.2. Arylation cyclopropanative intramoléculaire catalysée par le palladium .....                               | 49        |
| 3.4.3. Addition-cyclisation en tandem sur des bromoallènes .....  | 51        |
| 3.4.4. Cyclopropanation d'allènes .....   | 52        |
| 3.5 Cycloaddition-[2+1] catalysée par les métaux de transitions .....   | 54        |
| 3.5.1 Considérations mécanistiques et réactivité générale .....   | 54        |
| 3.5.2 Cyclopropanation d'allènes énantiosélective au moyen d'un réactif diazoïque de type donneur-accepteur ..... | 56        |
| <b>Chapitre 4 : Synthèse catalytique énantiosélective d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs .....</b>        | <b>62</b> |
| 4.1 Études préliminaires et optimisation .....  | 62        |
| 4.1.1 Développement d'une méthode pour obtenir des produits racémiques .....                                      | 62        |
| 4.1.2. Optimisation de la méthode énantiosélective au moyen de réactifs d' $\alpha$ -cyano diazoesters .....      | 65        |
| 4.2.1 Étendue réactionnelle et limitations .....  | 69        |
| 4.3 Applications potentielles des alkylidènes cyclopropanes 1,1-di-accepteurs .....                               | 74        |

|   |     |
|---|-----|
| 4.3.1 Isomérisation d'alkylidèncyclopropanes pour la formation de méthylèncyclopropanes ..... | 74  |
| 4.3.2 Cyclopropanation, cyclopropénation et hydrogénation .....                               | 77  |
| 4.4 Conclusion et perspectives .....  | 81  |
| <b>Chapitre 5 : Conclusion générale</b> .....   | 82  |
| <b>Chapitre 6 : Partie Expérimentale</b> .....  | 84  |
| 6.1 Informations générales .....  | 84  |
| <b>Annexe</b> .....   | 86  |
| Experimental section of chapter 2 .....   | 86  |
| Experimental section of chapter 4.....  | 110 |
| <b>Bibliographie</b> .....  | i   |

## Liste des schémas

|   |    |
|---|----|
| <b>Schéma 1.</b> Hydrolyse de la desferrithiocin.....   | 3  |
| <b>Schéma 2.</b> Synthèse de cystéines $\alpha$ -substituées par alkylation de la bis-lactime <b>14</b> .....   | 4  |
| <b>Schéma 3.</b> Alkylation diastéréosélective d'une thiazoline au moyen de l'auxiliaire d'Oppolzer.....  | 5  |
| <b>Schéma 4.</b> Ouverture régiosélective d'un aziridine par un thiol .....   | 7  |
| <b>Schéma 5.</b> Ouverture régiosélective d'une $\beta$ -lactone par un anion thiolate.....   | 7  |
| <b>Schéma 6.</b> Dérivatisation du produit de résolution enzymatique pour la formation de la ( <i>S</i> )-méthylcystéine.....   | 8  |
| <b>Schéma 7.</b> Synthèse de $\beta$ -lactones chirales par catalyse asymétrique.....   | 8  |
| <b>Schéma 8.</b> Résolution enzymatique d'un dérivé de diméthyle malonate racémique .....   | 9  |
| <b>Schéma 9.</b> Séquence permettant d'accéder à l'énantiomère <i>S</i> .....   | 9  |
| <b>Schéma 10.</b> Résolution enzymatique du mélange racémique de l'amide méthylcystéine ..  | 10 |
| <b>Schéma 11.</b> Synthèse de cystéines $\alpha$ -substituées par catalyse de transfère de phas .....   | 11 |
| <b>Schéma 12.</b> Principe général pour l'auto-régénération de stéréocentres.....   | 12 |
| <b>Schéma 13.</b> Ouverture de thiazolidines par $\beta$ -élimination de type <i>5-endo-trig</i> .....  | 12 |
| <b>Schéma 14.</b> Procédure développée par Pattenden pour la synthèse énantiosélective de cystéines $\alpha$ -substituées.....  | 13 |
| <b>Schéma 15.</b> Substitution de l'ester méthylique de la L-cystéine par l'ester éthylique.....  | 16 |
| <b>Schéma 16.</b> Comparaison entre les conditions thermiques standards et sous irradiation aux micro-ondes.....  | 18 |
| <b>Schéma 17.</b> Réactions de déformylation et saponification en conditions basiques .....   | 25 |
| <b>Schéma 18.</b> Hydrolyse sur échelle multi-grammes pour la synthèse de la ( <i>R</i> )-méthylcystéine <b>11</b> au moyen du système <i>CEM Stop-flow Voyager</i> ..... | 27 |
| <b>Schéma 19.</b> Hydrolyse sur une échelle multi-grammes pour la synthèse de la-( <i>R</i> )-méthylcystéine <b>11</b> au moyen du système <i>MARS</i> .....              | 29 |
| <b>Schéma 20.</b> Applications générales des ACPs .....   | 32 |
| <b>Schéma 21.</b> Applications des alkylidèncyclopropanes en réactions de cycloaddition .....   | 33 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Schéma 22.</b> Formation d'un intermédiaire de type TMM à partir d'ACPs 1,1-di-accepteurs .....                                   | 34 |
| <b>Schéma 23.</b> Différents chemins réactionnels pour la réaction de cycloisomérisation de céto-ACP .....                           | 35 |
| <b>Schéma 24.</b> Mécanismes proposés de la cycloisomérisation de céto-ACPs (a) en absence de NaI. (b) en présence de NaI.....       | 36 |
| <b>Schéma 25.</b> Cycloisomérisation de céto-ACPs en présence de Pd(0).....  | 37 |
| <b>Schéma 26.</b> Cycloisomérisation thermique pour la formation de furanes tétrasubstitués...                                       | 37 |
| <b>Schéma 27.</b> Cycloaddition-[3+3] entre un ACP 1,1-di-accepteur et une nitroène catalysée par un acide de Lewis.....             | 39 |
| <b>Schéma 28.</b> Cycloaddition-[3+2] entre une nitroène et l'alcène exocyclique d'un ACP 1,1-di-accepteur .....                     | 40 |
| <b>Schéma 29.</b> Réduction du lien N-O du produit de cycloaddition avec une nitroène .....  | 40 |
| <b>Schéma 30.</b> Inversion de la régiosélectivité en utilisant une nitroène <i>N,C,C</i> -trisubstituée...                          | 41 |
| <b>Schéma 31.</b> Réarrangement de Brandi-Guarna du produit de cycloaddition [3+2] .....   | 41 |
| <b>Schéma 32.</b> Cycloadditions [3+2] entre un ACP 1,1-di-accepteur et (a) un éther d'énol silylé (b) un aldéhyde .....             | 42 |
| <b>Schéma 33.</b> Réactions tandem d'ouverture de cycle et Friedel-Crafts intramoléculaire ....                                      | 42 |
| <b>Schéma 34.</b> Mécanismes plausibles pour la formation de pyrroles par condensation d'une amine sur un ACP 1,1-di-accepteur ..... | 43 |
| <b>Schéma 35.</b> Ouverture de cycle intermoléculaire par un alcool propargylique et réarrangement de type Conia-Ène.....            | 44 |
| <b>Schéma 36.</b> Ouverture de cycle induite par déprotonation du noyau cyclopropane .....   | 44 |
| <b>Schéma 37.</b> Explications pour la sélectivité <i>E/Z</i> observée .....   | 44 |
| <b>Schéma 38.</b> Mécanisme de l'iodolactonisation d'ACPs 1,1-di-accepteurs.....   | 45 |
| <b>Schéma 39.</b> Réactions d'élimination pour la formation d'ACPs .....   | 46 |
| <b>Schéma 40.</b> Réactions de Wittig pour la synthèse d'ACPs .....  | 47 |
| <b>Schéma 41.</b> Réactions de S <sub>N</sub> 2' stéréodirigées sur des dérivés de cyclopropénylcarbanols                            | 47 |
| <b>Schéma 42.</b> Réactions de cycloaddition-[2+1] pour la synthèse d'ACPs .....   | 48 |
| <b>Schéma 43.</b> Substitution intramoléculaire et migration d'oléfine <sup>101</sup> .....  | 49 |



|   |    |
|---|----|
| <b>Schéma 44.</b> Synthèse d'un MCP à partir d'un <i>gem</i> -dibromocyclopropane .....   | 49 |
| <b>Schéma 45.</b> Arylation cyclopropanative catalysée par le Pd(0) .....   | 50 |
| <b>Schéma 46.</b> Mécanisme pour l'arylation cyclopropanative catalysée par le Pd(0) .....  | 50 |
| <b>Schéma 47.</b> Synthèse d'ACPs 1,1-diesters par réaction en tandem sur des bromoallènes .  | 51 |
| <b>Schéma 48.</b> Mécanisme pour la réaction d'addition-cyclisation intramoléculaire en tandem .....  | 51 |
| <b>Schéma 49.</b> Formation d'alkylidèncyclopropanes 1,1-diesters par cyclopropanation d'allényle silane .....  | 52 |
| <b>Schéma 50.</b> Formation d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs par cyclopropanation d'allènes .....   | 53 |
| <b>Schéma 51.</b> Formation d'alkylidèncyclopropanes 1,1-cétoesters par cyclopropanation d'allène intramoléculaire.....   | 53 |
| <b>Schéma 52.</b> Mécanisme proposé pour la cyclopropanation catalysée par le Rh(II).....   | 55 |
| <b>Schéma 53.</b> Mode de décomposition du produit ACP boronique ester.....   | 73 |
| <b>Schéma 54.</b> Formation d'un produit de type MCP dans la réaction de cyclopropanation de phényllallène dans le benzène à reflux.....                                | 74 |
| <b>Schéma 55.</b> Mécanisme plausible pour la formation du MCP <b>299</b> à partir de l'ACP <b>265</b> ..   | 74 |
| <b>Schéma 56.</b> Proposition pour l'isomérisation (a) d'un ACP chiral vers un MCP chiral par réaction stéréospécifique (b) d'un ACP racémique vers un MCP chiral ..... | 75 |
| <b>Schéma 57.</b> Alkylidèncyclopropanation, cyclopropanation et cyclopropénation à partir du réactif $\alpha$ -cyano diazo- <i>t</i> -butylester .....                 | 77 |
| <b>Schéma 58.</b> Résumé de l'hydrolyse de thiazolidines assistée par micro-ondes .....   | 82 |
| <b>Schéma 59.</b> Résumé de la réaction d'alkylidèncyclopropanation énantiosélective .....  | 83 |
| <b>Schéma 60.</b> General procedure for the synthesis of thiazolidine. ....   | 89 |

## Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1.</b> Étude de relation structure-activité de la largazole .....   | 14 |
| <b>Tableau 2.</b> Optimisation de la température pour l'hydrolyse assistée par micro-ondes .....   | 17 |
| <b>Tableau 3.</b> Étendue réactionnelle pour la réaction d'alkylation de thiazolidines .....   | 18 |
| <b>Tableau 4.</b> Étendue réactionnelle de l'hydrolyse sous irradiation aux micro-ondes .....  | 20 |
| <b>Tableau 5.</b> Séquence en deux étapes pour accéder à des $\alpha$ -alkylcystéines.....   | 22 |
| <b>Tableau 6.</b> Conditions de déformylation pour former un sel soluble en milieu aqueux .....  | 24 |
| <b>Tableau 7.</b> Cyclopropanation énantiosélective d'allène en utilisant un réactif diazoïque de type donneur-accepteur .....                               | 57 |
| <b>Tableau 8.</b> Étendue réactionnelle pour la cyclopropanation énantiosélective d'allènes en utilisant un réactif diazoïque de type donneur-accepteur..... | 58 |
| <b>Tableau 9.</b> Études de compétition pour la réaction de cyclopropanation avec un aryldiazoacétate.....   | 60 |
| <b>Tableau 10.</b> Cyclopropanation de phényllallène au moyen de réactifs diazoïques comportant une PMP-cétone.....  | 62 |
| <b>Tableau 11.</b> Optimisation au moyen du $\alpha$ -cyano diazoester d'éthyle .....  | 64 |
| <b>Tableau 12.</b> Criblage des catalyseurs pour la réaction d'alkylidèncyclopropanation énantiosélective.....   | 65 |
| <b>Tableau 13.</b> Optimisation du solvant pour la réaction d'alkylidèncyclopropanation énantiosélective.....  | 67 |
| <b>Tableau 14.</b> Optimisation du nombre d'équivalents d' $\alpha$ -cyano diazo- <i>t</i> -butylester .....   | 69 |
| <b>Tableau 15.</b> Cyclopropanation de phényllallène à partir de différents réactifs diazoïques di-accepteurs.....   | 70 |
| <b>Tableau 16.</b> Étendue réactionnelle de la réaction de cyclopropanation d'allènes .....  | 72 |
| <b>Tableau 17.</b> Études préliminaires pour l'isomérisation d'un ACP vers un MCP .....  | 76 |
| <b>Tableau 18.</b> Hydrogénation de l'ACP 1,1-di-accepteur <b>265</b> .....  | 78 |
| <b>Tableau 19.</b> Réduction de l'ACP <b>265</b> par un diimide .....  | 80 |

## Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1.</b> Modulation de la stabilité <i>in vivo</i> d'une drogue par ponts disulfures.....  | 1  |
| <b>Figure 2.</b> Produits naturels incorporant la ( <i>R</i> )-méthylcystéine au sein de leur noyau thiazoline.....  | 2  |
| <b>Figure 3.</b> Modèle pour l'alkylation diastéréosélective d'une bis-lactime .....   | 4  |
| <b>Figure 4.</b> Modèle pour expliquer la diastéréosélectivité observée pour l'alkylation de thiazoline.....   | 6  |
| <b>Figure 5.</b> Catalyseurs de transfert de phase pour l'alkylation énantiosélective d'oxazolines et thiazolines.....   | 10 |
| <b>Figure 6.</b> Comparaison entre la chaleur générée sous irradiation aux micro-ondes et par chauffage thermique conventionnel .....                                      | 15 |
| <b>Figure 7.</b> Système <i>CEM Stop-flow Voyager</i> .....  | 26 |
| <b>Figure 8.</b> Système à haut criblage <i>MARS</i> .....   | 28 |
| <b>Figure 9.</b> Produits naturels incorporant l'unité alkylidèncyclopropane .....   | 31 |
| <b>Figure 10.</b> Précurseurs du synthon TMM .....   | 33 |
| <b>Figure 11.</b> Méthodes générales pour la synthèse d'ACPs.....  | 46 |
| <b>Figure 12.</b> Méthodologies de cyclopropanations catalysées par des métaux de transition développées dans les laboratoires du Pr. Charette .....                       | 54 |
| <b>Figure 13.</b> Tendances de réactivité pour la cyclopropanation catalysée par le Rh(II).....  | 55 |
| <b>Figure 14.</b> Modèle d'état de transition de la réaction de cyclopropanation d'allènes.....  | 59 |
| <b>Figure 15.</b> Structure cristallographique de l'ACP <b>265</b> obtenu par diffraction de rayons X  | 66 |
| <b>Figure 17.</b> Conformations possibles d'un (a) carbène métallique substitué par C(O)R (b) métal carbène substitué par CN .....   | 71 |
| <b>Figure 18.</b> Spectres RMN <sup>1</sup> H de (a) l'ACP <b>265</b> (b) du produit brut d'hydrogénation au moyen de nickel de Raney (c) du cyclopropane <b>307</b> ..... | 79 |

## Liste des abréviations

|              |   |
|--------------|---|
| $[\alpha]_D$ | rotation optique raie D du sodium                   |
| Å            | Angström  |
| Ac           | acétate   |
| ACP          | alkylidèncyclopropane                               |
| Adam         | 1-adamantanyl                                       |
| Adc          | 1-adamantanecarboxylate                             |
| anh.         | anhydre   |
| aq.          | aqueux  |
| atm          | atmosphère  |
| Bn           | benzyle   |
| br           | <i>broad</i>  |
| <i>c</i>     | concentration en g/100 mL                           |
| °C           | degré celcius                                       |
| cat.         | catalyseur  |
| CCM          | chromatographie sur couche mince                    |
| COD          | cyclooctadiène                                      |
| conv.        | conversion  |
| $\delta$     | déplacement chimique                                |
| dba          | dibenzylideneacetone                                |
| DCE          | dichloroéthane                                      |
| DFT          | <i>density functional theory</i>                    |
| DME          | diméthoxyéthane                                     |
| DMF          | <i>N,N</i> -diméthylformamide                       |
| DMPU         | 1,3-Diméthyle-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone |
| DMS          | diméthylsulfure                                     |
| DPPA         | azoture diphénylphosphoryle                         |
| DOSP         | <i>N</i> -(dodecylbenzènesulfonyl)prolinate         |
| <i>E</i>     | <i>entgegen</i>                                     |

|                |  |
|----------------|--|
| E <sup>+</sup> | électrophile                                       |
| ee             | excès énantiomérique                               |
| équiv.         | équivalent   |
| ESI            | electrospray ionisation                            |
| Et             | éthyle   |
| g              | gramme   |
| GEA            | groupement électro-attracteur                      |
| GED            | groupement électrodonneur                          |
| GF             | groupement fonctionnel                             |
| GP             | groupement protecteur                              |
| GP             | groupement partant                                 |
| h              | heure  |
| HOMO           | <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>          |
| HPLC           | chromatographie en phase liquide haute performance |
| HRMS           | spectre de masse haute résolution                  |
| Hz             | hertz  |
| <i>i</i>       | <i>iso</i>   |
| IBAZ           | <i>iso</i> -butyle-2-oxazetidine-4-carboxylate     |
| IR             | infrarouge   |
| <i>J</i>       | constante de couplage                              |
| LiHMDS         | bis(triméthylsilyl)amidure de lithium              |
| lit            | littérature  |
| LUMO           | <i>lowest unoccupied molecular orbital</i>         |
| M              | molaire  |
| <i>MARS</i>    | <i>microwaves accelerated reaction system</i>      |
| MCP            | méthylèncyclopropane                               |
| Me             | méthyle  |
| MeCN           | acétonitrile                                       |
| mg             | milligramme  |
| MHz            | mégahertz  |

|              |   |
|--------------|---|
| mL           | millilitre                                    |
| mmol         | millimole                                     |
| mol%         | pourcentage molaire                           |
| N            | normalité de la solution                      |
| NaHMDS       | bis(triméthylsilyl)amidure de sodium          |
| naphth       | naphthyle                                     |
| n.a.         | non-applicable                                |
| NBS          | <i>N</i> -bromosuccinimide                    |
| n.d.         | non-déterminé                                 |
| NFSI         | <i>N</i> -fluorobenzènesulfonimide            |
| Npht         | phthalimide                                   |
| NTPA         | <i>N</i> -1,8-naphthoylphénylalanine          |
| NTTL         | <i>N</i> -1,8-naphthoyl- <i>tert</i> -leucine |
| NTV          | <i>N</i> -1,8-naphthoylvaline                 |
| <i>n</i> -Bu | <i>néo</i> -butyle                            |
| nd           | non déterminé                                 |
| Nu           | nucléophile                                   |
| μL           | microlitre                                    |
| μw           | micro-onde                                    |
| MS           | <i>molecular sieves</i>                       |
| oct          | octanoate                                     |
| p.é          | point d'ébullition                            |
| Ph           | phényle                                       |
| Piv          | pivanoate                                     |
| PLE          | <i>pig liver esterase</i>                     |
| p.f          | point de fusion                               |
| pin          | pinacol                                       |
| PMP          | <i>p</i> -méthoxyphényle                      |
| p/p          | poids / poids                                 |
| ppm          | partie par million                            |

|              |   |
|--------------|---|
| PTPA         | <i>N</i> -phthaloylphénylalanine                                  |
| PTTL         | <i>N</i> -phthaloyl- <i>tert</i> -leucine                         |
| PTV          | <i>N</i> -phthaloylvaline   |
| Pr           | propyle   |
| qté          | quantité  |
| R            | substituant quelconque  |
| <i>R</i>     | <i>rectus</i>   |
| rd           | ratio diastéréoisomérique   |
| rdt          | rendement   |
| $R_f$        | mobilité relative sur CCM   |
| RMN          | résonance magnétique nucléaire                                    |
| <i>S</i>     | <i>sinister</i>   |
| sat          | saturé  |
| sept         | septuplet   |
| SFC          | chromatographie avec fluide supercritique                         |
| ta           | température ambiante  |
| <i>t</i>     | <i>tert</i>   |
| T            | température   |
| TBPTTL       | <i>N</i> -tétrabromophthaloyl- <i>tert</i> -leucine               |
| TBPTV        | <i>N</i> -tétrabromophthaloylvaline                               |
| TBS          | <i>tert</i> -butyldiméthyle silane                                |
| <i>t</i> -Bu | <i>tert</i> -butyle   |
| TBSP         | 1-[(4- <i>tert</i> -butylphényl)-sulfonyl]-pyrrolidinecarboxylate |
| TCPTAD       | <i>N</i> -tétrachlorophthaloyladamantane                          |
| TCPTPA       | <i>N</i> -tétrachlorophthaloylphénylalanine                       |
| TCPTTL       | <i>N</i> -tétrachlorophthaloyl- <i>tert</i> -leucine              |
| TCPTV        | <i>N</i> -tétrachlorophthaloylvaline                              |
| Tf           | trifluorométhanesulfonique  |
| THF          | tétrahydrofurane  |
| TMS          | triméthylsilyl  |

|          |                     |
|----------|---------------------|
| TMM      | triméthylèneméthane |
| $t_r$    | temps de rétention  |
| UV       | ultraviolet         |
| vs       | versus              |
| <i>Z</i> | <i>zusammen</i>     |



## Remerciements

Après deux ans de dur labeur, il est finalement temps pour moi de remercier tous les gens qui m'ont supporté et qui, par le fait même, ont contribué à ce mémoire

Dans un premier temps, j'aimerais remercier le Pr. André B. Charette pour m'avoir accepté au sein de son groupe de recherche. Au cours des deux dernières années, j'ai eu le plaisir d'apprendre énormément tout en ayant la chance d'effectuer de la recherche stimulante. La principale qualité que j'ai appréciée du Prof. Charette est la confiance qu'il a en ses étudiants. Il n'hésite pas à nous laisser beaucoup de liberté dans notre recherche, ce qui a pour conséquence de faire des découvertes inattendues. De plus, sa passion immuable pour la chimie organique et sa capacité à la transmettre à ses étudiants m'ont particulièrement motivé et inspiré.

Je tiens à remercier Barbara Bessis qui, par son aide continuel, a réellement facilité mon intégration et mon parcours au sein du groupe. Rarement dans ma vie j'ai eu la chance de côtoyer une personne aussi engagée professionnellement et vouée à la réussite d'autrui.

J'aimerais aussi profiter de l'occasion pour remercier le Pr. Shawn Collins, président rapporteur, et le Pr. Stephen Hanessian, membre du jury, pour leur temps et les efforts consacrés à la lecture et correction de ce mémoire.

J'aimerais remercier mes collègues de travail que j'ai côtoyé plus souvent qu'autrement au cours des deux dernières années. Plus précisément, mes collègues du labo A : Vincent, Pascal, Maxime, Jérémy et Sylvain. J'aimerais profiter de l'occasion pour remercier particulièrement Vincent Lindsay qui a été un réel mentor pour moi, car, à ces côtés, j'ai eu l'opportunité d'apprendre au quotidien. J'aimerais aussi remercier les "voisins" du labo B et C : Guillaume, William, Gérald, Éric et Léa. Un merci particulier à Éric Lévesque et Guillaume Pelletier pour avoir pris le temps de corriger ce mémoire, malgré un horaire plus que chargé.

Je tiens absolument à remercier ma famille qui, sans trop comprendre la portée de mes travaux et recherches, m'a toujours supporté inconditionnellement. Merci popa, moman et Émilie; je vous serais éternellement reconnaissant.

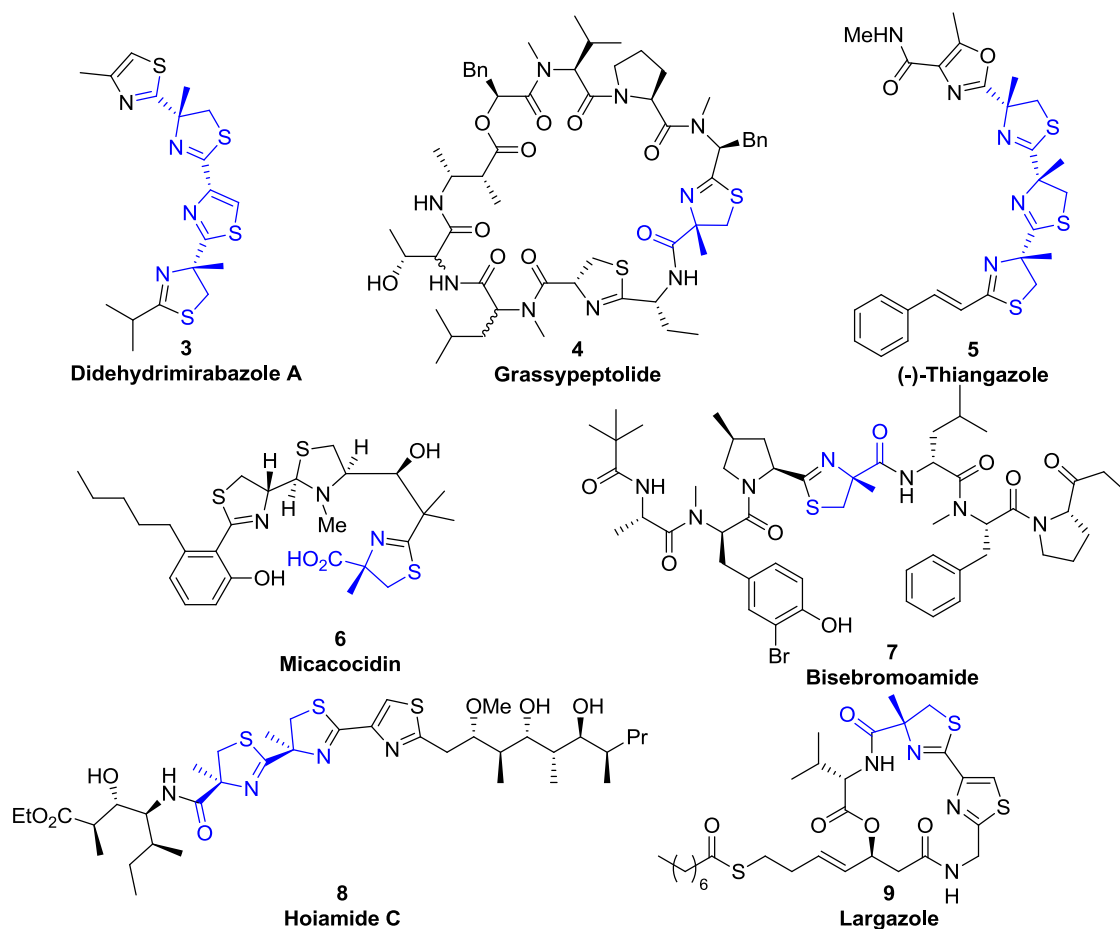
Enfin, je tiens à remercier ma copine Claudie Roy pour avoir accepté de m'endurer malgré les épreuves et mon horaire plutôt irrégulier. Sans son support moral, les épreuves auraient été beaucoup plus difficiles, voire même impossibles, à traverser.

*À la mémoire de mamie, papi et grand-papa*



Dans ce cas précis, il a été démontré que redFK est la forme active *in vitro*, mais qu'elle est inactive *in vivo* dû à sa faible stabilité en milieu biologique. Il est possible de contourner ce problème par l'utilisation de FK228, une prodrogue. En effet, il a été démontré que FK228 est plus stable et, grâce à sa nature plus hydrophobe, il pénètre mieux les membranes cellulaires. Une fois incorporé par la cellule, une forte concentration de glutathion intracellulaire a pour effet de réduire le pont disulfure, libérant ainsi la forme active redFK.

De plus, l'unité (*R*)-méthylcystéine est retrouvée dans la thiazoline de produits naturels possédant des propriétés anti-VIH et anti-cancéreuses, comme par exemple la (-)-thiangazole,<sup>5</sup> la cyclothiazomycin,<sup>6</sup> la largazole,<sup>7</sup> les hoiamides<sup>8</sup>, la bisebromoamide<sup>9</sup> et la grassypeptolide (Figure 2).<sup>10</sup>



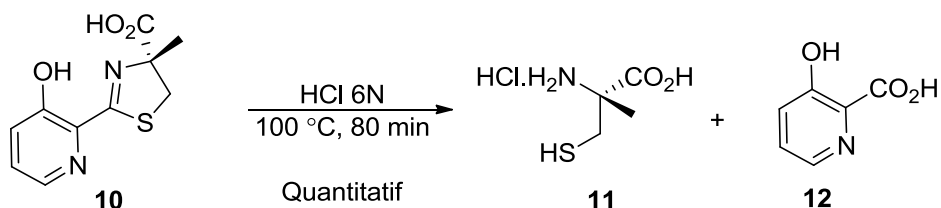
**Figure 2.** Produits naturels incorporant la (*R*)-méthylcystéine au sein de leur noyau thiazoline<sup>5-10</sup>

## 1.2 Synthèses énantiosélectives de cystéines $\alpha$ -substituées

### 1.2.1 Hydrolyse de la desferrithiocin

Il existe plusieurs méthodes énantiosélectives pour synthétiser des cystéines  $\alpha$ -substituées dans la littérature. La plus ancienne consiste en l'hydrolyse de la desferrithiocin, un produit naturel qui peut être isolé en quantité substantielle (**Schéma 1**).<sup>11</sup>

**Schéma 1.** Hydrolyse de la desferrithiocin<sup>11</sup>

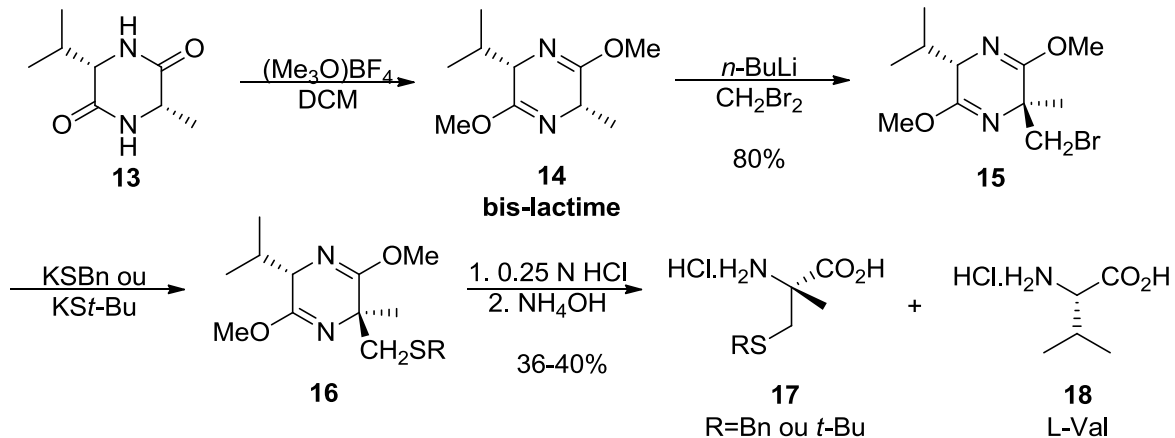


Cette méthode possède le désavantage évident d'être limitée à l'énantiomère *R*, puisque l'énantiomère *S* de la desferrithiocin n'existe pas à l'état naturel. De plus, le produit isolé se retrouve contaminé par la carboxypyridine **12**, bien que cela ne pose pas problème dans les réactions subséquentes.<sup>11b</sup>

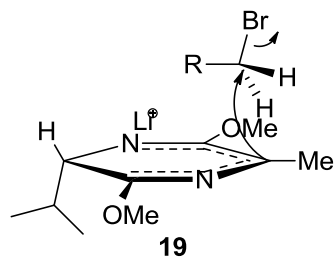
### 1.2.2 Utilisation d'auxiliaires chiraux

Au début des années 1980, le groupe du Pr. Schöllkopf a mis au point une méthode pour obtenir des acides aminés  $\alpha,\alpha$ -substitués par alkylation diastéréosélective d'un dérivé de dipeptide cyclique (L-Val-Ala), nommé bis-lactime.<sup>12</sup> En 1983, il développa la première méthode énantiosélective pour obtenir des cystéines  $\alpha$ -substitués en apportant une légère modification au protocole (**Schéma 2**).<sup>13</sup>

**Schéma 2.** Synthèse de cystéines  $\alpha$ -substituées par alkylation de la bis-lactime **14**<sup>13</sup>



En effet, l'utilisation de l'agent électrophile dibromométhane ( $\text{CH}_2\text{Br}_2$ ) permet d'obtenir un groupement qui peut être substitué par un anion thiolate. Après hydrolyse en milieu acide, il est possible de neutraliser le chlorure d'ammonium pour ensuite séparer la cystéine  $\alpha$ -substituée **17** de la L-valine **18** par distillation de type Kugelrohr. Le produit ainsi obtenu possède une pureté énantiomérique plus grande que 95% ee. Le modèle proposé pour expliquer la diastéréosélectivité de cette méthode suggère la formation d'un intermédiaire dihydropyrazine anionique planaire, où une face d'alkylation est sélectivement bloquée par la présence du groupement *iso*-propyle (**Figure 3**).

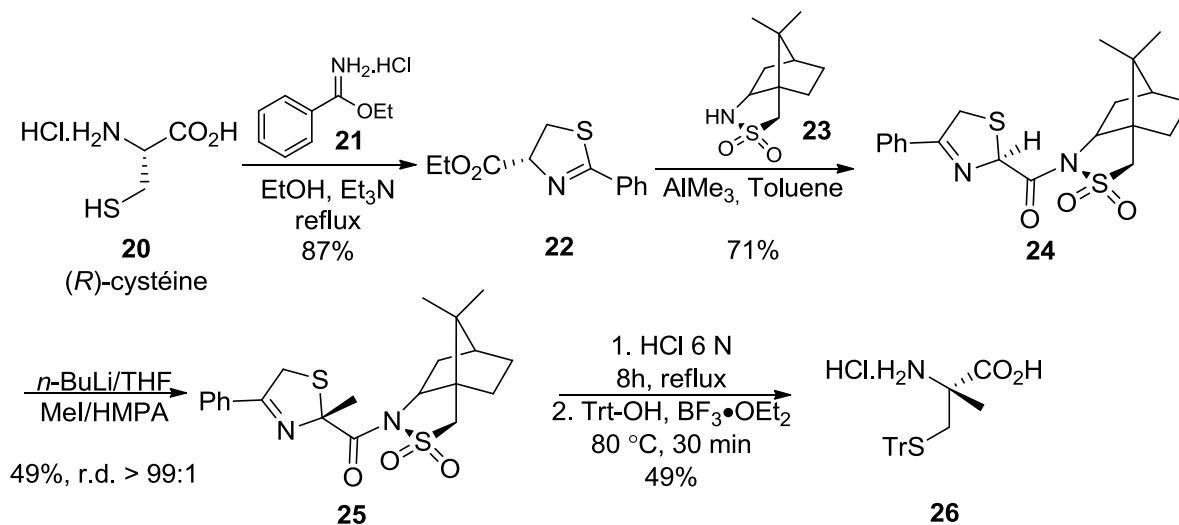


**Figure 3.** Modèle pour l'alkylation diastéréosélective d'une bis-lactime<sup>13</sup>

L'état de transition proposé est de type replié, où le groupement R se situe au-dessus de l'anion hétérocyclique, ce qui a pour effet de le rapprocher du centre d'induction. Cette conformation pourrait être stabilisée soit par une interaction HOMO(anion)-LUMO(C-Br), soit par des forces attractives de Van der Waals.<sup>12b</sup>

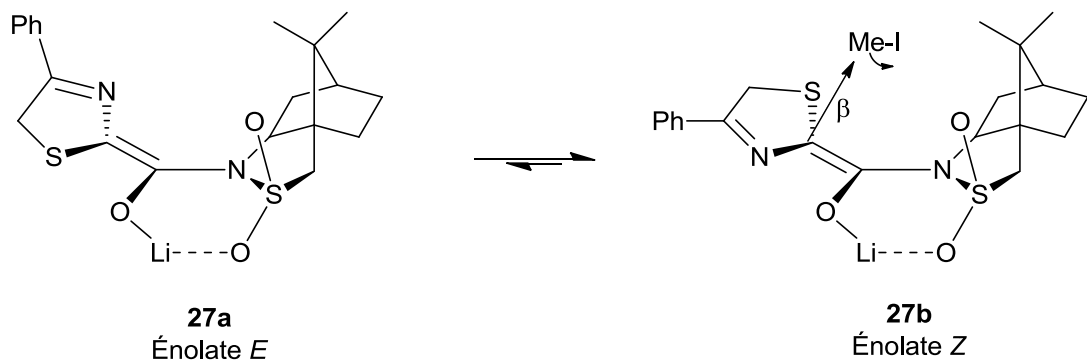
Plus récemment, le groupe du Pr. Singh a utilisé le camphorsultame, aussi connu sous le nom d'auxiliaire d'Oppolzer, afin de préparer des cystéines  $\alpha$ -substituées par alkylation diastéréosélective d'une thiazoline (**Schéma 3**).<sup>14</sup>

**Schéma 3.** Alkylation diastéréosélective d'une thiazoline au moyen de l'auxiliaire d'Oppolzer<sup>14</sup>



Les thiazolines sont des espèces hautement réactives avec un proton acide lorsque substituées par un groupement électro-attracteur en position C<sub>4</sub>, ce qui permet d'effectuer des alkylations électrophiles à cette position. Dans ce cas-ci, la stéréochimie à cette position est contrôlée par le (1*R*)-(+)-2,10-camphorsultame. Le modèle pour expliquer la diastéréosélectivité observée considère que l'énolate *Z* est majoritaire. Les auteurs suggèrent que ce stéréoisomère possède moins d'interactions stériques défavorables que l'énolate *E*, où le groupement phényle de la thiazoline serait projeté vers le *gem*-diméthyle du camphorsultame. De plus, l'énolate *Z* forme un chélate avec le cation lithium et l'alkylation s'effectue sélectivement sur la face  $\beta$  (**Figure 4**).





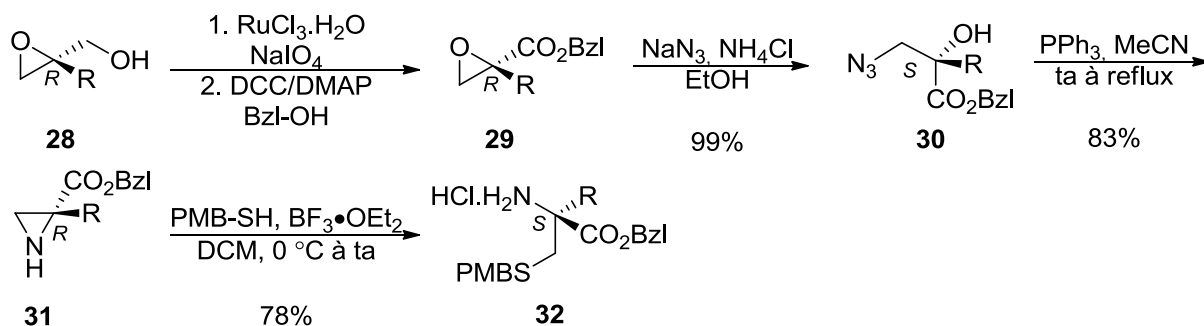
**Figure 4.** Modèle pour expliquer la diastéréosélectivité observée pour l'alkylation de thiazoline<sup>14</sup>

Les deux méthodes décrites ci-dessus ont comme principal désavantage de contenir plusieurs étapes de synthèse et dérivatisation sans toutefois être divergentes, puisque l'étendue de réaction y est limitée à un seul substrat, la (*R*)-méthylcystéine. De plus, elles nécessitent l'utilisation d'un auxiliaire chiral en quantité stœchiométrique.

### 1.2.3 Ouverture d'aziridines ou de $\beta$ -lactones chirales par des anions thiolates

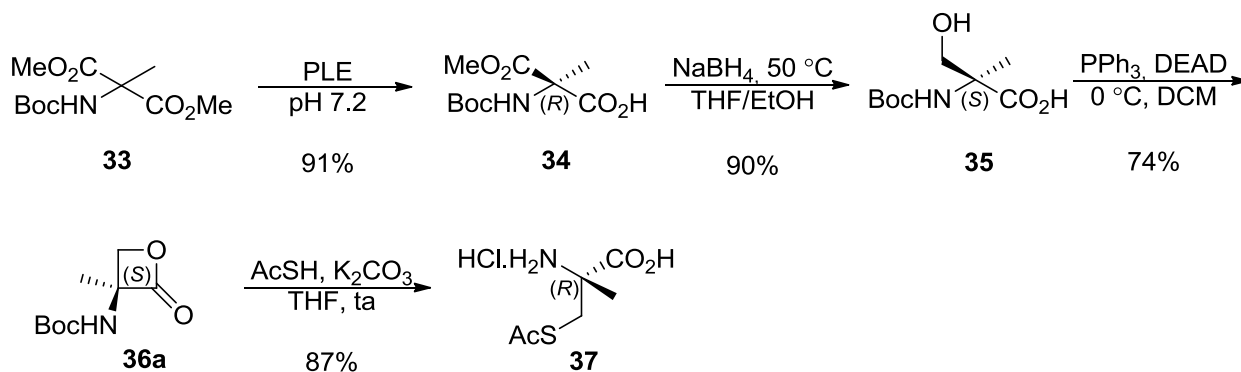
Afin d'éviter l'utilisation d'auxiliaires qui nécessite des étapes supplémentaires pour l'incorporation sur le substrat et de dérivatisation sur le produit obtenu, d'autres méthodes ont été mises au point. L'une d'entre elles consiste en l'ouverture de cycles tendus, comme des aziridines ou des  $\beta$ -lactones, par un anion thiolate. Un avantage important est que ces unités sont synthétisées par des méthodes catalytiques asymétriques. Dans le cas spécifique de la synthèse d'aziridine, l'époxydation de Sharpless est utilisée pour générer l'époxyde chiral **28** en début de séquence (**Schéma 4**).<sup>15</sup>

**Schéma 4.** Ouverture régiosélective d'un aziridine par un thiol<sup>15</sup>



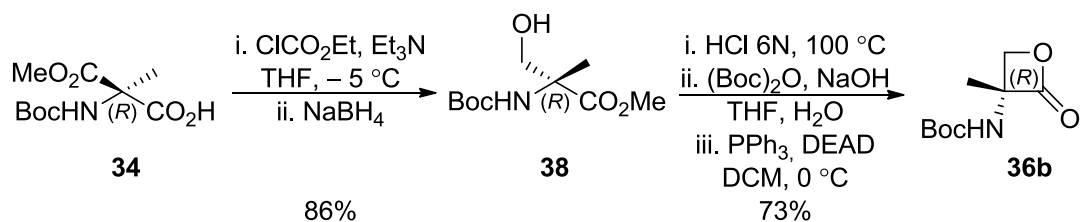
Cet époxyde est ensuite ouvert par l'azoture de sodium, puis une synthèse monotope combinant une réaction de Staudinger ainsi qu'une réaction intramoléculaire de Mitsunobu permet de générer l'aziridine **31**. Le thiol peut ensuite être additionné régiosélectivement sur le carbone le moins encombré de cet aziridine pour former la cystéine  $\alpha$ -substituée **32**. Une méthodologie analogue, utilisant des  $\beta$ -lactones, a aussi été développée lors de la synthèse totale de la (-)-tantazole B (**Schéma 5**).<sup>16a</sup>

**Schéma 5.** Ouverture régiosélective d'une  $\beta$ -lactone par un anion thiolate<sup>16a</sup>



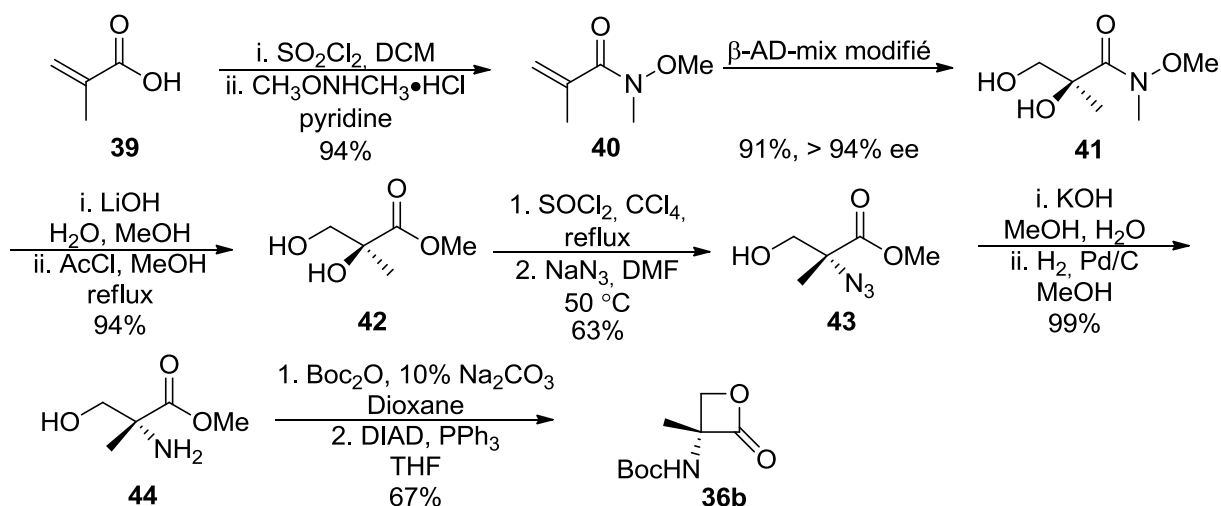
Évidemment, l'utilisation d'une résolution enzymatique à partir d'une estérase peut avoir pour effet de limiter l'accès à un seul énantiomère dans le cas où un seul des énantiomères de l'enzyme est disponible. Pour contrer cette limitation, le groupe du Pr. Fukuyama a développé une séquence alternative permettant d'accéder à la (*S*)-méthylcystéine à partir du même intermédiaire produit par résolution enzymatique (**Schéma 6**).

**Schéma 6.** Dérivatisation du produit de résolution enzymatique pour la formation de la (*S*)-méthylcystéine<sup>16a</sup>



Plus récemment, une nouvelle approche ne nécessitant pas une résolution enzymatique a été décrite pour la synthèse de ce type de β-lactones. (**Schéma 7**).<sup>16b</sup>

**Schéma 7.** Synthèse de β-lactones chirales par catalyse asymétrique<sup>16b</sup>



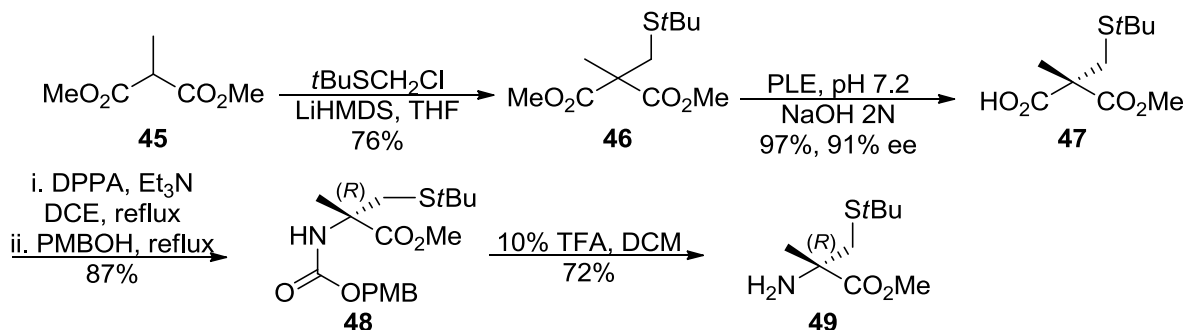
Bien que les méthodes d'ouvertures régiosélectives de cycles tendus utilisent une catalyse asymétrique pour former le centre chiral, elles possèdent le désavantage d'être peu dérivatisables puisque le groupement R, que l'on cherche à modifier, est incorporé en début de séquence.

### 1.2.4 Résolutions enzymatiques

Les résolutions cinétiques enzymatiques, bien que très spécifiques pour quelques substrats, permettent d'accéder à des unités chirales de façon simple et efficace au moyen d'enzymes. Ces dernières peuvent effectuer une réaction sélective sur un énantiomère d'un mélange racémique de substrat chiral. Afin d'obtenir la (*R*)-méthylcystéine **49**, il est

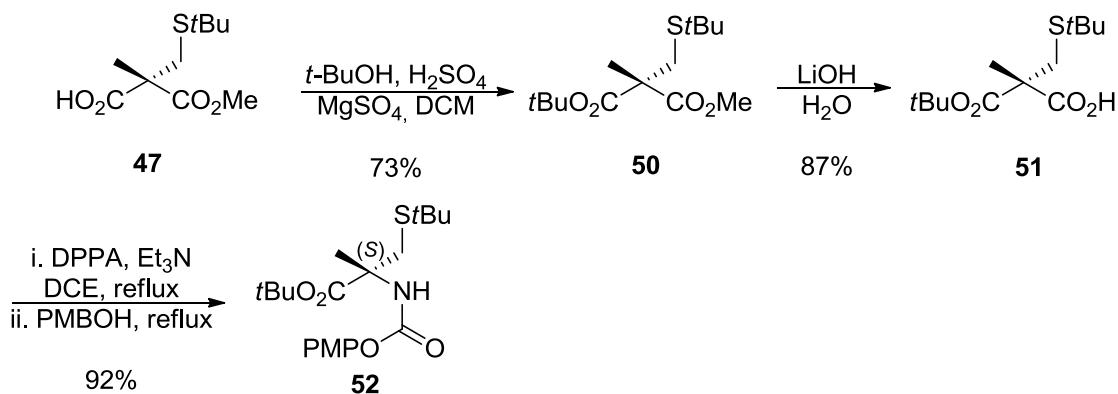
possible d'effectuer une résolution cinétique par hydrolyse enzymatique d'un ester du dérivé diméthylmalonate **46** (Schéma 8).<sup>17</sup>

**Schéma 8.** Résolution enzymatique d'un dérivé de diméthyle malonate racémique<sup>17a</sup>



La sélectivité de cette hydrolyse dépend fortement des substituants sur le centre quaternaire, où une différenciation au niveau stérique est cruciale. Ainsi, le choix d'un groupement protecteur volumineux pour le thiol, par exemple un trityle ( $\text{Ph}_3\text{C}-$ ), assure une bonne différenciation par rapport au petit substituant méthyle sur le carbone. Par la suite, un réarrangement de Curtius sur l'acide carboxylique du dérivé énantiomériquement enrichi **47** permet de générer l'amine protégée **48** et ainsi obtenir le dérivé de la (*R*)-méthylcystéine **49** dans un excès énantiomérique supérieur à 91%.

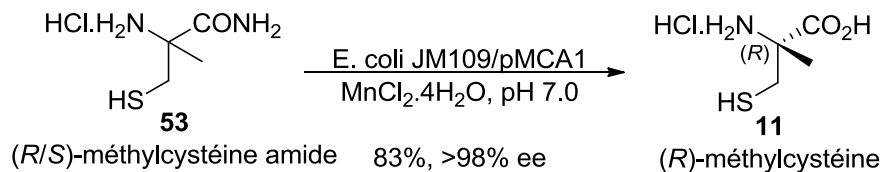
**Schéma 9.** Séquence permettant d'accéder à l'énantiomère *S*<sup>17a</sup>



Dans une séquence alternative, l'acide carboxylique **47** est converti en ester *tert*-butylique et l'ester méthylique en acide carboxylique par une saponification chimiosélective. Ensuite, un réarrangement de Curtius est effectué pour générer, de façon complémentaire à la séquence décrite précédemment, l'énantiomère *S* du dérivé de méthylcystéine.

Un autre enzyme, généré par mutation génétique, permet de résoudre directement l'amide de la méthylcystéine **53** en (*R*)-méthylcystéine **11** (Schéma 10).<sup>18</sup>

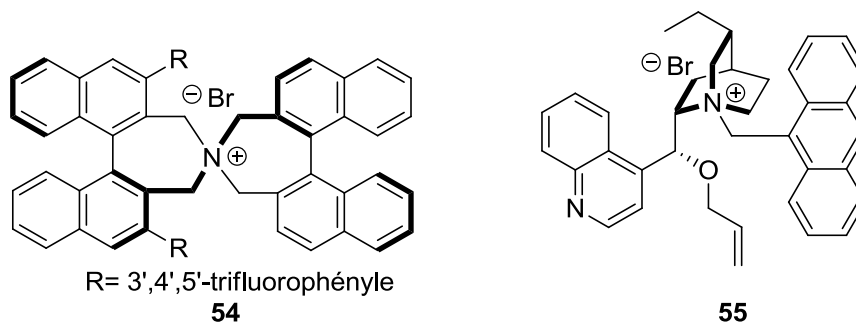
**Schéma 10.** Résolution enzymatique du mélange racémique de l'amide méthylcystéine<sup>18</sup>



Tel que mentionné précédemment, les enzymes sont excessivement spécifiques à la structure des réactifs, ce qui fait en sorte de limiter l'étendue réactionnelle de ces résolutions cinétiques. Néanmoins, les résolutions enzymatiques sont facilement applicables sur grande échelle, ce qui fait en sorte qu'elles peuvent être utilisées au niveau industriel.<sup>19</sup>

### 1.2.5 Alkylations par transfert de phase

L'alkylation par catalyse de transfert de phase est une méthodologie puissante qui peut être utilisée en milieu industriel.<sup>20</sup> Dans cette optique, les groupes des Pr. Jew et Park ont développé deux catalyseurs complémentaires permettant la formation de sérine  $\alpha$ -substituées, où **54** et **55** permettent de synthétiser l'énantiomère *R* et *S* respectivement (Figure 5).<sup>21</sup>



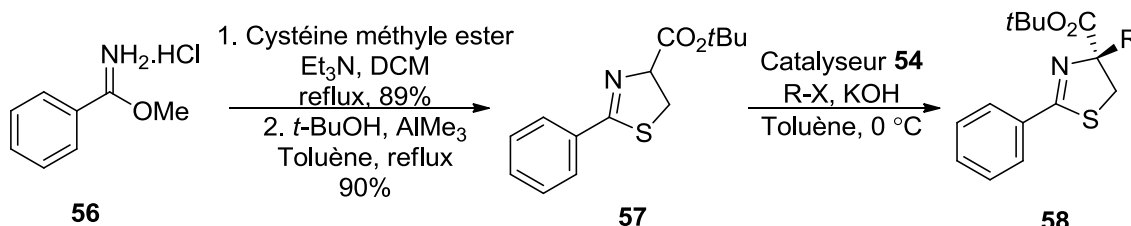
**Figure 5.** Catalyseurs de transfert de phase pour l'alkylation énantiosélective d'oxazolines et thiazolines<sup>22</sup>

Cette méthodologie a été adaptée afin de permettre la synthèse énantiosélective de cystéines  $\alpha$ -substituées et, ce, à partir de thiazolines. Dans ce cas, deux séquences

complémentaires doivent être utilisées pour accéder spécifiquement à un énantiomère (Schéma 11).<sup>22</sup>

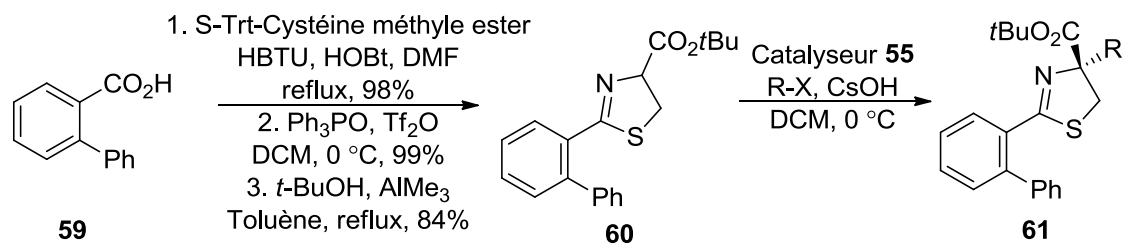
**Schéma 11.** Synthèse de cystéines  $\alpha$ -substituées par catalyse de transfert de phase<sup>22</sup>

### Énantiomère *R*



9 exemples, 42 à 99%  
67-99% ee

### Énantiomère *S*



8 exemples, 77 à 99%  
66-88% ee

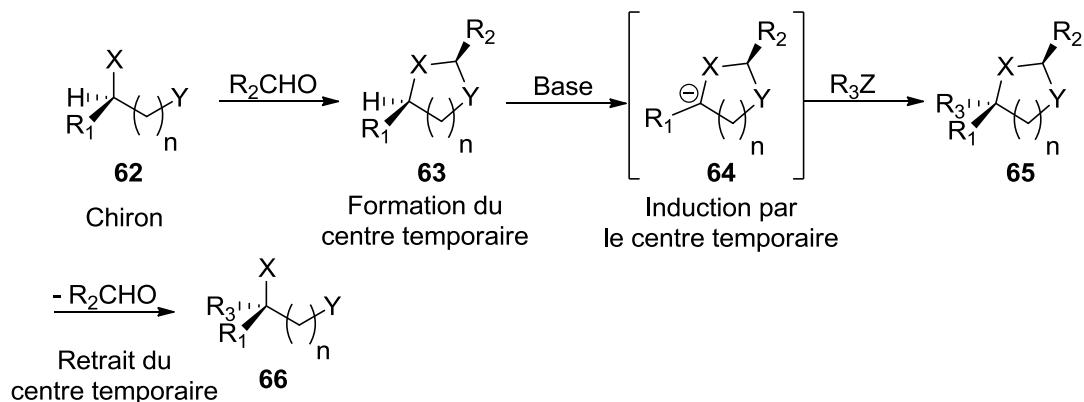
L'étendue de la réaction pour cette méthodologie surpasse les méthodes classiques pour la synthèse catalytique énantiosélective de cystéines  $\alpha$ -substituées, où R peut être un groupement aliphatique, allylique, propargylique ou encore benzylique possédant aussi bien des substituants électro-attracteurs qu'électro-donneurs. Pourtant, l'exemple de la (*R*)-méthylcystéine, unité la plus utilisée dans la littérature,<sup>5-10</sup> ne s'y retrouve pas. De plus, le produit d'alkylation doit être hydrolysé pour libérer l'acide aminé désiré, alors qu'un seul exemple a été démontré. Il est possible que certains groupements ne soient pas compatibles avec les conditions acides rudes nécessaires et que, par conséquent, la cystéine  $\alpha$ -substituée ne puisse pas réellement être obtenue par cette méthodologie. Finalement, une limitation majeure de cette méthodologie réside en l'utilisation de catalyseurs complexes et difficiles à synthétiser.

## 1.3 Auto-régénération de stéréocentres (SRS)

Une méthodologie générale pour la synthèse d'acides aminés quaternaires consiste en l'auto-régénération de stéréocentres.<sup>23</sup> Cette stratégie propose l'utilisation d'un chiron,

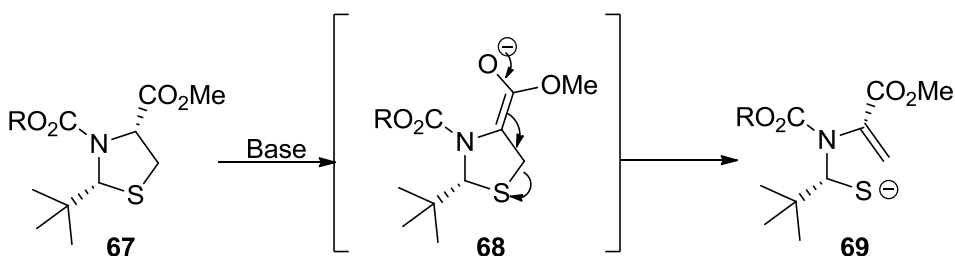
tel un acide aminé naturel, afin de permettre d'induire diastéréosélectivement un centre chiral temporaire dans une structure cyclique. L'information stéréogénique du centre chiral initial est ensuite détruite pour former un anion, tel un énolate, puis une alkylation diastéréosélective induite par le centre chiral temporaire permet de former un centre quaternaire énanti enrichi. Finalement, le groupement temporaire est retiré (**Schéma 12**).

**Schéma 12.** Principe général pour l'auto-régénération de stéréocentres<sup>23</sup>



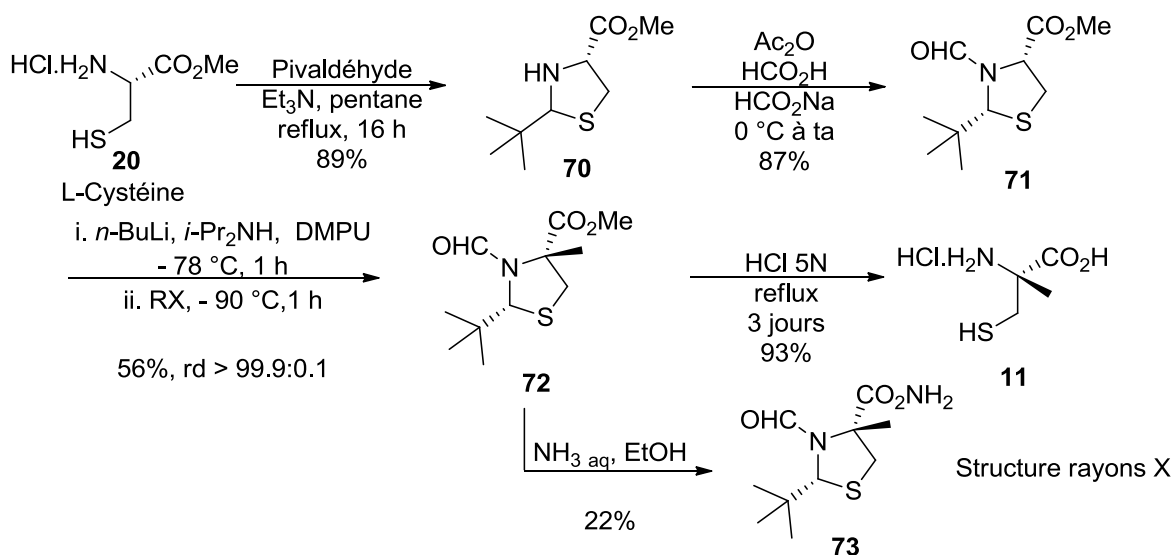
Toutefois, cette stratégie s'avère inefficace lorsqu'un groupement partant est présent en position  $\beta$  de l'énolate, puisqu'il y a alors ouverture de cycle par  $\beta$ -élimination.<sup>24</sup> Ce phénomène est particulièrement accentué pour l'alkylation de thiazolidines, où l'atome de soufre, avec ses orbitales  $d$ , n'est pas soumis aux règles géométriques orbitales de Baldwin, ce qui résulte en une  $\beta$ -élimination de type *5-endo-trig* (**Schéma 13**).<sup>25</sup>

**Schéma 13.** Ouverture de thiazolidines par  $\beta$ -élimination de type *5-endo-trig*<sup>24</sup>



Il a été démontré par le groupe du Pr. Pattenden que cette réaction secondaire peut être évitée à l'aide d'un groupement protecteur formyle.<sup>26</sup> Il est suggéré que, comparativement au groupement *N*-ester, le *N*-formyle permet une plus grande délocalisation du doublet libre de l'azote, ce qui a pour effet de stabiliser davantage l'énolate et ainsi prévenir la  $\beta$ -élimination (**Schéma 14**).

**Schéma 14.** Procédure développée par Pattenden pour la synthèse énantiosélective de cystéines  $\alpha$ -substituées<sup>26</sup>



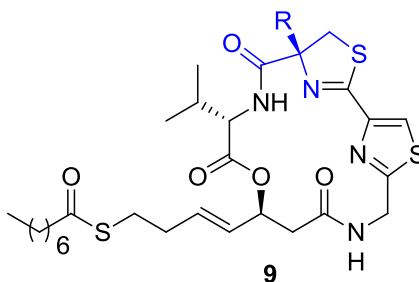
Ainsi, l'alkylation de la thiazolidine **71** s'effectue exclusivement sur la face opposée du groupement *tert*-butyle. La configuration de l'intermédiaire **72** a d'ailleurs été confirmée par diffraction aux rayons X de la structure **73**, obtenue par amidation de l'ester en présence d'ammoniac. La (*R*)-méthylcystéine **11** peut ensuite être libérée au moyen d'une hydrolyse lente dans l'acide chlorhydrique 5N à reflux pendant trois jours. Cette méthode permet donc d'obtenir des cystéines  $\alpha$ -substituées de manière rapide et efficace sans requérir à un auxiliaire chiral. Toutefois, l'étendue réactionnelle est limitée à des groupements alkyles simples, soient le méthyle, l'éthyle et le benzyle. Ceci s'explique par le fait que l'alkylation pour générer le centre quaternaire requiert de puissants électrophiles, mais surtout par l'incompatibilité de plusieurs groupements fonctionnels dans les conditions acides rudes de l'hydrolyse. De plus, cette hydrolyse est particulièrement lente (3 jours à reflux), ce qui peut résulter en l'oxydation du produit par intrusion de l'oxygène contenu dans l'air, générant ainsi un dimère disulfure. Malgré tout, l'applicabilité de cette méthodologie sur grande échelle a fait en sorte qu'elle est la plus utilisée dans la littérature. En effet, elle a été mise en valeur dans les synthèses totales de la didéhydromirabazole A,<sup>27</sup> la (-)-thiangazole,<sup>28</sup> la micacocidin,<sup>29</sup> l'hoiamide C,<sup>30</sup> la bisebromoamide,<sup>31</sup> et la largazole.<sup>32</sup>

Parmi ces produits naturels, la largazole a particulièrement suscité l'intérêt de la communauté scientifique au cours des dernières années due à sa puissante activité



inhibitrice envers la déacétylase d'histones (HDAC). Récemment, Álvarez, Altucci et de Lera ont effectué une étude de relation structure-activité (SAR) en y modifiant la nature du substituant R de la thiazoline et, ce, en utilisant la procédure développée par Pattenden pour générer les cystéines  $\alpha$ -substituées (**Tableau 1**).<sup>33</sup>

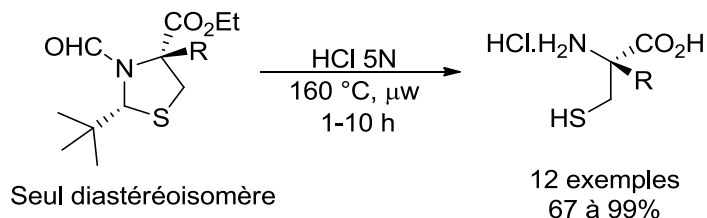
**Tableau 1.** Étude de relation structure-activité de la largazole<sup>33</sup>



| Entrée | R            | IC <sub>50</sub> HDAC1 (nM) |
|--------|--------------|-----------------------------|
| 1      | Me <b>9a</b> | 11.4                        |
| 2      | Et <b>9b</b> | 13.7                        |
| 3      | Bn <b>9c</b> | 4.5                         |

Ainsi, l'activité est augmentée en modifiant le groupement R de la cystéine  $\alpha$ -substituée d'un méthyle vers un groupement benzyle. Toutefois, les auteurs ont noté que l'étendue de cette étude SAR était fortement restreinte par le nombre de cystéines  $\alpha$ -substituées qu'il est possible d'obtenir par la procédure de Pattenden. Tel que mentionné précédemment, l'étendue réactionnelle de cette méthodologie est fortement limitée par la réaction d'hydrolyse. Ainsi, une réaction d'hydrolyse plus efficace, en termes de temps de réaction et de diminution de réactions secondaires, pourrait permettre d'agrandir l'étendue réactionnelle de cette méthodologie. De plus, le développement de plusieurs analogues de l' $\alpha$ -méthyle cystéine permettrait d'effectuer des études de relation structure-activité de produits naturels plus exhaustives.

## Chapitre 2 : Hydrolyse de thiazolidines assistée par micro-ondes : synthèse de cystéines $\alpha$ -substituées

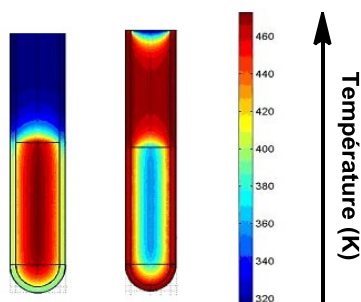


Référence principale : Fiset, D.; Charette, A. B. *RSC Advances*, **2012**, 2, 5502

### 2.1 Études préliminaires, étendue réactionnelle et limitations

#### 2.1.1. Aperçue des réactions sous irradiation de micro-ondes

Depuis les années 1980, l'irradiation aux micro-ondes est devenue une alternative avantageuse au chauffage thermique standard en chimie organique de synthèse. Dans cette technique, la chaleur est générée au moyen d'énergie électromagnétique, où sa formation est fortement liée à la polarité spécifique du solvant et/ou du substrat. L'homogénéité de la chaleur ainsi créée fait en sorte de limiter les phénomènes de surchauffage local et diminue les réactions secondaires de décomposition (**Figure 6**).<sup>34</sup>



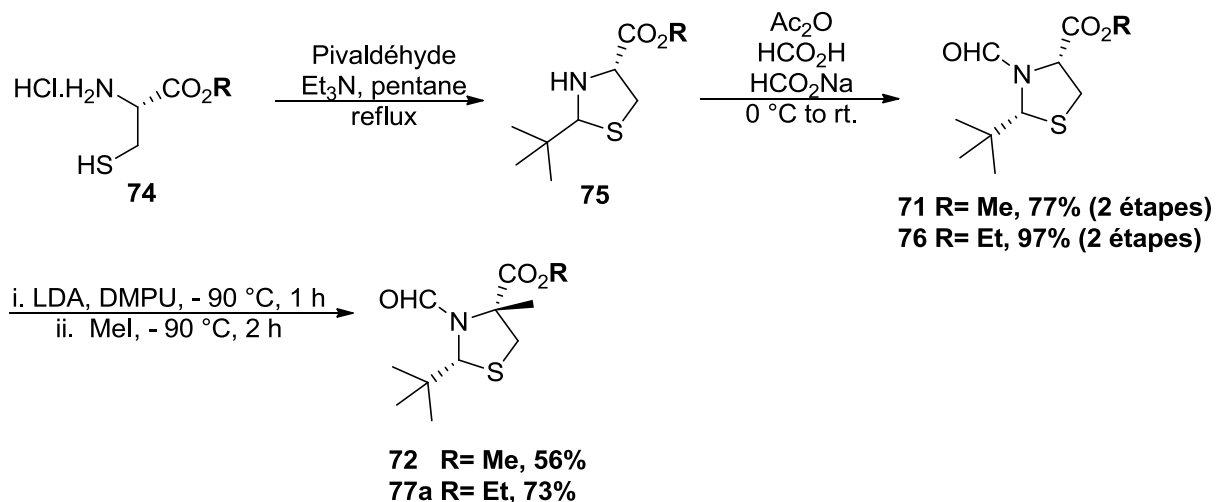
**Figure 6.** Comparaison entre la chaleur générée sous irradiation aux micro-ondes et par chauffage thermique conventionnel<sup>34</sup>

La nature polaire de l'eau, responsable de son fort potentiel d'absorption de micro-ondes, fait en sorte qu'il s'agit d'un excellent solvant pour les réactions sous irradiation aux micro-ondes.<sup>35</sup> Conséquemment, nous avons décidé d'explorer la possibilité d'effectuer la réaction d'hydrolyse de thiazolidines pour la formation de cystéines  $\alpha$ -substituées sous irradiation aux micro-ondes.

### 2.1.2. Optimisation de l'hydrolyse assistée par micro-ondes

Afin de synthétiser les précurseurs d'hydrolyse par alkylation diastéréosélective de thiazolidines par auto-régénération, tel qu'illustré au schéma 15, une légère modification a été apportée au protocole de Pattenden en substituant l'ester méthylique de la cystéine par un ester éthylique qui est commercialement moins dispendieux.<sup>36</sup> Étonnamment, cette modification a aussi eu pour effet d'augmenter significativement le rendement global de la séquence sur grande échelle (**Schéma 15**).

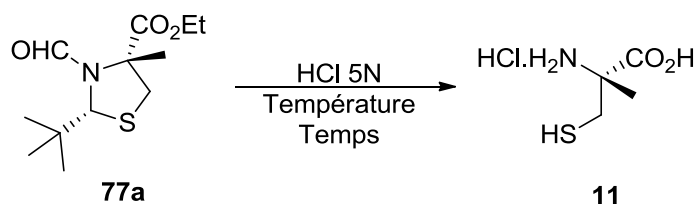
**Schéma 15.** Substitution de l'ester méthylique de la L-cystéine par l'ester éthylique



Lors de nos études préliminaires pour l'hydrolyse sous irradiation aux micro-ondes, il a été déterminé que la réaction pouvait être effectuée à  $190\text{ }^\circ\text{C}$  dans un tube scellé pour fournir la (*R*)-méthylcystéine **11** désirée dans un rendement presque quantitatif. Malheureusement, ces conditions se sont avérées peu reproductives étant donné la haute pression générée, ce qui pouvait résulter en un arrêt de l'appareil. Nous avons donc

optimisé cette réaction afin d'obtenir des conditions optimales en terme de temps de réaction et de reproductibilité (**Tableau 2**).

**Tableau 2.** Optimisation de la température pour l'hydrolyse assistée par micro-ondes



| Entrée   | Temps (min) | Pression (bar) | Température (°C) | Rendement <sup>a</sup> (%) |
|----------|-------------|----------------|------------------|----------------------------|
| 1        | 30          | 22             | 190              | 97                         |
| 2        | 30          | 13             | 170              | 84                         |
| 3        | 30          | 12             | 160              | 89                         |
| <b>4</b> | <b>60</b>   | <b>12</b>      | <b>160</b>       | <b>99</b>                  |
| 5        | 30          | 8              | 150              | 81                         |
| 6        | 60          | 8              | 150              | 89                         |
| 7        | 30          | 4              | 140              | 67                         |

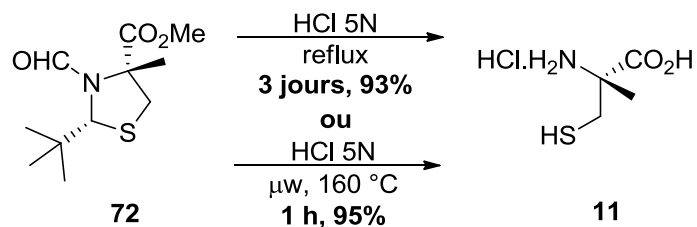
<sup>a</sup> Rendement isolé

Pour des températures supérieures à 160 °C (entrées 1-2), la forte pression rend la réaction moins reproductible, alors que des températures inférieures diminuent l'efficacité de la réaction (entrées 5-7). Ainsi, une température de 160 °C semble représenter le meilleur compromis (entrée 4).

L'utilisation d'autres acides aqueux a aussi été considérée, comme l'acide nitrique par exemple, mais sans obtenir de résultats concluants. Il faut savoir que lors de l'isolation de l'acide aminé, la phase aqueuse doit être concentrée. Cela fait en sorte que si un acide peu volatil est utilisé, le produit sera concentré dans l'acide pur ce qui risque de mener à la décomposition. L'acide chlorhydrique possède l'avantage d'être un gaz et est donc facilement retirable de la phase aqueuse par concentration sous pression réduite. De plus, il s'agit d'un réactif obtenu industriellement sous forme de produits secondaires, ce qui fait en sorte qu'il est très peu dispendieux.<sup>37</sup>

Afin de confirmer hors de tout doute que l'irradiation aux micro-ondes est responsable de l'augmentation de l'efficacité de la réaction, et non grâce à la nature de l'ester qui a été modifié (voir schéma 15), la thiazolidine **72** possédant l'ester méthylique a été synthétisée et soumise aux conditions réactionnelles (**Schéma 16**).

**Schéma 16.** Comparaison entre les conditions thermiques standards et sous irradiation aux micro-ondes

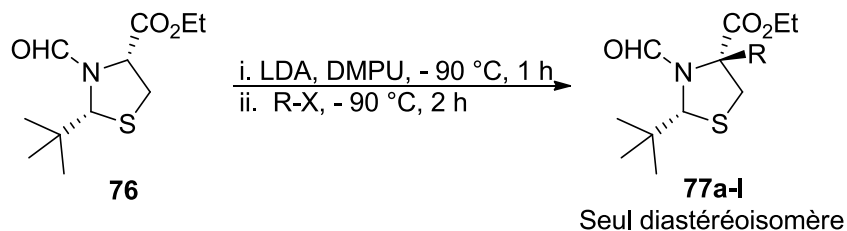




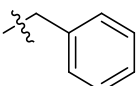
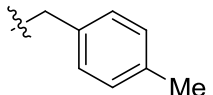
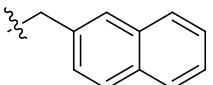
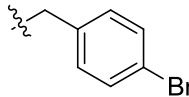
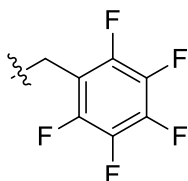
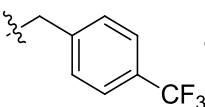
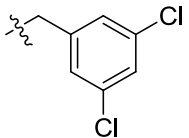
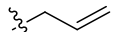
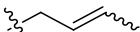
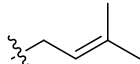
Sous irradiation aux micro-ondes, le haut rendement d'hydrolyse est préservé, alors que le temps de réaction est dramatiquement diminué, passant de trois jours à reflux à seulement une heure à 160 °C dans un tube scellé.

### 2.2.3 Étendue réactionnelle de la réaction et limitations

Avec ces conditions optimales en main, l'étendue réactionnelle de cette méthode a été explorée. Pour ce faire, les précurseurs d'hydrolyse devaient d'abord être synthétisés selon la séquence décrite au schéma 14 (**Tableau 3**).

**Tableau 3.** Étendue réactionnelle pour la réaction d'alkylation de thiazolidines

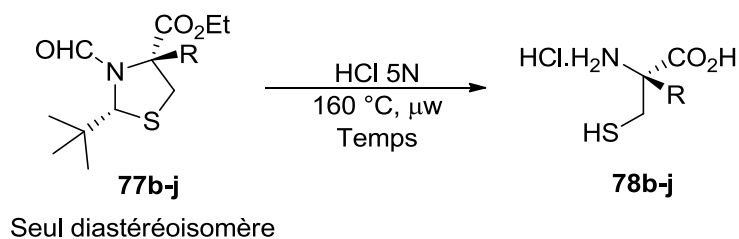


| Entrée | R   | Rendement isolé (%) |
|--------|---|---------------------|
| 1      |  Me <b>77a</b> | 73                  |
| 2      |  Et <b>77b</b> | 25                  |
| 3      |  <b>77c</b>    | 55                  |
| 4      |  <b>77d</b>    | 48                  |
| 5      |  <b>77e</b>    | 58                  |
| 6      |  <b>77f</b>    | 64                  |
| 7      |  <b>77g</b>   | 59                  |
| 8      |  <b>77h</b>  | 79                  |
| 9      |  <b>77i</b>  | 58                  |
| 10     |  <b>77j</b>  | 63                  |
| 11     |  <b>77k</b>  | 55                  |
| 12     |  <b>77l</b>  | 67                  |

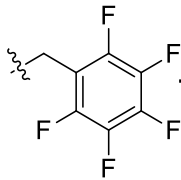
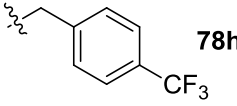
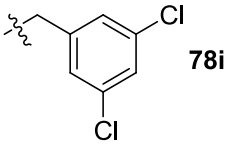
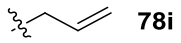
Cette méthode est hautement diastéréosélective puisqu'un seul diastéréoisomère a été obtenu pour les produits d'alkylation synthétisés par cette méthode. Néanmoins, des agents électrophiles fortement activés sont nécessaires pour la formation du centre quaternaire, ce qui explique la nature des groupements R utilisés. Généralement, les substrats plus encombrés et moins électrons-pauvres fournissent des rendements beaucoup plus faibles. De ce fait, l'utilisation de benzyles *o*-substitués, d'accepteurs de Michael et de bromures d'alkyles s'est avérée inefficace, où seulement des produits d'ouverture par  $\beta$ -élimination ont été observés dans de tels cas. De plus, l'incorporation d'un fluor ou d'un brome au moyen d'agents électrophiles tels que Select-Fluor, NFSI ou NBS s'est aussi avérée infructueuse.

Avec ces précurseurs en main, l'étendue réactionnelle de l'hydrolyse a été évaluée (**Tableau 4**).

**Tableau 4.** Étendue réactionnelle de l'hydrolyse sous irradiation aux micro-ondes



| Entrée | R          | Temps (h) | Rendement isolé (%) |
|--------|------------|-----------|---------------------|
| 1      | <b>78b</b> | 1         | 95                  |
| 2      | <b>78c</b> | 2         | 81                  |
| 3      | <b>78d</b> | 10        | 84                  |
| 4      | <b>78e</b> | 10        | 73                  |
| 5      | <b>78f</b> | 10        | 81                  |

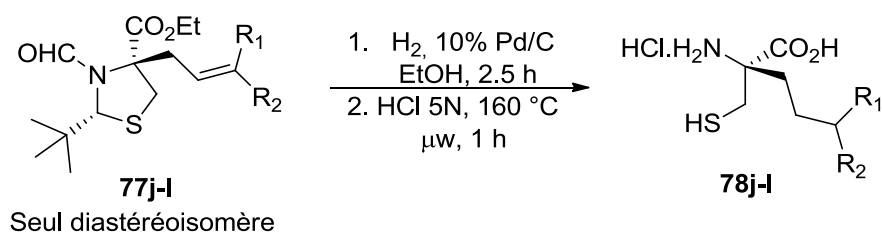
|   |  |    |    |
|---|--|----|----|
| 6 |  <b>78g</b> | 10 | 67 |
| 7 |  <b>78h</b> | 10 | 79 |
| 8 |  <b>78i</b> | 10 | 82 |
| 9 |  <b>78i</b> | 1  | 0  |

Les dérivés éthyle (**78b**) et benzyle (**78c**) sont hydrolysés en 1 et 2 h respectivement dans de bons rendements (entrées 1 et 2). Pour les groupements plus encombrés, tels le *p*-méthylbenzyle (**78d**) et le naphthylméthyle (**78e**), un temps de réaction plus long est nécessaire pour assurer une meilleure conversion (entrées 3 et 4). Le dérivé 4-bromobenzyle (**78f**) n'a fourni que 37% de rendement dans un temps de réaction d'une heure, mais ce rendement peut être augmenté jusqu'à 81% avec un temps de 10h (entrée 5). Il est à noter que l'hydrolyse dans les conditions thermiques conventionnelles ne donne que 33% de rendement pour ce substrat dans un temps de réaction de 3 jours.<sup>33</sup> De manière générale, les dérivés halogénés ne sont pas bien tolérés dans les conditions thermiques standards, tel qu'illustré par un rendement de seulement 18% pour un dérivé 3,5-difluorobenzyle alors qu'aucune conversion n'a été observée pour un dérivé 3,5-bistrifluorométhylbenzyle.<sup>33</sup> L'irradiation aux micro-ondes peut être utilisée pour solutionner cette limitation, tel que démontré avec les dérivés 2,3,4,5,6-pentafluorobenzyle (**78g**), 4-trifluorométhylbenzyle (**78h**) et 3,5-dichlorobenzyle (**78i**) qui sont isolés dans d'excellents rendements (entrées 6,7 et 8). Dans tous les exemples mentionnés ci-dessus, les cystéines  $\alpha$ -substituées ont été obtenues par une séquence de 4 étapes à partir de la L-cystéine et nécessite qu'une seule chromatographie éclairée sur gel de silice.



La nature rude des conditions d'hydrolyse utilisées fait en sorte que plusieurs groupements fonctionnels sont incompatibles. Par exemple, le dérivé allyle (**78j**) ne donne que des produits de décomposition, probablement dus à la réactivité de l'oléfine en conditions acides. Néanmoins, il serait possible d'utiliser l'alcène de ce produit comme levier synthétique afin de la dériver en produits qui, eux, seraient compatibles avec les conditions réactionnelles utilisées. De ce fait, l'hydrogénation des produits d'alkylation (**77j-l**) en vue d'obtenir des  $\alpha$ -alkylcystéines a donc été explorée (**Tableau 5**).

**Tableau 5.** Séquence en deux étapes pour accéder à des  $\alpha$ -alkylcystéines



| Entrée | R <sub>1</sub> | R <sub>2</sub>    | Rendement isolé (%) |           |
|--------|----------------|-------------------|---------------------|-----------|
|        |                |                   | Hydrogénation       | Hydrolyse |
| 1      | H              | H ( <b>78j</b> )  | 97                  | 78        |
| 2      | H              | Me ( <b>78k</b> ) | 92                  | 83        |
| 3      | Me             | Me ( <b>78l</b> ) | 99 <sup>a</sup>     | 68        |

<sup>a</sup> L'hydrogénation a été effectuée pendant 16 h

Au moyen de cette séquence, il a été possible de synthétiser un dérivé propyle, butyle et 3-méthylbutyle dans de bons rendements (entrées 1-3). Il est à noter qu'aucune autre méthode rapportée ne permet d'accéder spécifiquement à ce type de cystéines  $\alpha$ -substituées. D'autres dérivatisations sont envisageables, comme une réaction de métathèse croisée ou un clivage oxydatif, mais n'ont toutefois pas été explorées.

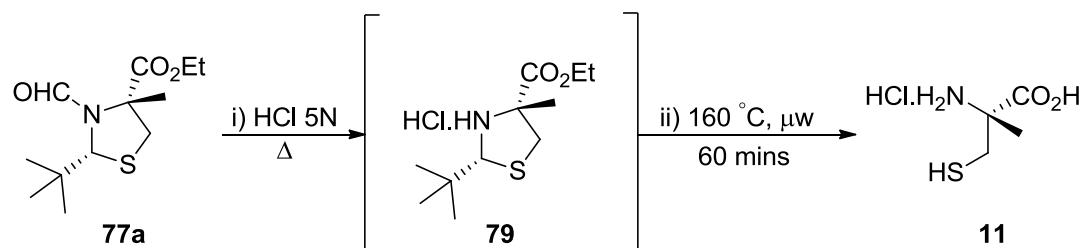
## 2.2 Applicabilité de la méthode sur une échelle multi-grammes

### 2.2.1. Études préliminaires

Une des principales limitations des réactions organiques assistées par micro-ondes est la faible capacité des réacteurs utilisés, ce qui a pour effet de limiter l'échelle sur laquelle la réaction peut être effectuée. Afin de pallier à cette limitation, plusieurs efforts ont été voués au développement de réacteurs à grand volume, de systèmes à haut criblage ou encore de systèmes en écoulement dynamique (*flow reactors*).<sup>38</sup>

Conséquemment, nous avons décidé d'explorer l'applicabilité de notre méthodologie sur grande échelle. Afin d'initier cette étude, nous avons sélectionné l'hydrolyse qui permet d'obtenir la (*R*)-méthylcystéine **11** due au fait qu'elle est la cystéine  $\alpha$ -substituée la plus utilisée de par son occurrence dans différents produits naturels.<sup>5-10</sup> Premièrement, il est intéressant de noter que la réaction peut être effectuée en tube scellé en utilisant le système *Biotage Initiator*, appareil standard pour les réactions sous irradiation aux micro-ondes, sur une échelle allant jusqu'à un gramme (4.0 mmols) pour fournir la (*R*)-méthylcystéine dans un rendement quantitatif. Comme ce système est muni d'un injecteur automatisé, il serait possible de programmer plusieurs réactions successives afin d'obtenir des quantités substantielles de cystéine  $\alpha$ -substituée.

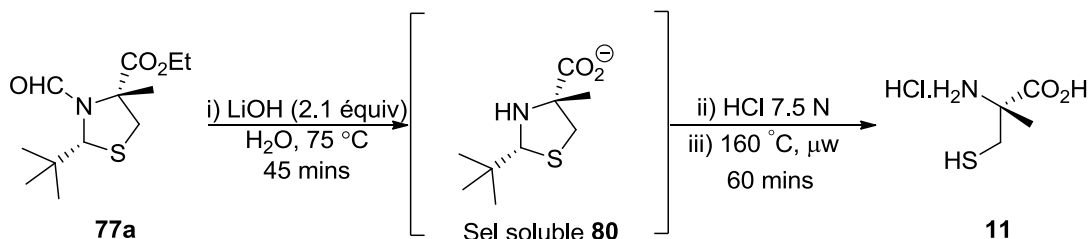
La principale limitation de la réaction d'hydrolyse développée est que le précurseur thiazolidine est insoluble dans le milieu réactionnel, ce qui prohibe l'utilisation de système en écoulement dynamique, où un mélange homogène est requis. Afin de palier à cette contrainte, il serait envisageable de libérer l'amine de son groupement formyle, théoriquement labile,<sup>39</sup> afin de générer un sel qui lui serait soluble en solvant aqueux. Pour ce faire, l'échantillon a été préchauffé dans un ballon en présence d'acide chlorhydrique 5N (**Tableau 6**).

**Tableau 6.** Conditions de déformylation pour former un sel soluble en milieu aqueux

| Entrée | Température (°C) | Temps (min) | Observations |
|--------|------------------|-------------|--------------|
| 1      | 50-60            | 15          | Insoluble    |
| 2      | 60-70            | 15          | Insoluble    |
| 3      | 75-80            | 30          | Insoluble    |
| 4      | 85-90            | 45          | Insoluble    |
| 5      | 95-100           | 60          | Insoluble    |
| 6      | reflux           | 120         | Insoluble    |

Peu importe les conditions acides utilisées, aucune solubilité n'a été observée. En effet, le mélange réactionnel demeure hétérogène même lorsque chauffé à reflux pendant deux heures. À la lumière de ces résultats, il semble que la préparation d'un substrat soluble en milieu acide ne constitue pas une option pratique afin de développer un procédé compatible avec un système en écoulement dynamique. Comme le groupement formyle est également labile en conditions basiques,<sup>39</sup> une alternative où une base, aussi capable de saponifier l'ester, a été explorée (**Schéma 17**).

**Schéma 17.** Réactions de déformylation et saponification en conditions basiques



Bien que ces conditions aient permis d'obtenir un intermédiaire soluble en milieu aqueux, deux autres problèmes sont survenus. D'une part, lorsque l'acide chlorhydrique 7.5N a été ajouté pour rétablir la concentration à 5N, une précipitation a été observée. D'autre part, le produit obtenu après hydrolyse en milieu acide est forcément contaminé par des sels de chlorure de lithium provenant de la réaction de neutralisation. Ces deux effets font en sorte d'éliminer cette option pour l'exploration de système en écoulement continu.

Une alternative envisageable est d'utiliser des cosolvants organiques miscibles avec l'eau qui pourraient permettre de solubiliser le substrat. L'utilisation de THF ou 1,4-dioxane dans une proportion 1:3 avec le HCl 5N a effectivement fourni la cystéine  $\alpha$ -substituée, celle-ci étant cependant contaminée par des sous-produits inséparables de polymérisation provenant de l'ouverture du THF ou 1,4-dioxane. Pour sa part, l'utilisation de méthanol, dans une proportion 1:1, n'a donné que du substrat de départ, sans trace de produit désiré. Il semble que l'acide chlorhydrique, beaucoup moins soluble sous forme ionique dans le méthanol, ait été libéré sous forme de gaz en chauffant, prohibant ainsi l'hydrolyse de la thiazolidine.

### 2.2.2. Utilisation du réacteur *CEM Stop-flow Voyager*

L'ensemble des différentes alternatives envisagées afin de rendre la réaction d'hydrolyse compatible avec les systèmes en écoulement dynamique se sont avérés inefficaces. Dans cette perspective, d'autres systèmes où l'homogénéité n'est pas requise ont été explorés. Un système qui répond à ce critère et qui s'applique à la synthèse sur grande échelle est le système *CEM Stop-flow Voyager* (**Figure 7**).<sup>40</sup>



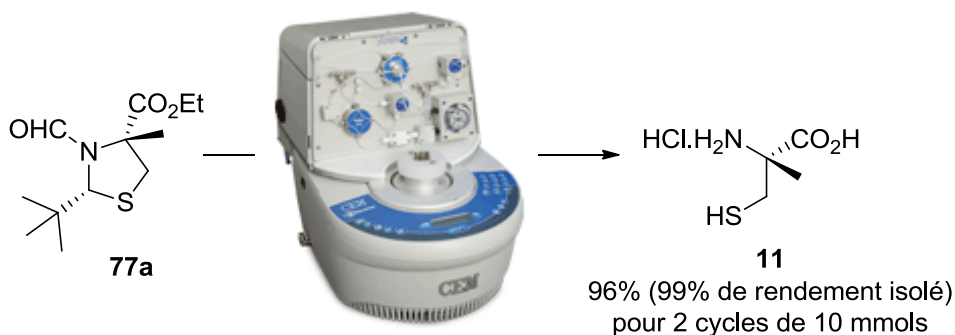
**Figure 7.** Système *CEM Stop-flow Voyager*

Ce système est constitué d'un réacteur possédant une capacité de 80 mL, ce qui correspond à plus de deux fois la capacité maximale du système *Biotage Initiator*. Son fonctionnement repose sur la séquence suivante:

1. Le substrat en solution, les réactifs et le solvant sont pompés dans le système.
2. La réaction est effectuée sous irradiation aux micro-ondes dans le réacteur principal.
3. Une fois la réaction complétée, le mélange réactionnel résultant est pompé vers une bouteille de sortie.

Une fois le processus initialisé, il est théoriquement possible de synthétiser des quantités substantielles de produits en effectuant plusieurs cycles. Afin d'adapter notre méthodologie au système *CEM Stop-flow Voyager*, différents paramètres doivent être tenu en compte. Premièrement, il est impossible de sceller le système sous atmosphère d'argon. Conséquemment, le solvant doit donc être rigoureusement dégazé avant la réaction et des ballons d'argon sont ajoutés aux bouteilles de solvant et substrat. Deuxièmement, comme le mélange est hétérogène, la solution doit être agitée vigoureusement afin de créer une suspension, qui elle pourra être pompée aux travers des tubes. De plus, suivant le dernier cycle, une dernière réaction où seulement le solvant est utilisé pour rincer les tubes et le réacteur est effectuée. En apportant ces ajustements, il a été possible d'effectuer la réaction sur une échelle allant jusqu'à 5 grammes (20 mmol), soit deux cycles de 2.5 g suivis d'un cycle de rinçage, et de démontrer la faisabilité de notre méthodologie sur une échelle multi-grammes (**Schéma 18**).

**Schéma 18.** Hydrolyse sur échelle multi-grammes pour la synthèse de la (*R*)-méthylcystéine **11** au moyen du système *CEM Stop-flow Voyager*

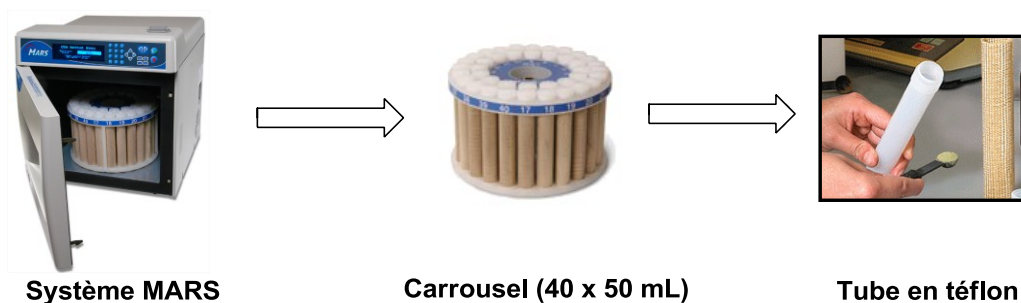


Bien que ces premiers résultats ont été un succès, cette méthodologie s'est avérée être non reproductible. En effet, l'utilisation de HCl 5N à 160 °C, un solvant très corrosif,

est incompatible avec l'appareil. Par conséquent, des fuites ont été observées lors d'essais subséquents, entraînant des pertes de produit en plus d'être particulièrement dangereux étant donné la pression générée et la nature du solvant utilisé.

### 2.2.3. Utilisation du système à haut criblage *Microwaves Accelerated Reaction System (MARS)*

Dans une perspective de production à grande échelle, il est indispensable d'utiliser un système qui est compatible avec l'utilisation de l'acide chlorhydrique hautement corrosif. Le système *MARS*, traditionnellement utilisé pour la digestion de protéines,<sup>35a</sup> est conçu pour répondre à ces exigences. (**Figure 8**)



**Figure 8.** Système à haut criblage *MARS*

L'appareil contient un carrousel qui lui-même contient 40 tubes de téflon scellés d'une capacité de 50 mL chacun. Avec une telle capacité, il est possible d'effectuer une réaction sur une échelle de 8 mmols dans chaque tube scellé. Ainsi, la réaction a été effectuée sur une échelle de 10 g (5 tubes en parallèle contenant 2 g chacun) pour établir une preuve de concept (**Schéma 19**).

**Schéma 19.** Hydrolyse sur une échelle multi-grammes pour la synthèse de la-(*R*)-méthylcystéine **11** au moyen du système *MARS*



De manière satisfaisante, la réaction s'est avérée être hautement représentative de ce qui est traditionnellement observé avec le système standard *Biotage Initiator*. De plus cette réaction est hautement reproductible comparativement au système *CEM Stop-flow Voyager*. À la lumière de ces résultats et considérant la capacité maximale de ce système, cette méthodologie pourrait être effectuée sur une échelle allant jusqu'à 80 grammes en seulement 1 h. Compte tenu que la séquence pour la synthèse de précurseur d'hydrolyse pourrait être effectuée au niveau industriel,<sup>41</sup> cette méthode constitue une amélioration considérable pour la synthèse de quantités substantielles de cystéines  $\alpha$ -substituées comparativement aux méthodes préalablement décrites dans la littérature.

### 2.3. Conclusion

En résumé, une hydrolyse de thiazolidines sous irradiation aux micro-ondes a été développée pour la formation d' $\alpha$ -alkylcystéines. Dans ces conditions réactionnelles, l'efficacité de la réaction ainsi que l'étendue réactionnelle a été significativement améliorée. L'efficacité de cette méthode a particulièrement été mise en valeur par la synthèse de dérivés benzyles halogénés, permettant l'accès à une variété de nouvelles cystéines  $\alpha$ -substituées. Ces acides aminés pourraient potentiellement être utilisés dans différentes études de relation structure-activité de produits naturels incorporant des thiazolines avec un centre quaternaire.



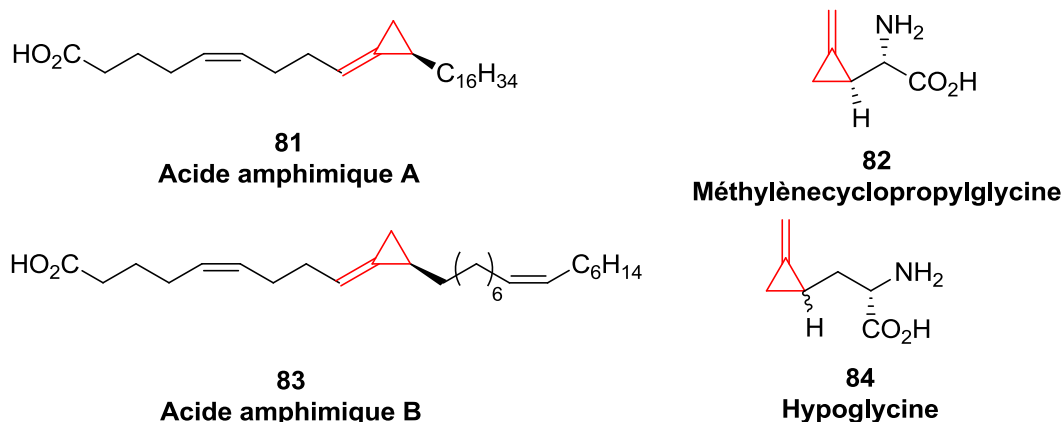
De plus, l'applicabilité de cette méthode sur grande échelle a été explorée. Malgré que cette réaction s'est avérée être incompatible avec l'utilisation de systèmes en écoulement dynamique, il a été possible d'utiliser le système *MARS*, un appareil à haut-criblage, pour synthétiser des quantités substantielles de cystéines  $\alpha$ -substituées.

## Chapitre 3 : Les alkylidèncyclopropanes : réactivité, utilités et synthèses

### 3.1. Réactivité et applications générales des alkylidèncyclopropanes

#### 3.1.1 Introduction

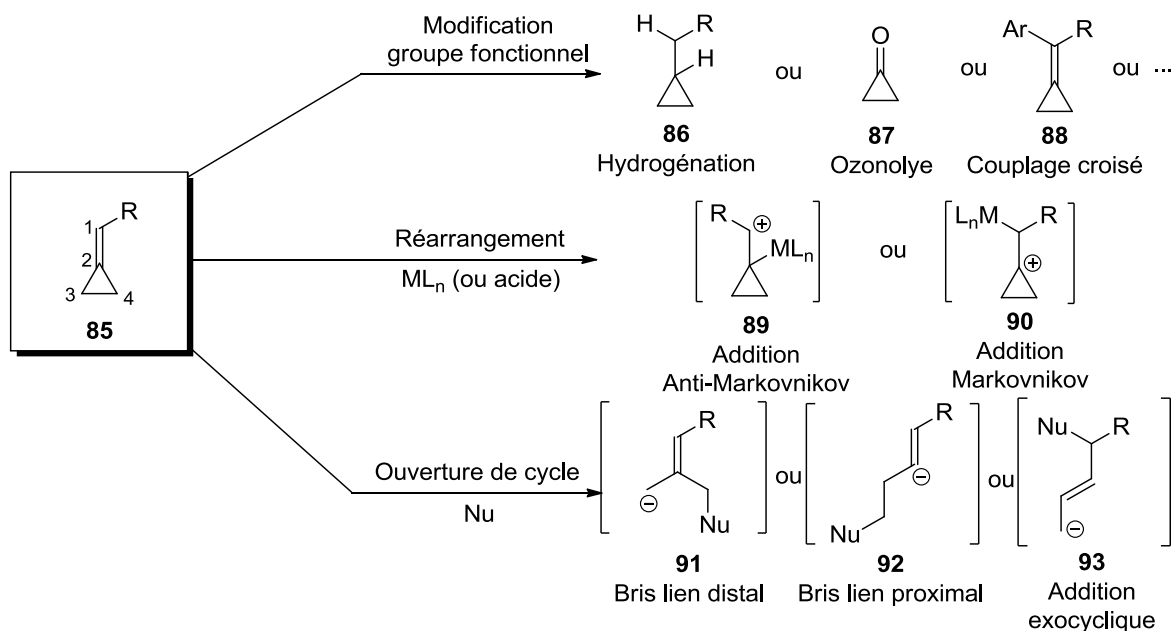
Les alkylidèncyclopropanes (ACPs) représentent une catégorie de composés hautement intéressants en chimie organique. Malgré leur structure très tendue (40 kcal/mol), ils sont généralement stables à la température ambiante, ce qui permet leur utilisation comme précurseurs dans plusieurs applications.<sup>42</sup> Ce motif est même retrouvé dans certains produits naturels<sup>43</sup> en plus d'avoir été récemment utilisé dans le développement d'analogues de nucléosides (**Figure 9**).<sup>44</sup>



**Figure 9.** Produits naturels incorporant l'unité alkylidèncyclopropane

De par leur réactivité, les ACPs sont avant tout utilisés comme précurseurs dans une multitude de méthodologies (**Schéma 20**)

**Schéma 20.** Applications générales des ACPs<sup>42</sup>

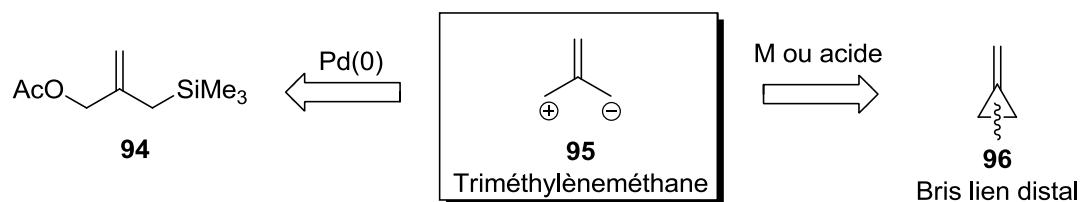


Dans un premier temps, il est possible d'effectuer des modifications de groupements fonctionnels selon la nature des substituants sur l'ACP. Plus spécifiquement, l'alcène fusionné au cyclopropyle peut être utilisé comme levier synthétique pour accéder à des cyclopropanes, cyclopropanones ou d'autres ACPs.<sup>42c</sup> Les ACPs ont une forte prédisposition pour les réarrangements puisque le relâchement de la tension de cycle du cyclopropyle constitue une importante force motrice thermodynamique. Selon le métal de transition ou l'acide utilisé et la nature des substituants sur l'ACP, il peut y avoir deux modes d'addition pour former un carbocation. Le premier est l'addition anti-Markovnikov, où le carbocation est localisé sur le C<sub>1</sub>, et le second est l'addition Markovnikov, où le carbocation est localisé sur le C<sub>2</sub> du cyclopropyle. Sans ajout de réactifs, ces produits peuvent réagir de façon intramoléculaire dans des réactions d'isomérisation pour donner des cyclobutènes,<sup>45</sup> des 1,3-butadiènes,<sup>46</sup> ou encore des composés cycliques et hétérocycles par cycloisomérisation.<sup>47</sup> En ce qui concerne les réactions par ouverture de cycle, trois régiosélectivités peuvent être observées: bris du lien distal (entre C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>), bris du lien proximal (entre C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>) et addition exocyclique (sur C<sub>1</sub>). Le mode d'ouverture dépend, ici aussi, fortement de la substitution sur le cyclopropyle et peut être déclenché, voire même contrôlé, par un métal de transition, un acide de Brønsted ou un acide de Lewis. Ces

réactions ont été largement explorées dans la littérature avec une variété de nucléophiles, tels que les amines,<sup>48</sup> alcools,<sup>49</sup> halogénures,<sup>50</sup> espèces bi-métalliques,<sup>51</sup> thiols et séléniols.<sup>52</sup> De plus, il est possible de former des liens C-C par des réactions d'alkylations,<sup>53</sup> d'acylations,<sup>54</sup> et de carboxylations<sup>55</sup>.

### 3.1.2 Les alkylidèncyclopropanes en réaction de cycloaddition

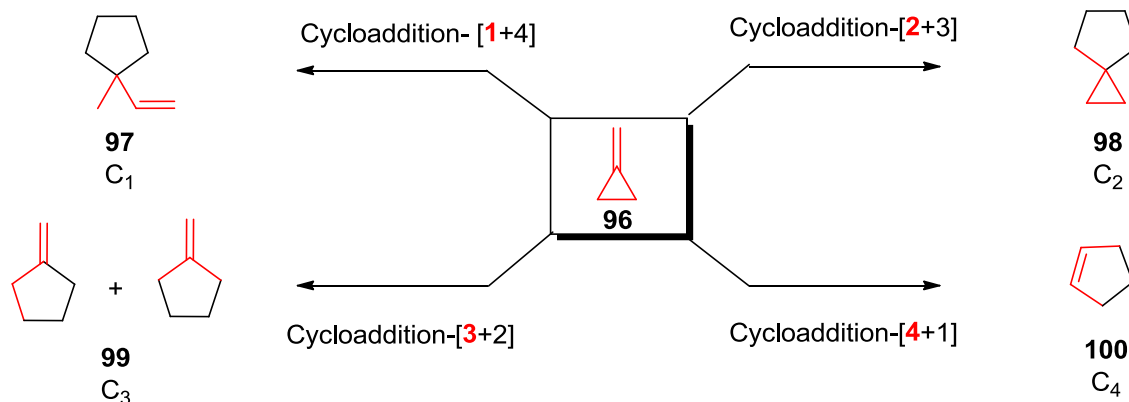
La réactivité la plus reconnue des ACPs est leur utilisation en tant que partenaires pour les réactions de cycloadditions concertées.<sup>56</sup> En fait, les ACPs peuvent être utilisés comme précurseurs de l'intermédiaire triméthylèneméthane (TMM) **95**, espèce énormément utilisée en cycloaddition-[3+2] pour la formation d'alkylidèncyclopentanes (**Figure 10**).<sup>57</sup>



**Figure 10.** Précurseurs du synthon TMM

Contrairement à d'autres précurseurs de TMM, les ACPs sont beaucoup plus polyvalents puisqu'ils peuvent être utilisés comme unité C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> dans différentes réactions de cycloaddition (**Schéma 21**).

**Schéma 21.** Applications des alkylidèncyclopropanes en réactions de cycloaddition

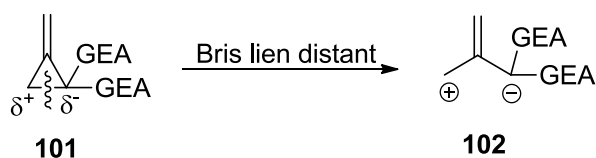


Les ACPs sont principalement utilisés comme dipolarophiles dans les cycloadditions 1,3-dipolaires,<sup>58</sup> ou encore comme diénophiles dans les cycloaddition-[4+2].<sup>59</sup> De plus il peuvent être utilisés comme partenaires dans une gamme de réactions péricycliques, telles que les cycloadditions-[1+4],<sup>60</sup> [2+1],<sup>61</sup> [2+2],<sup>62</sup> [2+2+2],<sup>63</sup> [3+1],<sup>64</sup> [3+1+1],<sup>65</sup> [3+2+2],<sup>66</sup> [3+4],<sup>67</sup>, et [4+1],<sup>68</sup> ainsi que dans la réaction de Pauson-Khand.<sup>69</sup> Encore une fois, la nature de la réaction observée est gouvernée par la nature des substituants sur l'ACP, du métal ou de l'acide utilisé, mais aussi du partenaire de cycloaddition. L'ensemble de ces possibilités fait en sorte que les ACPs sont parmi les unités les plus polyvalentes en cycloaddition et servent comme précurseurs dans une multitude de méthodologies.

### 3.2 Applications et utilités des alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs

Tel que discuté en section 3.1, le mode d'ouverture du cyclopropane des ACPs dépend fortement de la nature des substituants sur celui-ci. Ainsi, les ACPs qui possèdent des groupements électro-accepteurs disposent d'une réactivité accrue dans différentes réactions d'ouverture de cycle due à leur capacité à stabiliser l'intermédiaire anionique ouvert **102** (Schéma 22).

**Schéma 22.** Formation d'un intermédiaire de type TMM à partir d'ACP 1,1-di-accepteurs

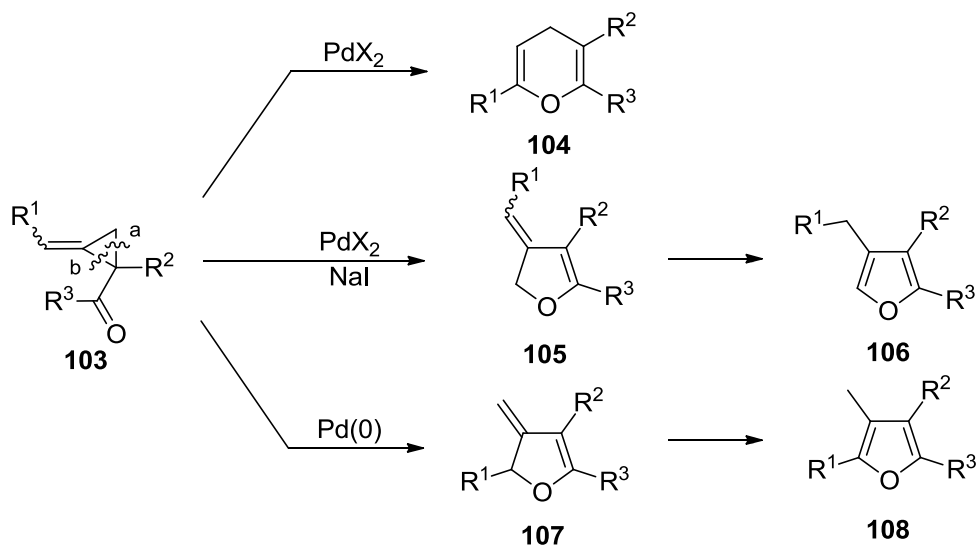


Il est possible d'exploiter cette réactivité particulière pour le développement de différentes réactions, par exemple dans des cycloisomérisations où le substrat subit un réarrangement de type intramoléculaire afin de libérer la haute tension de cycle.

### 3.2.1. Réactions de cycloisomérisations

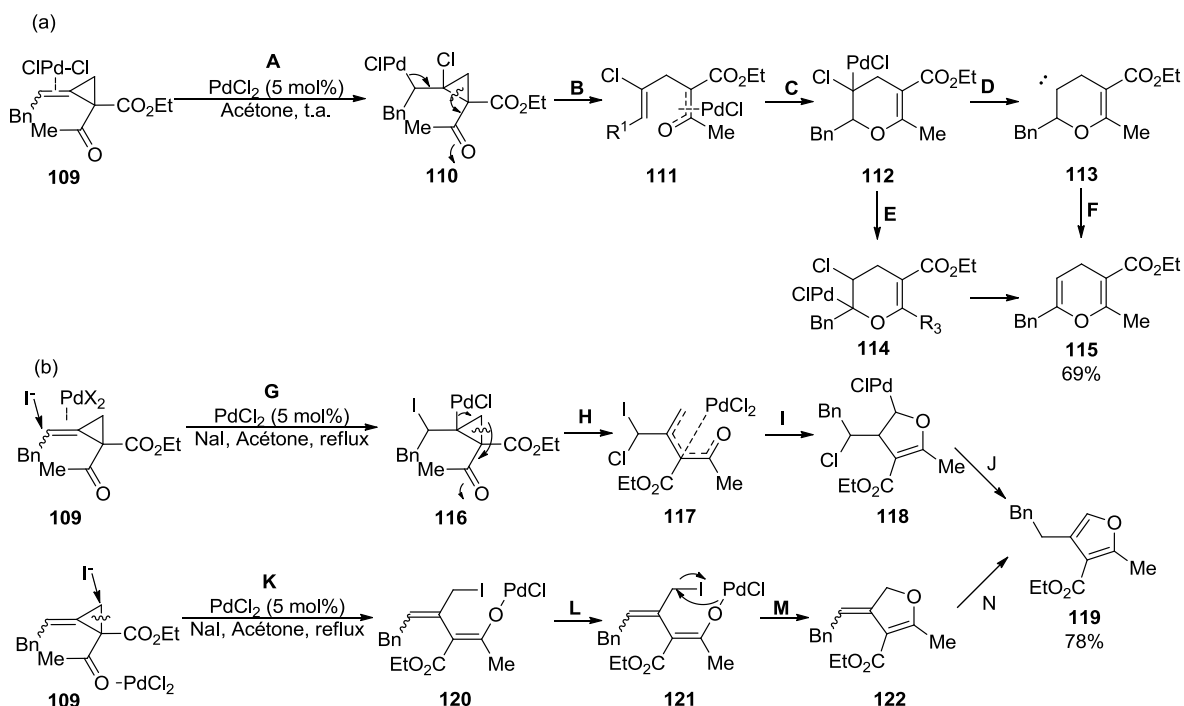
Le groupe du Pr. Ma a exploité ce type de réarrangement, déclenché par une halogénopalladation, à partir de céto-ACPs afin d'accéder sélectivement à des dérivés pyranes ou furanes (**Schéma 23**).<sup>70</sup>

**Schéma 23.** Différents chemins réactionnels pour la réaction de cycloisomérisation de céto-ACP<sup>70</sup>



Ce système a initialement été exploré avec les dicéto-ACPs, mais a par la suite été étendu à des dérivés cétoesters, cétosulfones, mono-cétones et mono-aldéhydes. Lors de ces études, un effet dramatique de sel a été découvert. En effet, lorsque la réaction est effectuée en absence d'iodure de sodium (NaI), seul le pyrane est observé, alors qu'en présence de NaI, seul le furane l'est (**Schéma 24**).

**Schéma 24.** Mécanismes proposés de la cycloisomérisation de céto-ACPs (a) en absence de NaI. (b) en présence de NaI<sup>70</sup>



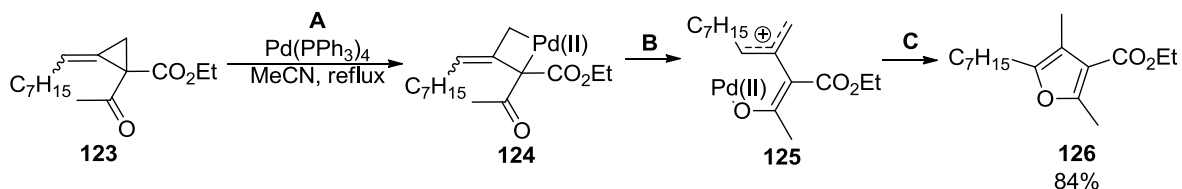
En l'absence de NaI (**a**), la réaction d'halogénopalladation de type-Markovnikov (**A**) génère l'intermédiaire réactif **110** qui subit une réaction de  $\beta$ -décarbopalladation impliquant un bris du lien proximal (**B**). Une insertion de type *endo* intramoléculaire du lien  $\text{C=C}$  dans le lien oxypalladium (**C**) génère l'intermédiaire **112** qui peut réarranger de deux manières différentes. Une séquence plausible de  $\beta$ -H-élimination suivit d'une halogénopalladation (**E**) puis d'une  $\beta$ -halogénoélimination pourrait être responsable de la formation de l'unité pyrane **115**. Une autre possibilité est que cet intermédiaire subit une  $\alpha$ -halogénoélimination pour générer un carbène (**D**) suivit d'une migration-1,2 intramoléculaire d'hydrogène (**F**)

En présence de NaI, le produit observé correspond au furane **119** et non au pyrane **115**. Deux mécanismes peuvent expliquer ce phénomène (**b**) : le premier consiste en l'addition exocyclique de l'anion iodure (**I**) sur le lien  $\text{C=C}$  coordonné par le complexe de Pd(II) (**G**) pour donner le produit d'addition anti-Markovnikov **116**. Par la suite, une  $\beta$ -

décarbopalladation impliquant un bris du lien distal (**H**), une insertion de type *endo* intramoléculaire du lien C=C dans le lien oxypalladium (**I**), une  $\beta$ -halogénoélimination et finalement l'aromatisation (**J**) fournit le furane **119**. Un autre mécanisme plausible est le clivage du lien distal par l'addition de l'ion iodure directement sur le carbone non-substitué du cyclopropyle, où le Pd(II) joue le rôle d'acide de Lewis en activant le carbonyle (**L**). Le furane **119** est ensuite obtenu par *O*-allylation intramoléculaire de l'énolate **117** (**M**) et aromatisation de **118** (**N**).

Complémentairement à cette méthode, un furane tétrasubstitué peut être obtenu en présence de Pd(0) (**Schéma 25**).

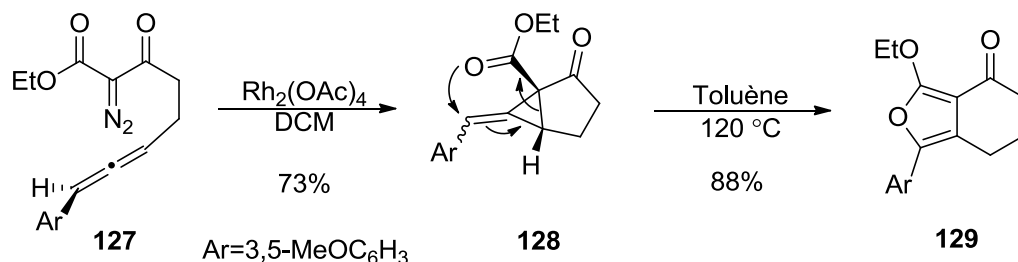
**Schéma 25.** Cycloisomérisation de céto-ACPs en présence de Pd(0)<sup>70</sup>



En présence de Pd(0), il a d'abord addition oxydante dans le lien C-C distal (**A**). Le C-énolate **124** obtenu équilibre vers l'*O*-énolate **125**, libérant ainsi un système  $\Pi$ -allyle stabilisé par le Pd(II) (**B**). Une *O*-alkylation sélective de l'énolate sur le carbone portant  $R^3$ , où la charge partielle positive est mieux stabilisée, suivit d'une aromatisation permet d'isoler le furane tétrasubstitué **126** (**C**).

Plus récemment, le groupe du Pr. Sarpong a étudié une variation de cette réaction à partir d'un ACP-cétoester (**Schéma 26**).<sup>71</sup>

**Schéma 26.** Cycloisomérisation thermique pour la formation de furanes tétrasubstitués<sup>71</sup>







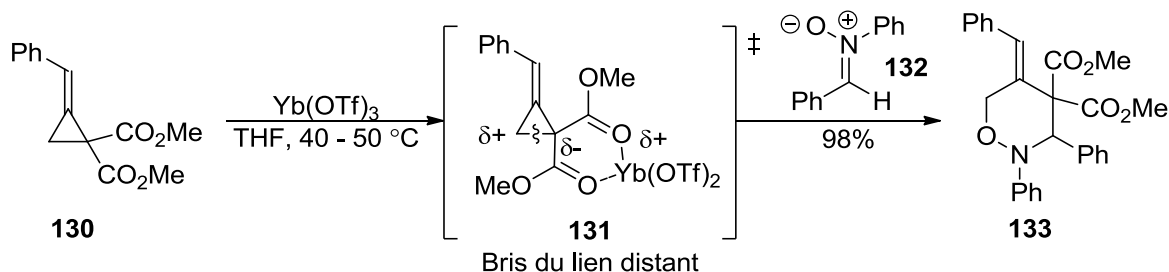
Dans ce cas précisément, la chaleur est suffisante pour déclencher la cycloisomérisation, probablement dû à la forte tension de cycle de l'intermédiaire ACP **128**. Les unités ainsi obtenues peuvent être oxydées en isobenzofuranes pouvant subir des réactions de cycloaddition.

### 3.2.2. Réactions de cycloadditions

Les cycloadditions formelles de cyclopropanes 1,1-di-accepteurs ont largement été explorées dans la littérature, principalement dû au fait que ces réactions sont stéréospécifiques, ce qui permet de conserver l'information chirale du substrat vers le produit.<sup>72</sup> Plusieurs dipôles-1,3 et dipolarophiles ont été explorés comme partenaires dans ses réactions : aldéhydes,<sup>73</sup> imines,<sup>74</sup> nitrones,<sup>75</sup> éthers d'énol,<sup>76</sup> hétérocumulènes,<sup>77</sup> isocyanides,<sup>78</sup> et diazènes.<sup>79</sup>

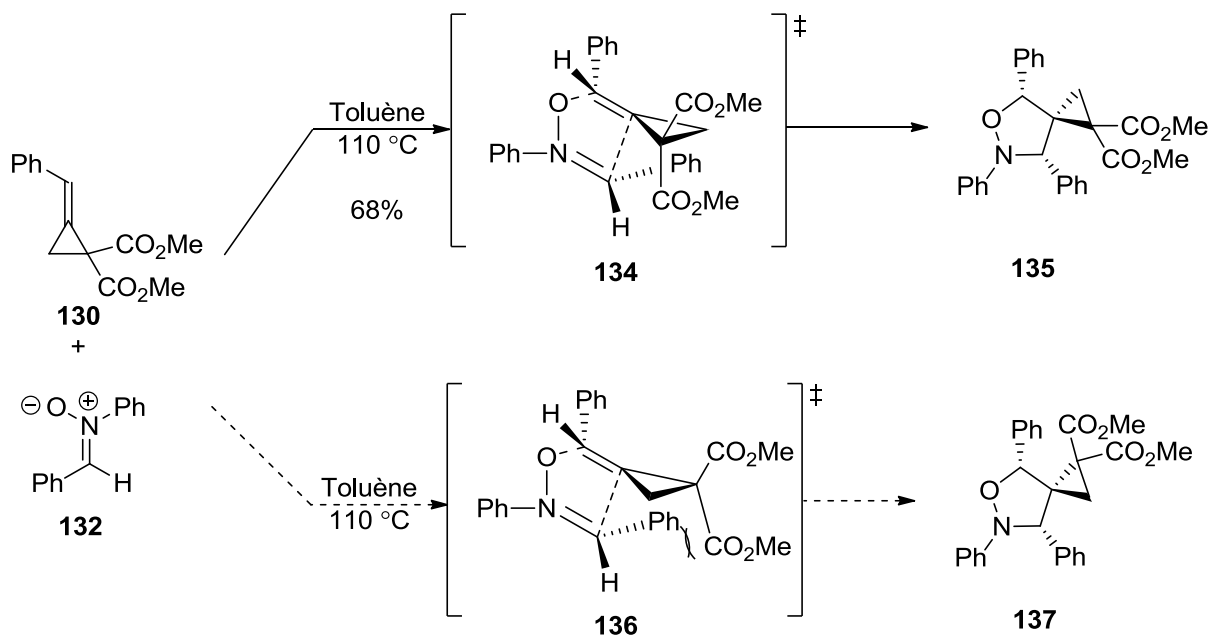
De façon analogue, l'utilisation de nitrones comme dipôles-1,3 en présence d'un acide de Lewis a été explorée dans des réactions de cycloaddition avec des ACPs 1,1-diesters (**Schéma 27**).<sup>80</sup>

**Schéma 27.** Cycloaddition-[3+3] entre un ACP 1,1-di-accepteur et une nitronne catalysée par un acide de Lewis<sup>80</sup>



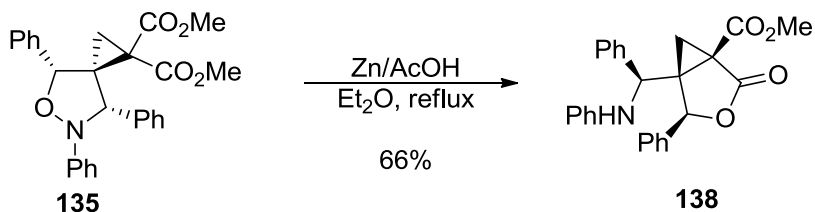
Dans cette réaction, l'acide de Lewis joue un rôle clé et permet de moduler les facteurs électroniques de l'état de transition de type TMM en polarisant davantage le lien distal par rapport à l'alcène. Cet effet est important puisque lorsque la cycloaddition est effectuée thermiquement sans acide de Lewis, une cycloaddition-[3+2] avec l'alcène exocyclique est plutôt observée (**Schéma 28**).<sup>81</sup>

**Schéma 28.** Cycloaddition-[3+2] entre une nitroène et l'alcène exocyclique d'un ACP 1,1-di-accepteur<sup>81</sup>



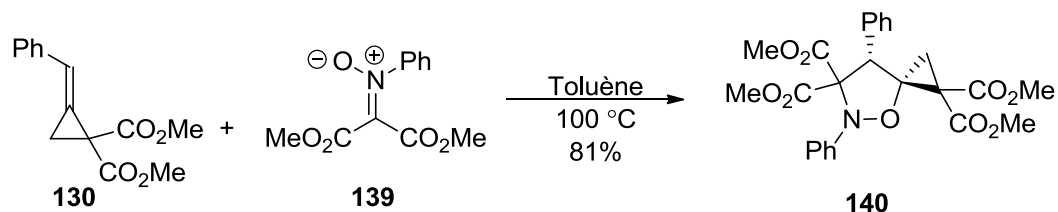
Un seul diastéréoisomère est obtenu dans cette réaction, ce qui s'explique par la répulsion stérique minimisée entre le substituant aryle<sup>2</sup> de la nitroène et le *gem*-diester du cyclopropyle. De plus, la régiosélectivité s'explique par la polarisation de l'alcène induite par le phényle, où la position benzylique accommode davantage une charge positive. Contrairement aux produits de cycloaddition-[3+3], le lien N-O des produits obtenus par la cycloaddition-[3+2] peut être réduit afin de former l'amino alcool qui réarrange aussitôt par lactonisation pour former un bicyclic-3,5 (**Schéma 29**).

**Schéma 29.** Réduction du lien N-O du produit de cycloaddition avec une nitroène<sup>81</sup>



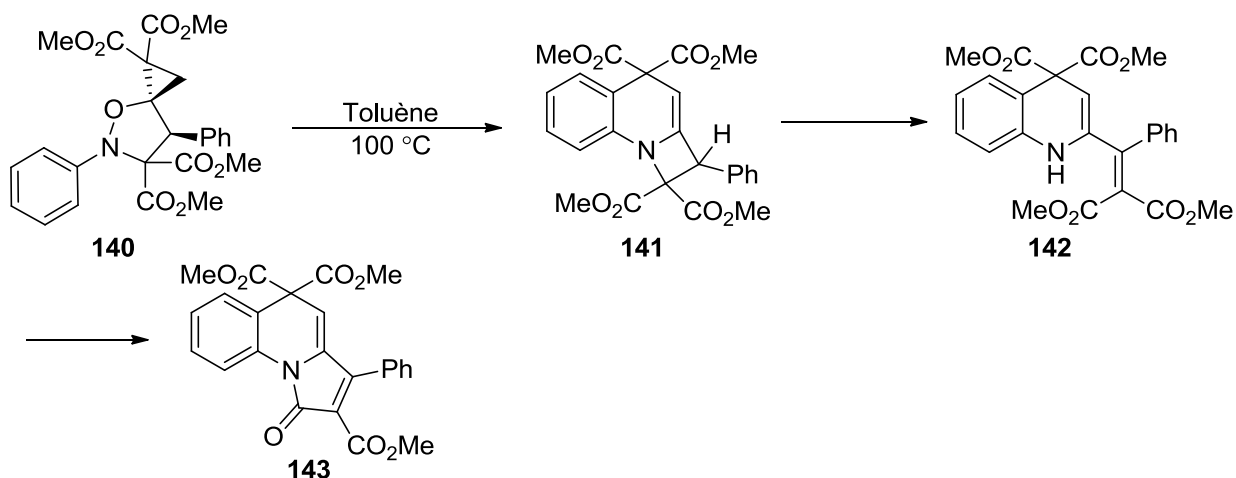
La nature de la nitroène joue aussi un rôle crucial, car l'utilisation d'un partenaire encombré, une nitroène *N,C,C*-trisubstituée, inverse la régiosélectivité de la cycloaddition dipolaire-1,3 (**Schéma 30**).<sup>82</sup>

**Schéma 30.** Inversion de la régiosélectivité en utilisant une nitroène *N,C,C*-trisubstituée<sup>82</sup>



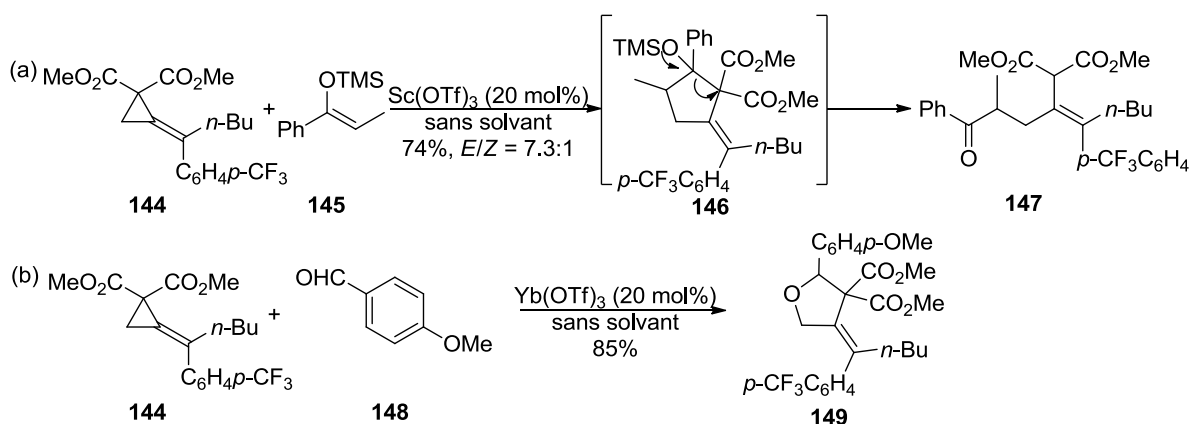
Ces produits sont instables dans les conditions réactionnelles et isomérisent dans une séquence incluant vraisemblablement un réarrangement de Brandi-Guarna, une élimination puis une lactamisation de l'intermédiaire azocinone **142** (Schéma 31).

**Schéma 31.** Réarrangement de Brandi-Guarna du produit de cycloaddition [3+2]<sup>82</sup>



Comme dans le cas des cyclopropanes 1,1-di-accepteurs, d'autres partenaires ont été utilisés pour les réactions de cycloaddition formelles avec des ACPs 1,1-di-accepteurs, tels un éther d'énol silylé et un aldéhyde (Schéma 32).<sup>83</sup>

**Schéma 32.** Cycloadditions [3+2] entre un ACP 1,1-di-accepteur et (a) un éther d'énol silylé (b) un aldéhyde<sup>83</sup>

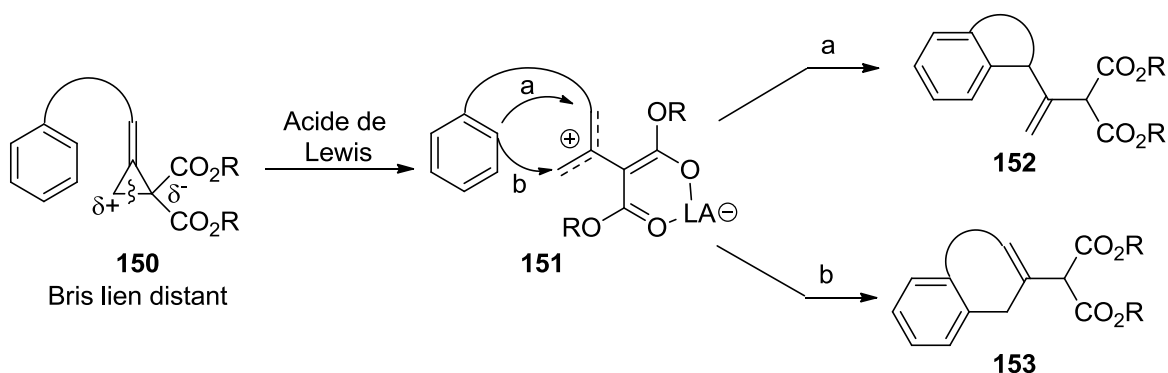


Ces exemples sont spécifiques puisqu'ils ont été effectués uniquement sur le substrat **144**. Dans le cas de la cycloaddition avec l'éther d'énol silylé **145**, le produit de cycloaddition obtenu est instable et ouvre spontanément pour donner une cétone, alors que pour la cycloaddition avec l'aldéhyde **148**, un dérivé tétrahydrofurane est obtenu.

### 3.3.3 Réarrangements par ouverture de cycle

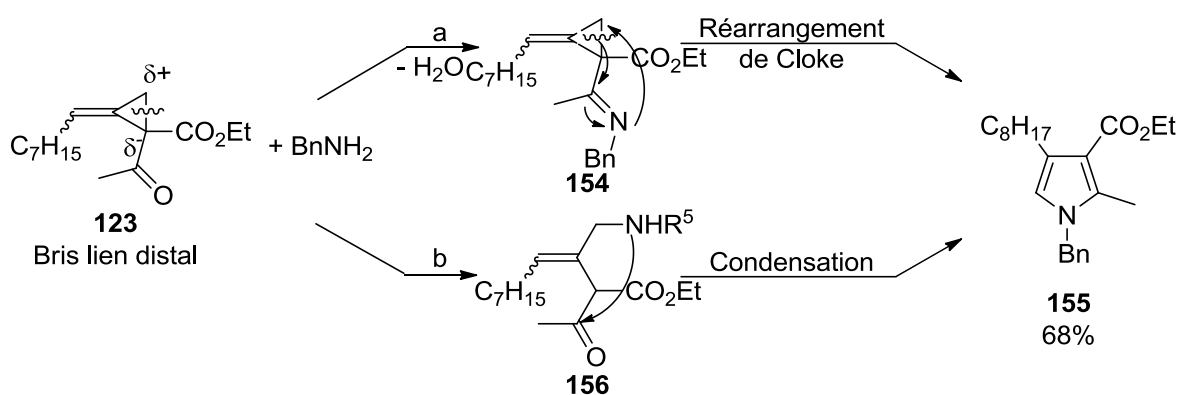
En présence d'un nucléophile interne, l'activation par un acide de Lewis résulte en un réarrangement par ouverture de cycle intramoléculaire. Par exemple, une réaction de Friedel-Craft est observée avec des dérivés possédant un noyau aromatique au sein de leur structure (**Schéma 33**).<sup>84</sup>

**Schéma 33.** Réactions tandem d'ouverture de cycle et Friedel-Crafts intramoléculaire<sup>84</sup>



Selon la longueur de la chaîne, différents produits peuvent être obtenus. Selon le mode de fermeture **b**, si l'aromatique est lié directement à l'ACP ( $n=0$ ) la réaction génère un indène, alors que si l'aromatique est espacé d'un carbone ( $n=1$ ) des dihydronaphthalènes sont obtenus. La fermeture **a** est observée lorsque  $n=3$  pour donner des dérivés de tétrahydronaphtalène. Une approche analogue a été aussi développée pour la synthèse de pyrroles trisubstitués (**Schéma 34**).<sup>85</sup>

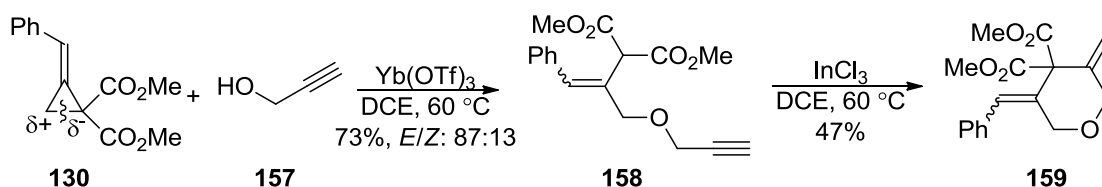
**Schéma 34.** Mécanismes plausibles pour la formation de pyrroles par condensation d'une amine sur un ACP 1,1-di-accepteur<sup>85</sup>



Un premier mécanisme plausible pour cette réaction débute par une condensation de l'amine sur la cétone ce qui permet de livrer le nucléophile de manière intramoléculaire (**a**). Un réarrangement de Cloue suivi d'une aromatisation permet ensuite de former la pyrrole **155**. Un autre mécanisme plausible consiste en l'addition d'un nucléophile de manière intermoléculaire suivie de la condensation de l'amine sur la cétone pour donner le produit désiré après aromatisation (**b**).

Ce dernier mécanisme suggère que l'utilisation d'un nucléophile externe est possible pour effectuer un réarrangement par ouverture de cycle intermoléculaire. Un partenaire qui s'est avéré compatible pour ce type de réaction intermoléculaire est l'alcool propargylique (**Schéma 35**).<sup>86</sup>

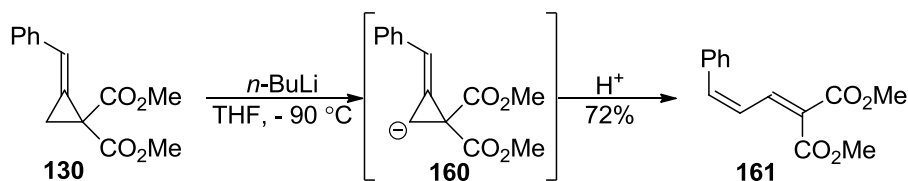
**Schéma 35.** Ouverture de cycle intermoléculaire par un alcool propargylique et réarrangement de type Conia-Ène<sup>86</sup>



La polarisabilité induite par les groupements électro-attracteurs favorise l'ouverture par le bris du lien distal. Le produit ouvert peut ensuite être soumis à un catalyseur d'indium qui déclenche la réaction de fermeture de cycle de type Conia-Ène pour former des unités pyranes.

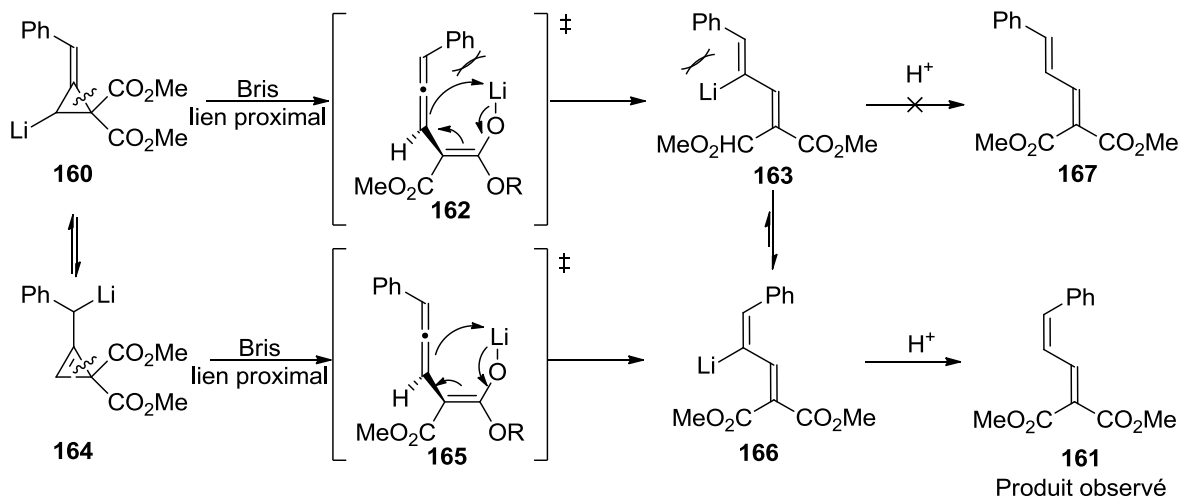
Finalement, les réarrangements intramoléculaires peuvent aussi être déclenchés par déprotonation du cyclopropane par une base forte (**Schéma 36**).<sup>87</sup>

**Schéma 36.** Ouverture de cycle induite par déprotonation du noyau cyclopropane<sup>87</sup>



Cette réaction est sélective pour la formation de diène *E/Z* (**Schéma 37**).

**Schéma 37.** Explications pour la sélectivité *E/Z* observée<sup>87</sup>

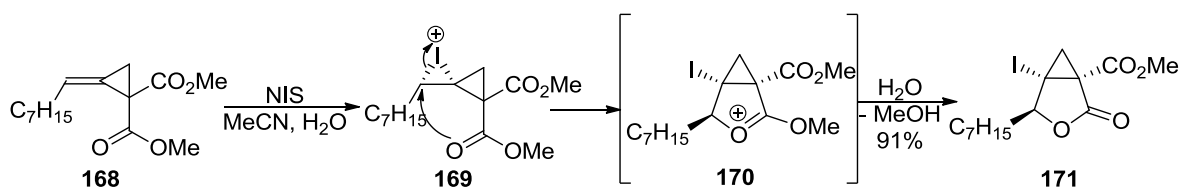


Cette sélectivité provient probablement de la stabilité relative des carbanions vinyliques. Lorsque le lien carbone-lithium est positionné en position *Z* du substituant phényle, il a une répulsion stérique importante, ce qui déstabilise considérablement cet intermédiaire par rapport à l'autre isomère.<sup>88</sup> Par la suite, la forme la plus stable mène au diène *E*, *Z* sélectivement par parachèvement en milieu acide.

### 3.3.4. Iodolactonisation

Comme il a été discuté en section 3.1.1, des réactions de dérivatisation peuvent être effectuées sur l'oléfine des ACPs. Un exemple spécifique aux ACPs 1,1-di-accepteurs est une iodolactonisation qui peut être effectuée avec des dérivés 1,1-diester pour former des 3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-ones (**Schéma 38**).<sup>89</sup>

**Schéma 38.** Mécanisme de l'iodolactonisation d'ACP 1,1-di-accepteurs<sup>89</sup>



L'activation de la double liaison par un iodonium déclenche la lactonisation intramoléculaire. L'eau, qui joue un rôle clé dans cette réaction, vient ensuite attaquer l'oxonium **170** pour former un orthoester, ce qui libère l'alcool  $R^3OH$  pour former la lactone **171**. Bien que cette possibilité n'ait pas été explorée, il serait envisageable d'hydrolyser la lactone afin d'obtenir des iodocyclopropanes 1,1,2,2-tétrasubstitués. La réaction d'iodocyclisation a aussi été démontrée à partir de céto-ACP, où le carbonyle de la cétone vient effectuer la réaction la cyclisation pour générer un hémicétal plutôt qu'une lactone.<sup>90</sup>

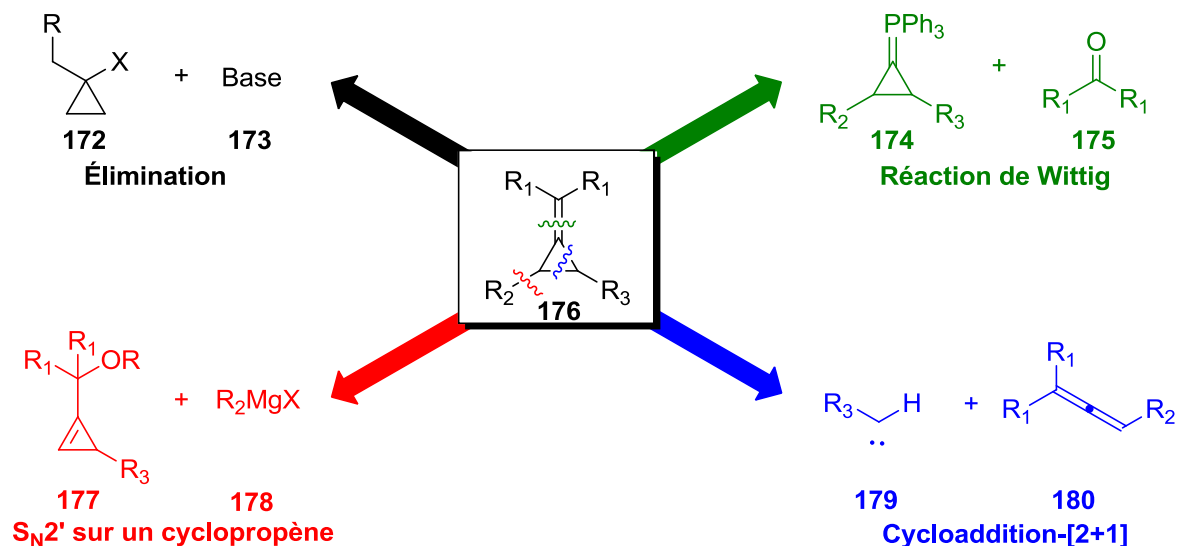
## 3.3 Synthèse des alkyldèncyclopropanes

### 3.3.1 Introduction

De par leur potentiel synthétique, les ACPs représentent un intermédiaire de synthèse de choix en chimie organique. Ainsi, des efforts considérables ont été consacrés



pour la synthèse de ce type de composé. Parmi les approches possibles, il existe quatre stratégies générales: les réactions d'élimination sur un cyclopropane, les réactions de Wittig à partir d'un ylure de phosphonium cyclique, les réactions de type  $S_N2'$  sur un cyclopropène puis, finalement, les cycloadditions-[2+1] (**Figure 11**).<sup>91</sup>

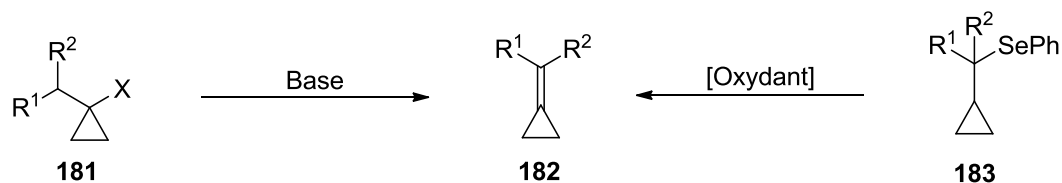


**Figure 11.** Méthodes générales pour la synthèse d'ACPs

### 3.3.2 Réaction d'élimination sur des dérivés cyclopropanes

Cette stratégie de synthèse pour accéder aux unités ACPs est probablement la plus répandue dans la littérature (**Schéma 39**).

**Schéma 39.** Réactions d'élimination pour la formation d'ACPs<sup>92-95</sup>

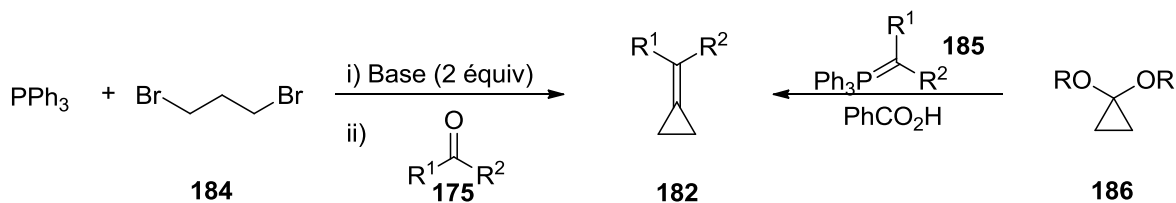


Généralement, ces produits sont obtenus à partir d'halogénocyclopropanes,<sup>92</sup> mais d'autres groupes partants sont parfois utilisés, tels que des sulfonates<sup>93</sup> et des silyles.<sup>94</sup> De plus, il est possible de procéder par une élimination intramoléculaire *syn* à partir d'un groupement sélénoxyde.<sup>95</sup>

### 3.3.3 Réactions de type Wittig

La réaction de Wittig est une des réactions les plus efficaces pour la formation de liaisons doubles. Il est donc possible d'utiliser cette réaction pour la synthèse d'ACPs, où deux déconnexions sont possibles (**Schéma 40**).

**Schéma 40.** Réactions de Wittig pour la synthèse d'ACPs<sup>96,97</sup>

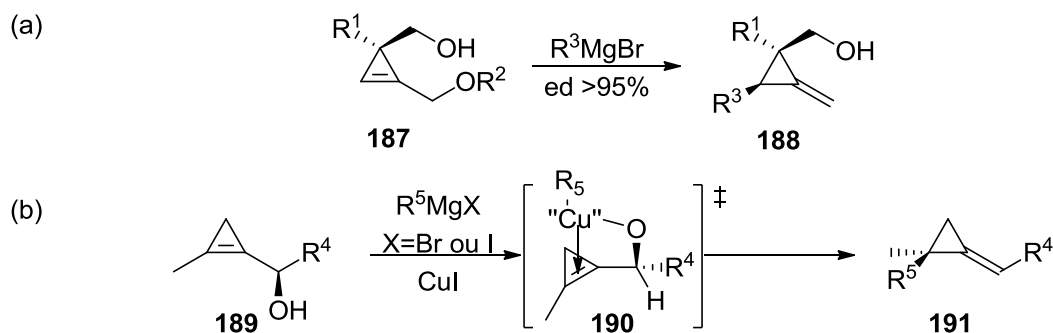


La première consiste en l'utilisation d'un 1,3-dihalogénure d'alkyle, qui permet de former un ylide de phosphonium de cyclopropyle qui peut ensuite réagir avec un aldéhyde ou une cétone.<sup>96</sup> La seconde consiste en l'utilisation d'un acétal de cyclopropyle en conditions acides, qui permet de générer un intermédiaire cyclopropanone qui, lui, réagira avec un ylide de phosphonium.<sup>97</sup> Cette dernière alternative est par contre moins utilisée à cause de la difficulté à synthétiser des cyclopropanones ou encore de la faible réactivité des acétals correspondants.

### 3.3.4 Réactions d'isomérisation à partir d'un cyclopropène

Des réactions de type  $\text{S}_{\text{N}}2'$  peuvent être effectuées sur des dérivés cyclopropènes afin de générer des ACPs. Pour contrôler la régio- et la diastéréosélectivité, un alcool libre doit être utilisé (**Schéma 41**).<sup>98</sup>

**Schéma 41.** Réactions de  $\text{S}_{\text{N}}2'$  stéréodirigées sur des dérivés de cyclopropénylcarbanols<sup>98</sup>

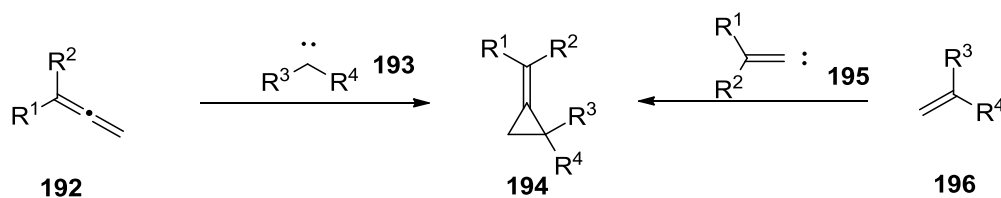


Dans le premier exemple (**a**), un alcool sur le centre quaternaire permet de générer un alcoolate qui dirige l'addition du Grignard sur la face *syn*. Dans un tel cas, un transfert de chiralité est observé, ce qui permet de générer des ACPs chiraux. La seconde option (**b**) utilise la présence d'un alcool chiral en position allylique du cyclopropène **189**. L'induction stéréosélective provient d'une minimisation de la tension allylique-1,3 à l'état de transition. Conséquemment, la réaction passe par un mécanisme de *syn*-addition / *syn*-élimination qui permet de conserver l'information stéréochimique du substrat.

### 3.3.4 Réactions de cycloaddition-[2+1]

L'addition de carbènes sur des composés insaturés est probablement la méthode la plus puissante pour la synthèse d'ACPs, particulièrement parce qu'il s'agit d'une méthode convergente utilisant deux partenaires faciles à obtenir synthétiquement. Deux stratégies sont possibles pour cette méthode, soient la cyclopropanation d'un allène ou encore l'ajout d'un alkylidèncarbène sur un alcène (**Schéma 38**).

**Schéma 42.** Réactions de cycloaddition-[2+1] pour la synthèse d'ACPs



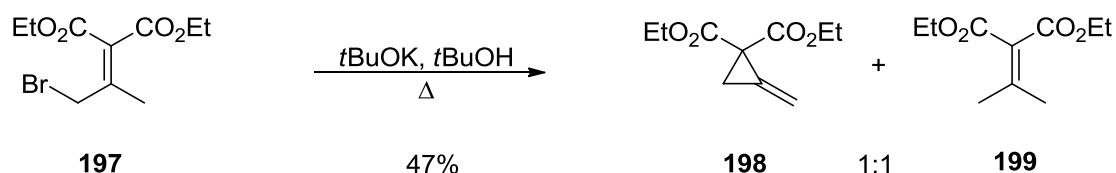
La première option est assurément la plus utilisée, puisqu'en plus d'être très convergente, elle est compatible avec différents substituants sur le précurseur du carbène ou sur l'allène.<sup>99</sup> La seconde permet d'obtenir des ACPs par génération d'un alkylidèncarbène à partir d'un dérivé *gem*-dibromoalcène en présence d'une base forte. Cette stratégie a entre autre été utilisée dans des études mécanistiques et théoriques.<sup>100</sup>

### 3.4 Synthèse d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs

#### 3.4.1. Migration d'oléfines

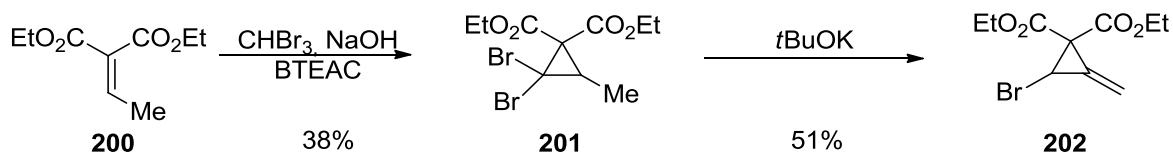
Le plus vieil exemple répertorié de formation d'un ACP 1,1-di-accepteur repose sur l'isomérisation d'un alcène vers la position terminale suivit d'une cyclisation intramoléculaire du malonate sur le bromure d'alkyle (**Schéma 43**).<sup>101</sup>

**Schéma 43.** Substitution intramoléculaire et migration d'oléfine<sup>101</sup>



Une autre méthode reposant sur la migration d'une oléfine consiste en l'isomérisation d'un cyclopropène, obtenu par élimination d'un bromocyclopropane, en méthylèncyclopropane (MCP) (**Schéma 44**).<sup>102</sup>

**Schéma 44.** Synthèse d'un MCP à partir d'un *gem*-dibromocyclopropane<sup>102</sup>

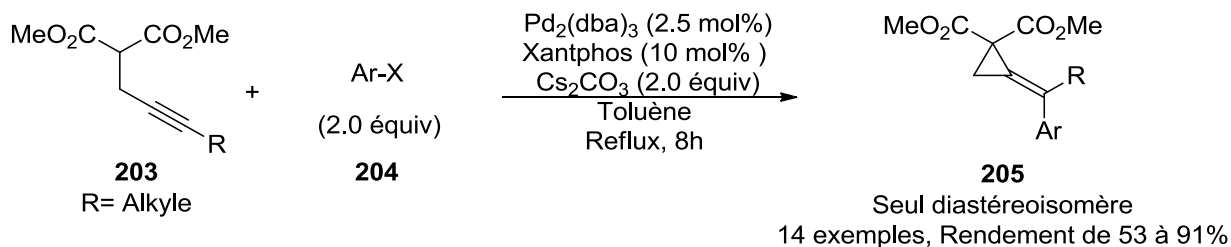


Ces méthodologies de synthèse d'ACPs par migration d'oléfines ont été rapportées pour des substrats spécifiquement, sans être étendues à plusieurs dérivés. Combiné au fait que de faibles rendements sont obtenus, ces limitations font en sorte que cette stratégie de synthèse n'est que très peu-utilisée dans la littérature.

#### 3.4.2. Arylation cyclopropanative intramoléculaire catalysée par le palladium

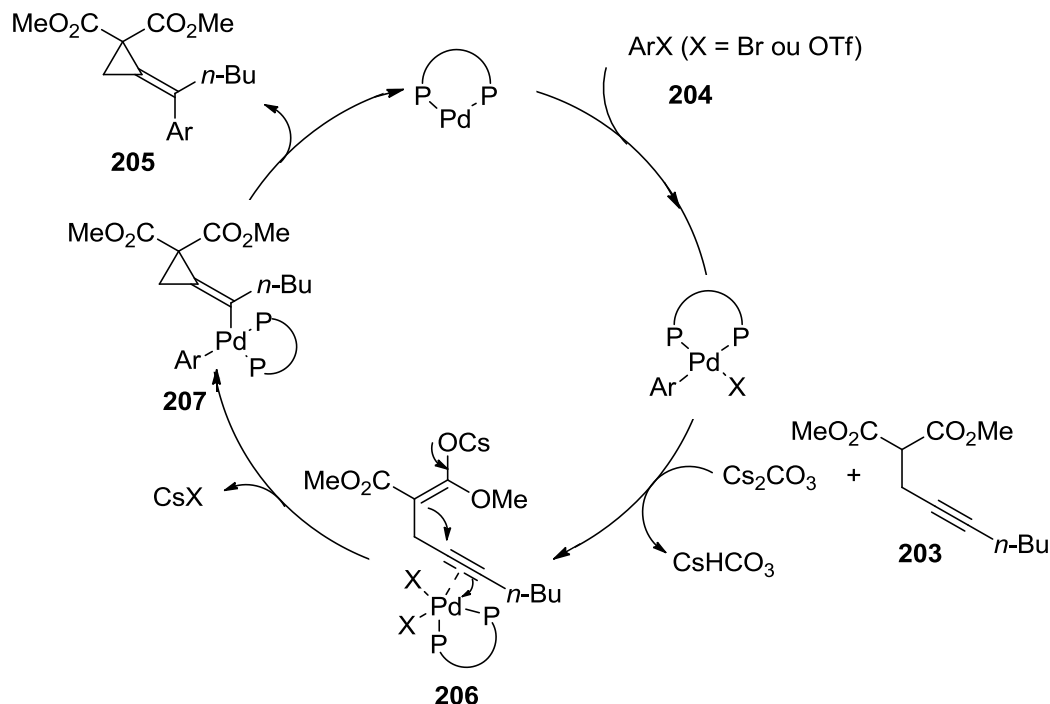
Une méthodologie spécifique à la synthèse d'ACPs 1,1-di-accepteurs a été développée par le groupe du Pr. Oshima, où un anion malonate effectue une cyclisation de type 3-*endo-dig* sur un alcyne (**Schéma 45**).<sup>83</sup>

**Schéma 45.** Arylation cyclopropanative catalysée par le Pd(0)<sup>83</sup>



Par cette méthodologie, différents ACPs dérivés de diméthyle malonate possédant un alcène tétrasubstitué sont accessibles. La réaction est extrêmement stéréosélective, alors qu'un seul isomère est observé dans tous les cas. Le mécanisme de cette réaction permet d'expliquer cette sélectivité. (Schéma 46)

**Schéma 46.** Mécanisme pour l'arylation cyclopropanative catalysée par le Pd(0)<sup>83</sup>



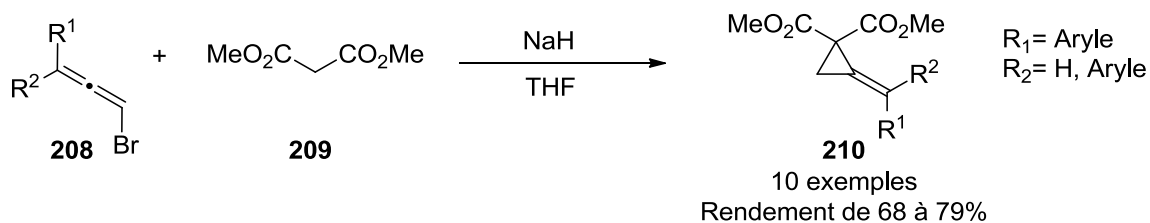
Dans un premier temps, le Pd(0) effectue une réaction d'addition oxydante pour donner le complexe de Pd(II) qui vient coordonner l'alcyne du substrat. Une cyclisation intramoléculaire du malonate promue par une base permet de générer l'ACP, où le Pd(II) est en position *trans*, étant donné que la cyclisation s'effectue *anti* par rapport au Pd(II). Finalement, une élimination réductrice permet de libérer le produit possédant l'alcène

substitué avec le groupement aryle. Comme la  $\beta$ -élimination pourrait être en compétition dans cette réaction, la méthodologie est limitée à des groupements aryles et est incompatible avec des groupements alkyles à la position *trans*.

### 3.4.3. Addition-cyclisation en tandem sur des bromoallènes

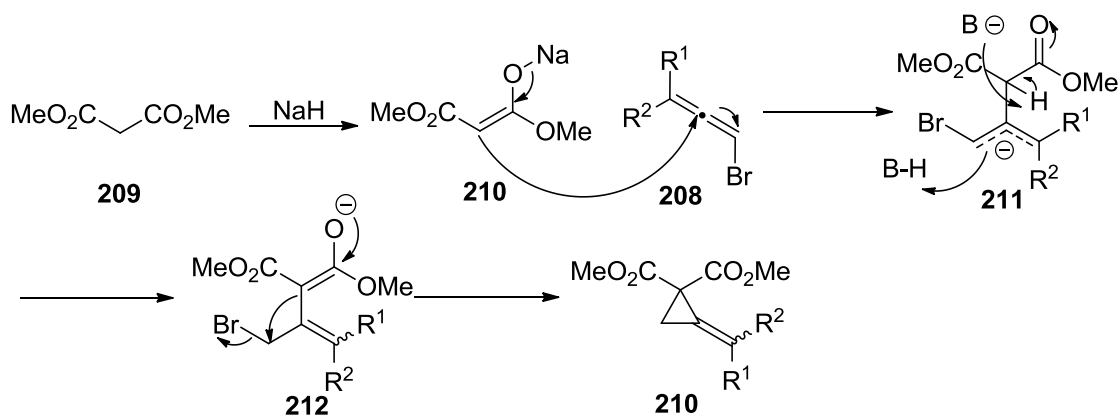
Les bromoallènes sont souvent utilisés en synthèse organique, car ils servent comme analogue à un dication allyle. Cette réactivité a été exploitée dans une réaction d'addition-cyclisation intramoléculaire en tandem afin de synthétiser des ACPs 1,1-diester (**Schéma 47**).<sup>103</sup>

**Schéma 47.** Synthèse d'ACPs 1,1-diester par réaction en tandem sur des bromoallènes<sup>103</sup>



Deux réactions successives, une addition du malonate suivit d'une substitution intramoléculaire, expliquent la formation du produit observé (**Schéma 48**).

**Schéma 48.** Mécanisme pour la réaction d'addition-cyclisation intramoléculaire en tandem<sup>103</sup>



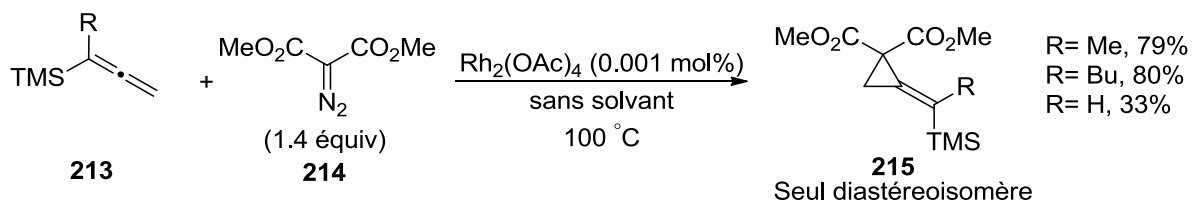
L'addition de l'énolate sur l'allène génère un anion allylique qui vient à son tour déprotonner le malonate. Cet énolate peut maintenant effectuer une réaction 3-*exo-tet* par déplacement intramoléculaire du bromure pour donner l'ACP désiré. Cette méthodologie

est limitée à des groupements aryles, bien qu'elle permette la formation d'alcènes tri- et tétrasubstitués.

### 3.4.4. Cyclopropanation d'allènes

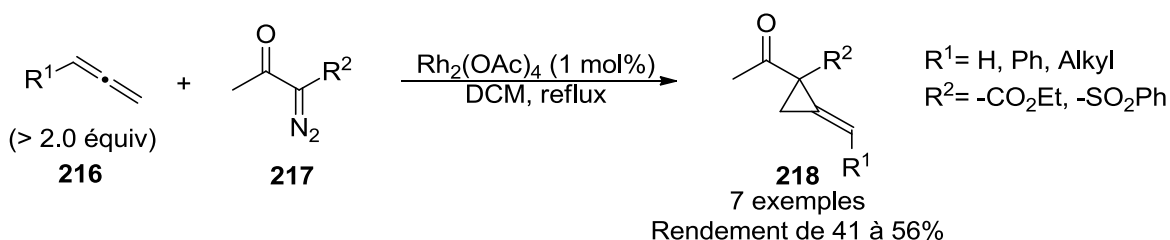
Une approche par cyclopropanation d'allènes peut poser plusieurs problèmes, tels que l'addition de deux carbènes pour donner un spiropentane, l'insertion dans un lien C-H, une pauvre régiosélectivité ou encore le réarrangement du produit obtenu dans les conditions réactionnelles utilisées.<sup>104</sup> Malgré tout, cette stratégie a été largement utilisée pour la synthèse d'ACPs 1,1-di-accepteurs. Le premier exemple a été rapporté en 1994, où un allène substitué par un groupement silyle permet de contrôler la régiosélectivité par effet  $\beta$ -silicone et prévenir l'addition d'un second carbène par encombrement stérique (**Schéma 49**).<sup>105</sup>

**Schéma 49.** Formation d'alkylidèncyclopropanes 1,1-diester par cyclopropanation d'allényle silane<sup>105</sup>



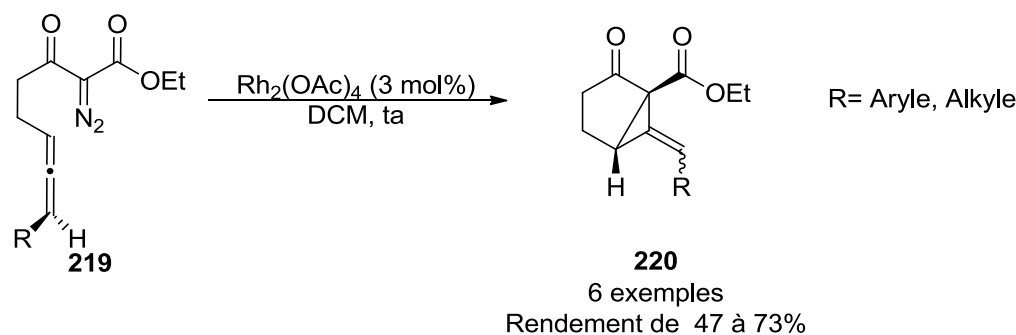
Les conditions réactionnelles utilisées sont toutefois très rudes, puisque la réaction est effectuée sans solvant à 100 °C dans un tube scellé en présence d'un réactif diazoïque possiblement explosif. Le groupe du Pr. Ma, lors de ses études sur la réactivité d'ACPs 1,1-di-accepteurs, a étendu cette réaction à différents groupes électro-attracteurs en plus d'utiliser des conditions beaucoup plus douces, ce qui permet de tolérer une plus large gamme de substrats (**Schéma 50**).<sup>70</sup>

**Schéma 50.** Formation d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs par cyclopropanation d'allènes<sup>70</sup>



Bien que les rendements obtenus soient modérés, la réaction est compatible avec différents groupements électro-attracteurs comme les cétones, les esters et les sulfones. Pour les réactions intramoléculaires, la température peut être abaissée davantage sans affecter les rendements, tel que démontré par la formation d'ACPs cétoesters (**Schéma 51**).<sup>71</sup>

**Schéma 51.** Formation d'alkylidèncyclopropanes 1,1-cétoesters par cyclopropanation d'allène intramoléculaire<sup>71</sup>

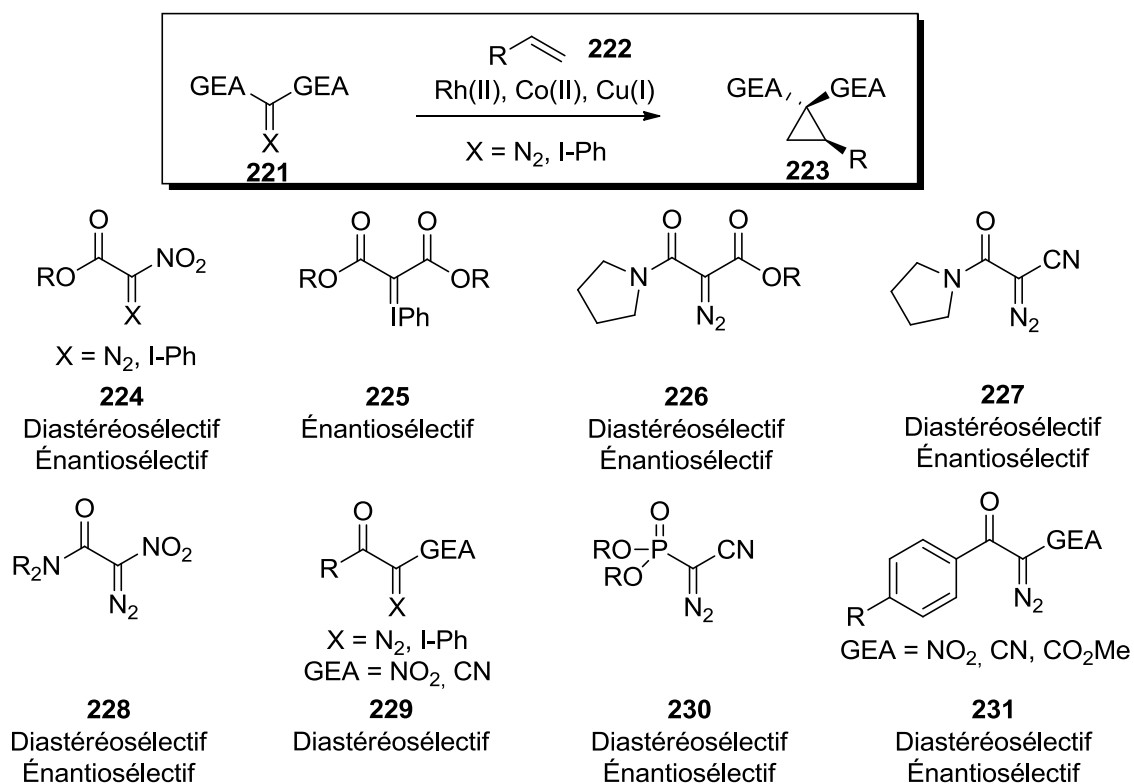


Bien que les réactions de cyclopropanation catalysées par des métaux de transition aient le potentiel d'être développées de manière énantiosélective étant donné la variété de ligands chiraux disponibles, aucune méthodologie n'a été développée à ce jour pour la synthèse d'ACPs 1,1-di-accepteurs énantioenrichis. Cette limitation a jusqu'ici eu pour effet d'empêcher l'utilisation d'ACPs 1,1-di-accepteurs en tant que précurseurs chiraux dans des réactions stéréospécifiques.



### 3.5 Cycloaddition-[2+1] catalysée par les métaux de transitions

Au cours des dernières années, le groupe du Pr. Charette a été impliqué dans le développement de cyclopropanations catalysées par des métaux de transition. Plus précisément, notre groupe s'est spécialisé dans le développement de méthodologies permettant la synthèse diastéréosélective et/ou énantiosélective de cyclopropanes 1,1-di-accepteurs en utilisant des carbènes métalliques générés à partir de réactifs diazoïques ou d'ylures d'iodonium (**Figure 12**).<sup>106</sup>

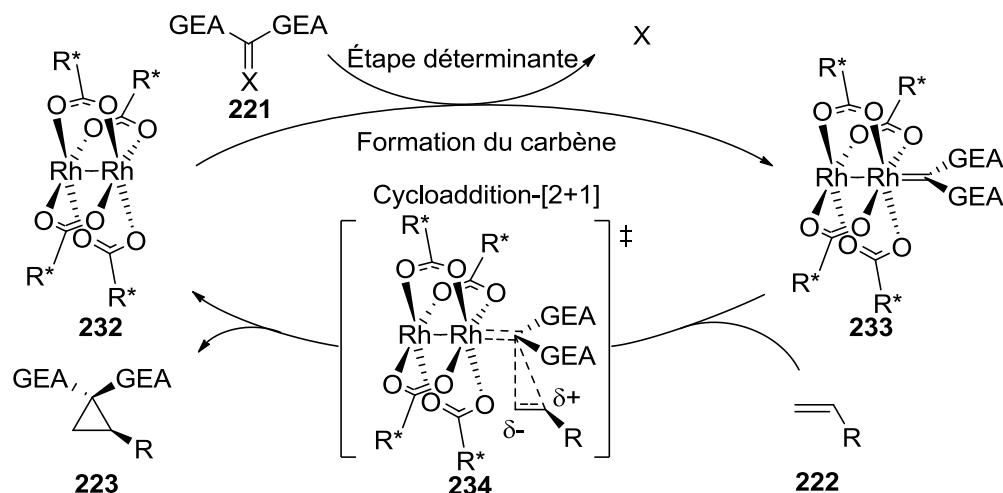


**Figure 12.** Méthodologies de cyclopropanations catalysées par des métaux de transition développées dans les laboratoires du Pr. Charette<sup>106</sup>

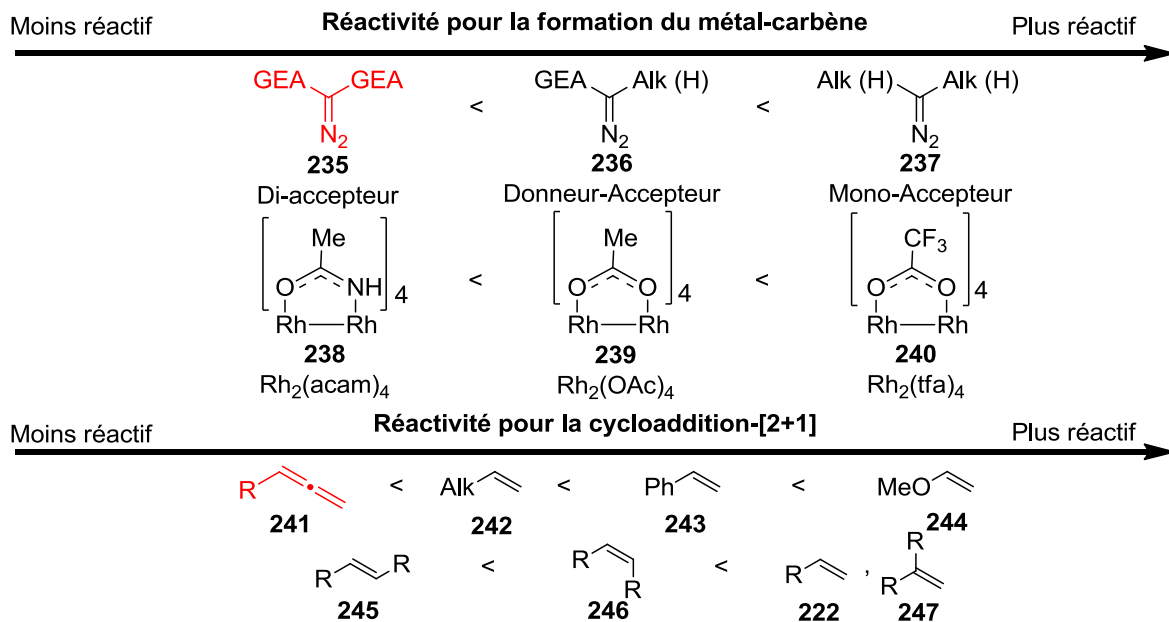
#### 3.5.1 Considérations mécanistiques et réactivité générale

Les connaissances acquises au cours du développement de ces nombreuses méthodologies jumelées aux modèles théoriques rapportés dans la littérature<sup>107</sup> permettent de proposer le mécanisme suivant pour les cyclopropanations impliquant un intermédiaire métal-carbène (**Schéma 52**).

**Schéma 52.** Mécanisme proposé pour la cyclopropanation catalysée par le Rh(II)<sup>107</sup>



L'étape déterminante de cette réaction est la formation du carbène métallique, où l'espèce de Rh(II) dimérique joue le rôle de partenaire électrophile et le réactif diazoïque joue le rôle de partenaire nucléophile. La seconde étape est une réaction de cycloaddition-[2+1] où l'état de transition est concerté, mais asynchrone, ce qui signifie qu'il y a un développement de charges partielles. Considérant ce mécanisme, il est possible d'établir des tendances générales quant à la réactivité des différentes composantes de ce type de cyclopropanation (**Figure 13**).



**Figure 13.** Tendances de réactivité pour la cyclopropanation catalysée par le Rh(II)<sup>107</sup>

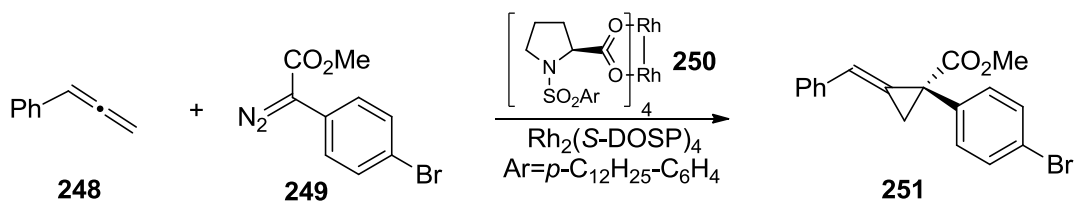
Tel que mentionné précédemment, le réactif diazoïque agit comme nucléophile dans la formation du carbène métallique. L'ajout de groupements électro-attracteurs sur le carbone du composé diazoïque résulte donc en une perte de réactivité, ce qui fait les réactifs di-accepteurs sont moins réactifs que les donneur-accepteurs, qui eux même sont moins réactifs que les mono-accepteurs. Parallèlement, les catalyseurs de Rh(II) comportant des groupements électro-attracteurs sont plus réactifs, puisque cette espèce est le partenaire électrophile de cette étape. Le complexe carbène formé est de type carbène de Fischer, ce qui fait en sorte que celui-ci réagira préférentiellement avec les alcènes riches en électrons. De plus, le développement de charges partielles à l'état de transition fait en sorte que les dérivés styrènes sont plus réactifs que les dérivés alkyles. Ces derniers sont toutefois plus réactifs que l'allène correspondant, étant donné que le développement d'une charge positive sur un carbone  $sp_2$  est défavorisé.<sup>108</sup>

En tenant compte de ces données et tendances, il apparaît que la cyclopropanation d'allènes, particulièrement avec des réactifs diazoïques di-accepteurs, représente un défi synthétique considérable.

### **3.5.2 Cyclopropanation d'allènes énantiosélective au moyen d'un réactif diazoïque de type donneur-accepteur**

Malgré la faible réactivité des allènes envers la cyclopropanation, il existe un exemple énantiosélectif de ce type de réaction catalysé par un métal de transition, mais où le réactif diazoïque est de type donneur-accepteur.<sup>109</sup> Plus spécifiquement, le groupe du Pr. Gregg a utilisé un carbène métallique dérivé de l'aryldiazoacétate, espèce très réactive en cyclopropanation d'alcènes<sup>110</sup> et d'alcyne,<sup>111</sup> afin d'investiguer la cyclopropanation d'allènes (**Tableau 7**).

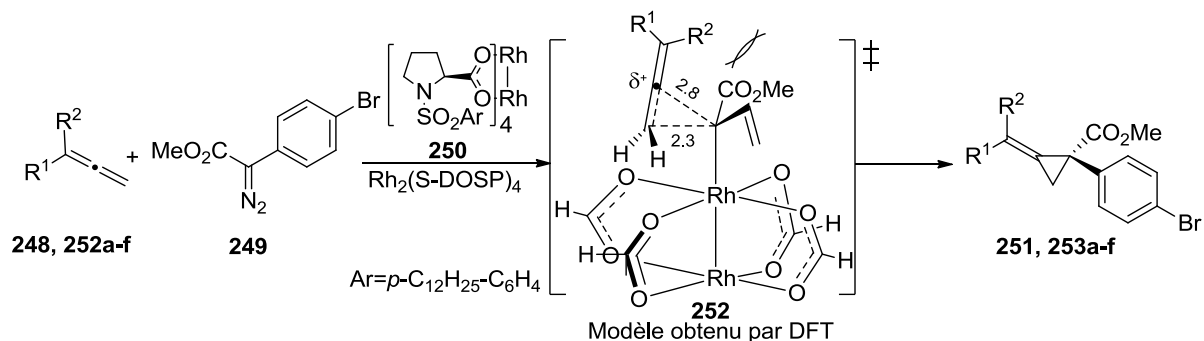
**Tableau 7.** Cyclopropanation énantiosélective d'allène en utilisant un réactif diazoïque de type donneur-accepteur<sup>109a</sup>



| Entrée | Solvant | Température<br>(°C) | Rendement<br>(%) | ee<br>(%) |
|--------|---------|---------------------|------------------|-----------|
| 1      | Toluène | 0                   | < 1              | n.d.      |
| 2      | Toluène | ta                  | < 1              | n.d.      |
| 3      | Hexane  | ta                  | 76               | 90        |

Dans un premier temps, des conditions standards de cyclopropanation d'alcènes utilisant le catalyseur de (*S*)-*N*-(arylsulfonyl)prolinate de Rh(II), Rh<sub>2</sub>(DOSP)<sub>4</sub>, ont été utilisées. Même en variant la température, seuls des produits de réactions avec le toluène, provenant de la cyclopropanation du cycle aromatique et/ou de l'insertion C-H dans l' $\alpha$  méthyle, ont été observés. Ces réactions secondaires témoignent de la faible réactivité de l'allène, puisque le toluène compétitionne avec celui-ci pour le carbène métallique. En modifiant le solvant pour l'hexane, qui possède une polarité semblable au toluène sans toutefois pouvoir réagir avec le carbène métallique, un rendement de 76% a été observé avec un excellent excès énantiomérique de 90%. Par la suite, l'étendue de cette réaction a été explorée au moyen de ces conditions (**Tableau 8**).

**Tableau 8.** Étendue réactionnelle pour la cyclopropanation énantiosélective d'allènes en utilisant un réactif diazoïque de type donneur-accepteur<sup>109a</sup>

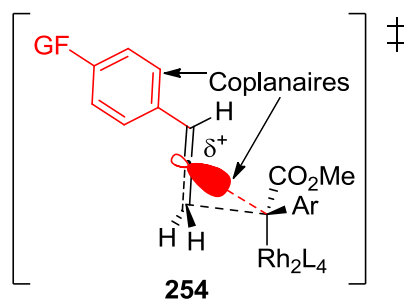


| Entrée | R <sup>1</sup>                            | R <sup>2</sup> | Rendement | ee   |
|--------|---|----------------|-----------|------|
|        |   |                | isolé (%) | (%)  |
| 1      | Ph  | H <b>251</b>   | 76        | 90   |
| 2      | <i>p</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H <b>253a</b>  | 61        | 84   |
| 3      | C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>            | H <b>253b</b>  | 60        | 88   |
| 4      | PhCH <sub>2</sub>                         | H <b>253c</b>  | 54        | > 80 |
| 5      | Ph  | Me <b>253d</b> | 33        | 86   |
| 6      | Me  | Me <b>253e</b> | 30        | 90   |
| 7      | TMS                                       | Me <b>253f</b> | 79        | 85   |

Dans tous les cas, seul l'isomère *E* a été observé, tel que prouvé par analyse RMN<sup>1</sup>. Pour les allènes monosubstitués, la réaction fonctionne bien pour les groupes électro-attracteurs et les chaînes alkyles (entrées 1-4). Par contre, l'utilisation d'un allène 1,1-disubstitué a pour effet de réduire considérablement le rendement de la réaction, en plus de promouvoir les réactions secondaires de dimérisation formelle du réactif diazoïque. Pour mieux comprendre cet effet, des calculs de DFT ont été effectués et il semble que, à l'état de transition, la géométrie de l'alcène fait en sorte que l'oléfine interne oriente un de ses substituants en direction du centre métal-carbène. Ainsi, la présence d'un simple méthyle à cette position est suffisante pour créer une congestion stérique, ce qui a pour effet d'élever l'énergie de cet état de transition et ainsi favoriser les réactions secondaires. Même en modifiant un des substituants d'un phényle vers un méthyle (entrée 5 vs 6), aucun

changement a été observé dans le rendement puisque l'allène doit, dans les deux cas, obligatoirement orienter un groupement méthyle vers le centre réactionnel. Par contre, l'utilisation d'un groupement triméthylsilyle, stériquement comparable à un groupement phényle, a donné une excellente conversion vers le produit de cyclopropanation. Ce phénomène s'explique par l'effet  $\beta$ -silicone de groupement silyle qui enrichi l'alcène terminal et stabilise la charge partielle positive développée à l'état de transition, ce qui contrebalance la congestion stérique inhérente aux allènes 1,1-dibstitués.

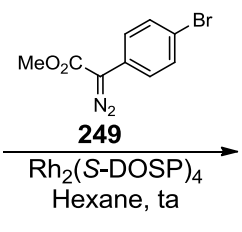
Afin de mieux quantifier et caractériser la nucléophilie des allènes, une corrélation linéaire du  $\log(k_{Ar}/k_{Ph})$  avec les coefficients  $\sigma^+$  de Hammett a été effectuée. La valeur de  $\rho$  obtenue de  $-0.25$  suggère que l'effet du substituant aromatique est grandement atténué comparativement à la cyclopropanation de styrènes ou de cyclopropanation d'aryles alcynes, où une valeur de  $-0.9$  a été obtenue.<sup>112</sup> Puisque l'alcène terminal d'un allène n'est pas conjugué avec le système  $\Pi$  du noyau aromatique, il n'y a pas de stabilisation possible par résonance (**Figure 14**).



**Figure 14.** Modèle d'état de transition de la réaction de cyclopropanation d'allènes<sup>109b</sup>

Parallèlement, des études permettant de quantifier la différence dans la constante de vitesse ont été effectuées en exposant le métal carbène à deux substrats en compétition (**Tableau 9**).

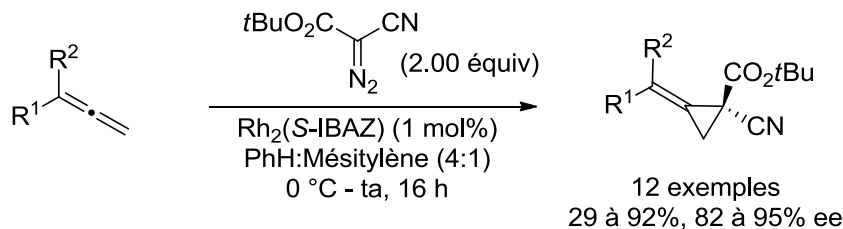
**Tableau 9.** Études de compétition pour la réaction de cyclopropanation avec un aryldiazoacétate<sup>109b</sup>

|        |                             |  |          |                              |                      |  |
|--------|-----------------------------|--|----------|------------------------------|----------------------|--|
|        |                             | Substrats<br>en compétition<br>243, 248, 252d-h                                    |          | Produits<br>251, 255, 253d-h |                      |  |
| Entrée | Substrats en<br>compétition |  | Produits |                              | Ratio de<br>produits |  |
| 1      |                             |  |          |                              | 1 : >20              |  |
| 2      |                             |  |          |                              | 1 : 2                |  |
| 3      |                             |  |          |                              | 8 : 1                |  |
| 4      |                             |  |          |                              | 1 : 3                |  |
| 5      |                             |  |          |                              | 14 : 1               |  |
| 6      |                             |  |          |                              | 5 : 1                |  |
| 7      |                             |  |          |                              | 1.5 : 1              |  |

Étant donné qu'en cyclopropanation d'allènes il n'y a pas de stabilisation de la charge positive partielle par résonance et que celle-ci est développée sur un carbone  $sp^2$ , la constante de vitesse est significativement plus petite que pour la cyclopropanation de dérivés styrénes. En fait, l'étude de compétition entre ces deux substrats n'a permis d'observer que du produit de cyclopropanation du styrène **255** par analyse RMN<sup>1</sup>H (entrée 1). Les résultats obtenus en comparant un allène d'alkyle à un allène d'aryle confirment aussi ce phénomène puisque les constantes obtenues sont similaires (entrée 2). Tel que mentionné précédemment, l'utilisation d'un allène 1,1-disubstitué a pour effet de ralentir considérablement la vitesse de réaction à cause de la congestion stérique à l'état de transition (entrée 3). Cet effet peut être contrebalancé par l'utilisation d'un groupement triméthylsilane (entrée 5). L'effet  $\beta$ -silicone est tellement important que cet allène 1,1-disubstitué est plus réactif qu'un allène monosubstitué par un groupement autre qu'un silyle. Finalement il a été démontré qu'il est possible d'utiliser un allène 1,3-disubstitué, mais que la présence d'un groupement silyle était crucial pour contrôler la régiosélectivité de la réaction de cyclopropanation.



## Chapitre 4 : Synthèse catalytique énantiosélective d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs



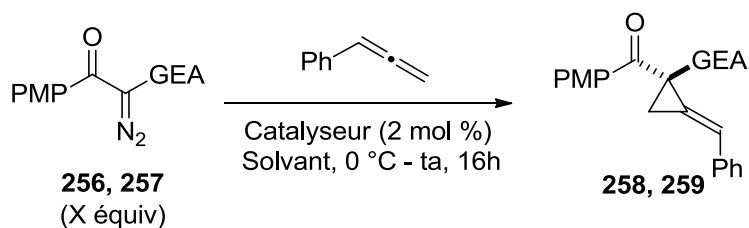
Référence principale : Fiset, D.; Lindsay, V.N.G.; Gritsch, P.J.; Azzi, S.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463.

### 4.1 Études préliminaires et optimisation

#### 4.1.1 Développement d'une méthode pour obtenir des produits racémiques

Inspirés par les travaux pionniers effectués dans notre groupe de recherche,<sup>106j-k</sup> nous avons décidé d'explorer la réaction de cyclopropanation d'allènes au moyen de réactifs diazoïques dérivés de la *p*-méthoxyphényle (PMP) cétone et de catalyseurs achiraux (**Tableau 10**).

**Tableau 10.** Cyclopropanation de phényllallène au moyen de réactifs diazoïques comportant une PMP-cétone



| Entrée | GEA                        | Catalyseur                         | Solvant | Diazo<br>(équiv.) | Rendement <sup>a</sup><br>(%) |
|--------|----------------------------|------------------------------------|---------|-------------------|-------------------------------|
| 1      | NO <sub>2</sub> <b>258</b> | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> | DCM     | 0.20              | 0                             |
| 2      | CN <b>259</b>              | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> | DCM     | 0.20              | < 5                           |

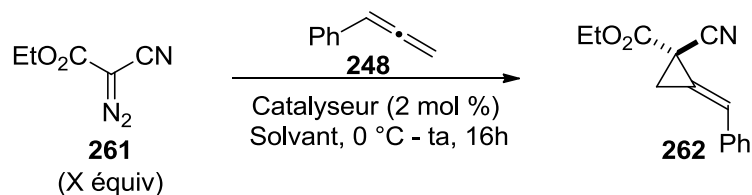
|          |               |   |                   |             |                       |
|----------|---------------|---|-------------------|-------------|-----------------------|
| 3        | CN <b>259</b> | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>      | DCM               | 3.00        | 30                    |
| 4        | CN <b>259</b> | Rh <sub>2</sub> (TFA) <sub>4</sub>      | DCM               | 3.00        | 0                     |
| 5        | CN <b>259</b> | Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub>     | DCM               | 3.00        | 38 <sup>b</sup>       |
| 6        | CN <b>259</b> | Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub>     | Toluène           | 3.00        | 5                     |
| 7        | CN <b>259</b> | Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub>     | Et <sub>2</sub> O | 3.00        | 30                    |
| <b>8</b> | <b>CN 259</b> | <b>Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub></b> | <b>DCM</b>        | <b>1.50</b> | <b>42<sup>b</sup></b> |

<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne. <sup>b</sup> Rendement isolé.

Lors des études antérieures sur la cyclopropanation d'alcènes au moyen de dérivés diazoïques de la *p*-méthoxyphénylcétone, il a été démontré que le dérivé substitué par un nitrile en position  $\alpha$  était plus réactif étant donné que seule cette espèce possède la capacité de réagir avec les alcènes aliphatiques.<sup>106k</sup> De ce fait, l'utilisation de l' $\alpha$ -cyano diazo-*p*-méthoxyphénylcétone comme limitant a permis la formation du produit désiré sous forme de traces, tel qu'observée par spectrométrie de masse (entrée 2). Étant donné que le composé diazoïque a tendance à subir plusieurs réactions de décomposition, celui-ci a été utilisé en excès par rapport à l'allène pour donner un rendement de 30% en produit désiré (entrée 3). Il est à noter que seul le diastéréoisomère *E* a été obtenu dans cette réaction, tel qu'observé par RMN<sup>1</sup>H. Par la suite, un criblage des différents catalyseurs de Rh(II) a permis d'identifier le Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>, moins électrophile, comme catalyseur optimal pour cette réaction (entrées 3-5). L'utilisation du toluène comme solvant a résulté en l'observation de produit d'insertion C-H sur l'aromatique, ce qui corrobore les résultats obtenus par le Pr. Gregg et démontre la faible réactivité des allènes vis-à-vis la cyclopropanation.<sup>109</sup> L'ajout du réactif diazoïque goutte à goutte a eu pour effet d'augmenter légèrement le rendement, probablement en prévenant la réaction de dimérisation formelle entre le carbène métallique et le réactif diazoïque (entrée 8). Plusieurs paramètres ont été explorés pour cette réaction, sans jamais augmenter le rendement de la réaction de manière significative. L'hypothèse émise à ce stade était que le groupement *p*-méthoxyphényle, riche en électrons, pouvait être à la source de plusieurs chemins réactionnels de décomposition en compétition avec la réaction de cyclopropanation, un peu à l'image du toluène. Ainsi, nous avons décidé d'opter pour l'utilisation d'un réactif  $\alpha$ -cyano diazoester d'éthyle pour poursuivre cette

étude. Ce groupement fonctionnel est potentiellement moins susceptible aux réactions secondaires avec le carbène métallique en plus d'être plus polyvalent pour des dérivatisations subséquentes (**Tableau 11**)

**Tableau 11.** Optimisation au moyen du  $\alpha$ -cyano diazoester d'éthyle



| Entrée   | R         | Catalyseur                              | Solvant    | Diazo<br>(équiv.) | Rendement <sup>a</sup><br>(%) |
|----------|-----------|---|------------|-------------------|-------------------------------|
| 1        | Et        | Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub>     | DCM        | 3.00              | 46                            |
| 2        | Et        | Rh <sub>2</sub> (OPiv) <sub>4</sub>     | DCM        | 1.50              | 67 <sup>b</sup>               |
| <b>3</b> | <b>Et</b> | <b>Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub></b> | <b>DCM</b> | <b>1.50</b>       | <b>78<sup>c</sup></b>         |
| 4        | Et        | Rh <sub>2</sub> (TFA) <sub>4</sub>      | DCM        | 1.50              | 10 <sup>c</sup>               |
| 5        | Et        | Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>      | DCM        | 1.50              | 27 <sup>c</sup>               |

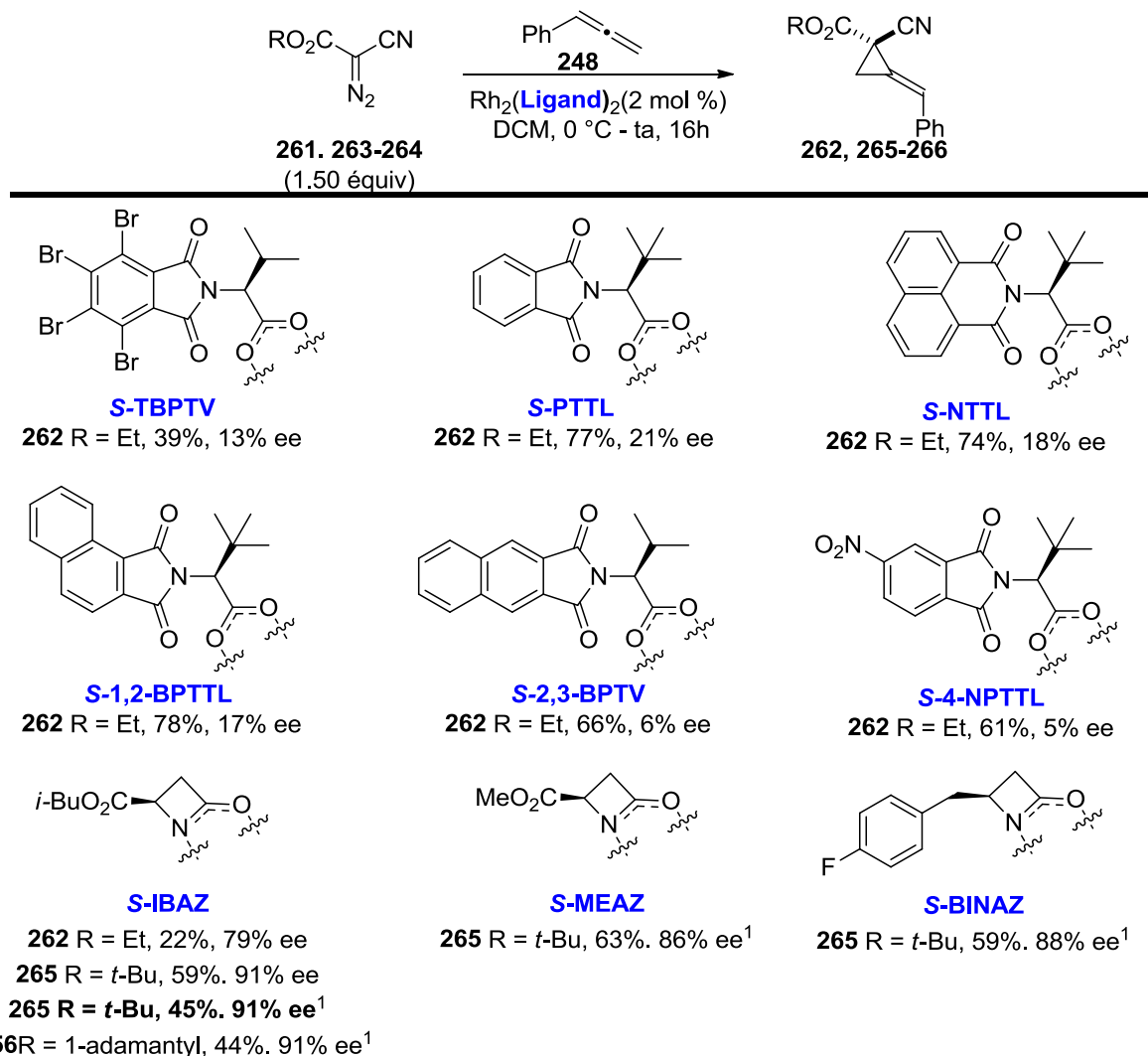
<sup>a</sup> Rendement RMN<sup>1</sup>H du produit brut en utilisant le triphénylméthane comme standard interne. <sup>b</sup> Rendement isolé. <sup>c</sup> Addition du réactif diazoïque goutte à goutte sur 10 minutes.

Notre hypothèse s'est avérée véridique puisque l'utilisation des mêmes conditions réactionnelles a permis d'obtenir une augmentation du rendement de 30 à 46% (entrée 1). Étonnamment, l'utilisation d'une quantité moindre du réactif diazoïque a amélioré le rendement de la réaction, particulièrement lorsque celui-ci est ajouté goutte à goutte (entrées 2 et 3). Avec ces conditions en main, nous avons fait la preuve que ce carbène métallique était suffisamment réactif dans des conditions douces et avons décidé d'orienter nos efforts vers le développement d'une méthodologie énantiosélective pour la synthèse d'ACPs 1,1-di-accepteurs.

### 4.1.2. Optimisation de la méthode énantiosélective au moyen de réactifs d' $\alpha$ -cyano diazoesters

Dans un premier temps, nous avons fait un criblage de différents catalyseurs chiraux de Rh(II) dimérique (**Tableau 12**).

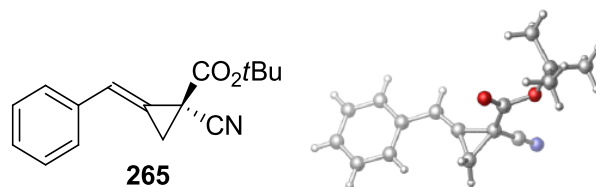
**Tableau 12.** Criblage des catalyseurs pour la réaction d'alkylidèncyclopropanation énantiosélective



<sup>1</sup> 1 mol% de catalyseur est utilisé.

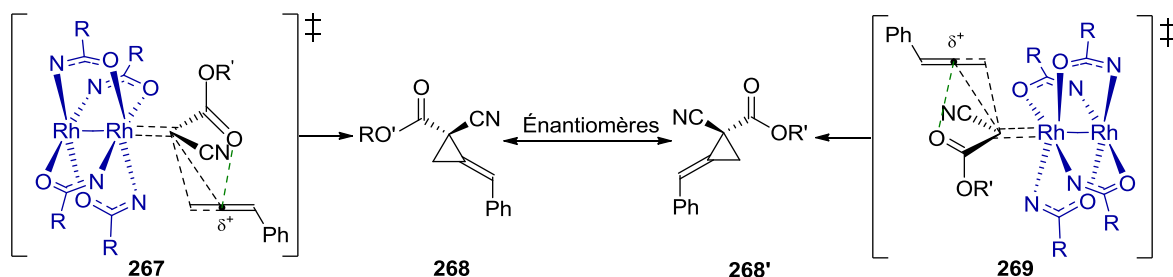
Les dérivés carboxylates de Rh(II) utilisés ont fourni l'ACP désiré dans de bons rendements, mais avec de faibles énantiosélectivités. L'utilisation d'un catalyseur de type carboxamidate, le Rh<sub>2</sub>(S-IBAZ)<sub>4</sub>, a fourni le produit avec une énantiosélectivité

prometteuse, quoiqu'en très faible quantité. Afin d'augmenter le rendement de cette réaction, il a été proposé que l'utilisation d'un réactif diazoïque plus encombré pourrait diminuer les réactions de dimérisation en compétition avec l'alkylidèncyclopropanation. Ainsi, le dérivé  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester a été préparé et utilisé dans les conditions réactionnelles d'alkylidèncyclopropanation. En plus d'augmenter significativement le rendement de la réaction, cette modification a permis d'obtenir un excellent excès énantiomérique. Ce dérivé a pu être cristallisé pour obtenir une structure par rayons X, confirmant ainsi hors de tout doute la stéréochimie *E* de l'alcène (**Figure 15**).



**Figure 15.** Structure cristallographique de l'ACP **265** obtenu par diffraction de rayons X

L'effet drastique sur l'énantiosélectivité du substituant *tert*-butyle par rapport à l'éthyle peut être rationalisé par le modèle de Doyle, développé pour les réactions de cyclopropanation d'alcènes (**Figure 16**).<sup>107a</sup>



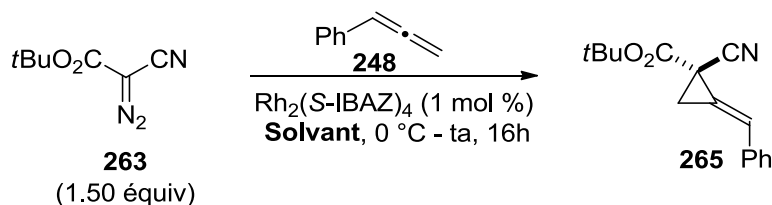
**Figure 16.** Modèle de Doyle pour la réaction de cyclopropanation<sup>107a</sup>

Pour les carbènes de type di-accepteurs, il a été démontré que la conformation réactive est de type '*in-out*', où seulement un des groupements électro-attracteurs se retrouve conjugué avec le système  $L_nM=C$ .<sup>113</sup> Dans le cas des cyanoesters, le groupement nitrile linéaire se retrouve automatiquement dans le plan (*vide infra*), ce qui pousse l'ester à se déconjuguer pour se retrouver en position hors plan où il pourra plutôt stabiliser la formation d'une charge positive sur l'oléfine à l'état de transition. À partir de cette conformation, il est possible d'observer que la chiralité du centre quaternaire formé est

déterminée par la face d'attaque de l'alcène vers le carbène métallique. Un groupement R' plus volumineux sera stériquement plus sensible à l'environnement chimique induit par les ligands carboxamidates, ce qui fait en sorte de favoriser davantage la conformation **267** par rapport à **269** (ou vice-versa) à l'état de transition. De plus, un groupement R' volumineux fait en sorte que la cyclopropanation *syn* à l'ester hors-plan est d'autant plus défavorisée stériquement, expliquant aussi le gain d'énantiosélectivité.

L'utilisation d'un ester 1-adamantyle n'a donné aucun gain significatif en terme de rendement et d'énantiosélectivité comparativement à l'ester *tert*-butylique, en plus d'être potentiellement moins polyvalent pour des dérivatisations subséquentes (entrée 10). L'utilisation d'autres dérivés carboxamidates de Rh(II) ont permis d'obtenir de meilleurs rendements, mais dans des excès énantiomériques significativement plus faibles (entrées 11 et 12). À partir de ces conditions réactionnelles, d'autres paramètres ont été explorés afin d'améliorer le rendement de cette réaction (**Tableau 13**).

**Tableau 13.** Optimisation du solvant pour la réaction d'alkylidèncyclopropanation énantiosélective



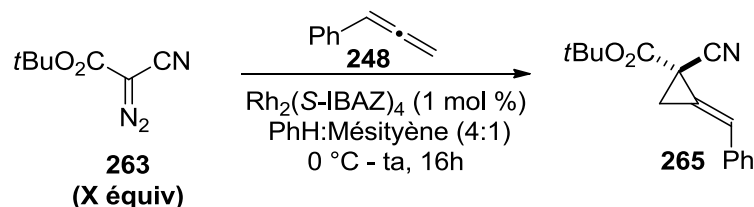
| Entrée | Solvant           | Rendement <sup>a</sup> (%) | ee <sup>b</sup> (%) |
|--------|-------------------|----------------------------|---------------------|
| 1      | DCM               | 45                         | 91                  |
| 2      | MeCN              | 0                          | nd                  |
| 3      | EtOAc             | 42                         | 94                  |
| 4      | Et <sub>2</sub> O | 26                         | 91                  |
| 5      | Benzène           | 73                         | 95                  |
| 6      | Toluène           | 74                         | 95                  |
| 7      | Chlorobenzène     | 75                         | 94                  |
| 8      | <i>o</i> -Xylène  | 73                         | 94                  |
| 9      | 1,3,5-Mésitylène  | 57                         | 95                  |

|           |  |           |           |
|-----------|--|-----------|-----------|
| 10        | $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluorotoluène       | 51        | 94        |
| 11        | <i>o</i> -Difluorobenzène                      | 57        | 91        |
| 12        | Benzène : Chlorobenzène (4:1)                  | 71        | 93        |
| 13        | Benzène : 1,3,5-Mésitylène (4:1)               | 65        | 95        |
| <b>14</b> | <b>Benzène : 1,3,5-Mésitylène dégazé (4:1)</b> | <b>74</b> | <b>95</b> |

<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Déterminé par SFC sur colonne chirale.

L'utilisation de solvants aromatiques s'est rapidement avéré être crucial pour obtenir de meilleurs rendements, en plus d'être bénéfique en terme d'énantiosélectivité (entrée 5). Comme la température optimale pour cette réaction s'est avérée être de 0 °C jusqu'à température pièce et que le benzène a un point de fusion de 6 °C, un autre solvant ne se solidifiant pas à cette température devait être utilisé afin d'éviter des problèmes de reproductibilité dus à la mauvaise agitation. L'utilisation du toluène ou de l'*o*-xylène a donné des résultats probants (entrées 6 et 8), mais la formation de produits secondaires inséparables provenant de réactions entre le solvant et le réactif diazoïque a prohibé l'utilisation de ces conditions. D'autres solvants aromatiques plus pauvres en électrons ou stériquement plus encombrés ont permis d'éviter ces réactions secondaires, mais ont été accompagnés par une perte de rendement et/ou d'énantiosélectivité par rapport au benzène (entrées 7 et 9-11). Un mélange de benzène et de 1,3,5-mésitylène dans un rapport 4:1 a permis de rétablir le rendement et l'énantiosélectivité observé avec le benzène, tout en s'assurant que la réaction ne gèle pas à 0 °C (entrée 13). Comme les réactifs et le catalyseur sont stables à l'air, il est à penser que l'un des intermédiaires de cette réaction est susceptible à la présence d'oxygène, ce qui pourrait expliquer le gain de rendement observé lorsque le solvant est dégazé (entrée 14).

Finalement, le nombre d'équivalents du réactif diazoïque par rapport au phényllallène a été examiné (**Tableau 14**)

**Tableau 14.** Optimisation du nombre d'équivalents d' $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester

| Entrée | Équivalents de réactif diazoïque | Rendement <sup>a</sup> (%) | ee <sup>b</sup> (%) |
|--------|----------------------------------|----------------------------|---------------------|
| 1      | 1.50                             | 74                         | 95                  |
| 2      | 0.50                             | 70                         | 95                  |
| 3      | 2.00                             | 92                         | 95                  |

<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Déterminé par SFC sur colonne chirale.

Il est intéressant de noter que le réactif diazoïque peut être utilisé comme limitant dans cette réaction, sans réel perte de rendement et en maintenant l'énantiosélectivité (entrée 2). L'utilisation de deux équivalents du réactifs ont permis d'augmenter le rendement de la réaction jusqu'à 92% (entrée 3). Dans un cas où un excès plus grand de réactif diazoïque est utilisé, le rendement observé n'est pas significativement plus élevé et la proportion de produits secondaires de dimérisation, parfois difficilement séparables de l'ACP, est plus grande. D'autres paramètres ont aussi été explorés, tels que le temps d'addition et la concentration, mais sans réels gains sur le rendement et l'énantiosélectivité.

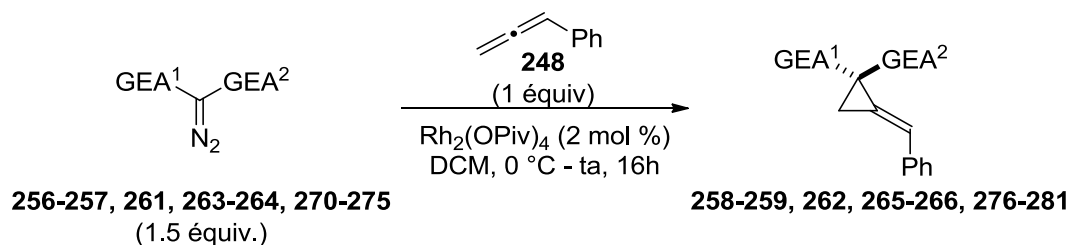
Avec ces conditions réactionnelles en main, nous avons décidé d'explorer l'étendue réactionnelle de cette nouvelle réaction énantiosélective. Complémentairement, nous avons exploré la formation de produits d'ACP cyanoesters racémiques, aussi non rapportés dans la littérature.

#### 4.2.1 Étendue réactionnelle et limitations

D'abord, nous avons évalué la réaction de cyclopropanation du phényllallène en présence de  $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$  afin de mieux comprendre les réactivités relatives de différents composés diazoïques di-accepteurs (**Tableau 15**).



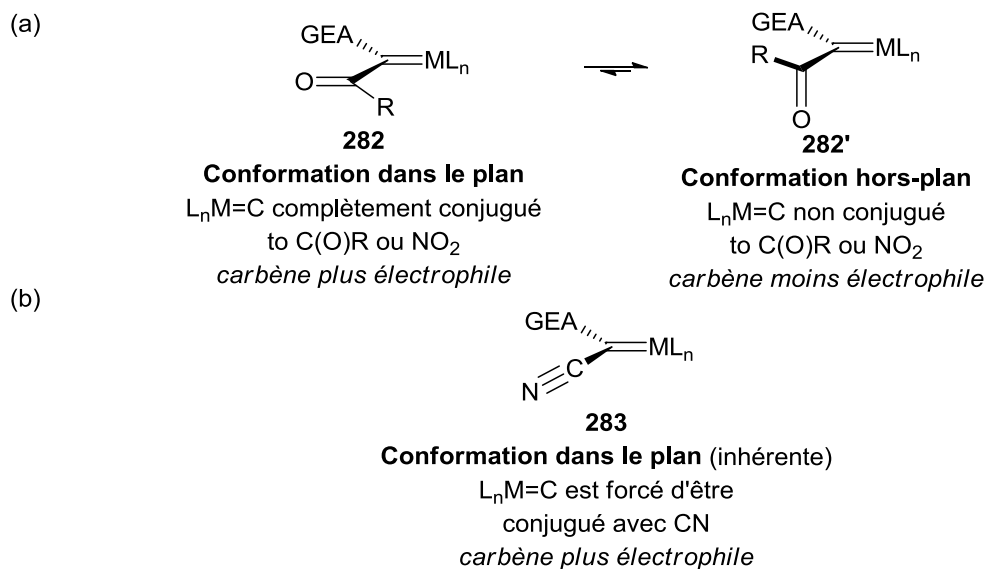
**Tableau 15.** Cyclopropanation de phényllallène à partir de différents réactifs diazoïques di-accepteurs.



| Entrée | GEA <sup>1</sup>                      | GEA <sup>2</sup>              | Rendement (%) <sup>a,b</sup> |
|--------|---------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 1      | CO <sub>2</sub> Et                    | CN <b>262</b>                 | 82                           |
| 2      | CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu          | CN <b>265</b>                 | 93                           |
| 3      | CO <sub>2</sub> Ad                    | CN <b>266</b>                 | 85                           |
| 4      | C(O)PMP                               | CN <b>259</b>                 | 42                           |
| 5      | C(O)N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ) | CN <b>276</b>                 | 49                           |
| 6      | P(O)( <i>Oi</i> -Pr) <sub>2</sub>     | CN <b>277</b>                 | 0                            |
| 7      | CO <sub>2</sub> Et                    | NO <sub>2</sub> <b>278</b>    | 0                            |
| 8      | C(O)PMP                               | NO <sub>2</sub> <b>268</b>    | 0                            |
| 9      | C(O)PMP                               | CO <sub>2</sub> Me <b>279</b> | <5                           |
| 10     | C(O)N(C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> ) | CO <sub>2</sub> Me <b>280</b> | 0                            |
| 11     | CO <sub>2</sub> Me                    | CO <sub>2</sub> Me <b>281</b> | 0                            |

<sup>a</sup> Rendement isolé. <sup>b</sup> Un seul diastéréoisomère a été observé

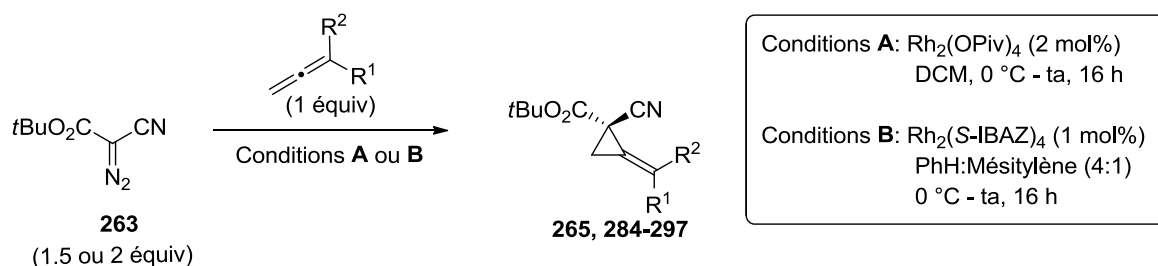
Probablement dû à la faible réactivité de l'allène, seuls les carbènes cyano-substitués ont donné une quantité significative de produits de cyclopropanation, où l' $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester a donné le meilleur rendement (entrées 1-5). En effet, même si les substituants NO<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub>Me démontrent une bonne réactivité pour la cyclopropanation de dérivés styrynes,<sup>106</sup> aucun produit désiré n'a été observé avec ces réactifs en présence du phényllallène (entrée 7-11). La réactivité accrue des réactifs diazoïques  $\alpha$ -cyanosubstitués peut être rationalisée par les conformations à l'équilibre du carbène métallique (**Figure 17**).



**Figure 17.** Conformations possibles d'un (a) carbène métallique substitué par C(O)R (b) métal carbène substitué par CN

Dans le cas des carbènes métalliques substitués par un groupement carbonyle ou nitro, il a été démontré par calcul DFT que deux conformations sont en équilibre.<sup>106e,106k,114</sup> La conformation hors-plan (*out of plane*) est la forme la plus stable, alors que la conformation dans le plan (*in plane*), où le lien  $Rh=C$  est complètement conjugué au lien CO ou NO, est la conformation réactive. Dans le cas du carbène métallique substitué par un nitrile, la conformation est forcée dans le plan (*in plane*), menant ainsi à une espèce plus électron-pauvre. Combinée à la petite taille du groupement nitrile, la conformation inhérente du carbène métallique fait en sorte que sa réactivité est supérieure aux groupements électro-attracteurs nitro et carbonyle. Parmi les réactifs diazoïques développés dans notre groupe, seuls ceux substitués par un nitrile sont réactifs avec les alcènes aliphatiques, ce qui suggère aussi que l'intermédiaire carbène substitué par un nitrile est plus réactif.<sup>106f,106k,</sup>

Ayant identifié l' $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester comme substrat idéal pour la réaction d'alkylidènecyclopropanation, nous avons évalué l'étendue réactionnelle d'ACPs 1,1-di-accepteurs accessibles au moyen de  $Rh_2(OPiv)_4$  (Condition **A**) et de  $Rh_2(S-IBAZ)_4$  (Condition **B**) afin d'obtenir des produits racémiques et énanti enrichis respectivement (**Tableau 16**).

**Tableau 16.** Étendue réactionnelle de la réaction de cyclopropanation d'allènes

| Entrée | R <sup>1</sup>                      | R <sup>2</sup> | Rendement          | rd A               | Rendement          | rd B               | ee B             |
|--------|-------------------------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------|
|        |                                     |                | A (%) <sup>a</sup> | (E:Z) <sup>b</sup> | B (%) <sup>a</sup> | (E:Z) <sup>b</sup> | (%) <sup>c</sup> |
| 1      | Ph                                  | H <b>265</b>   | 93                 | >97:3              | 92                 | >97:3              | 95               |
| 2      | 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | H <b>284</b>   | 90                 | >97:3              | 82                 | >97:3              | 95               |
| 3      | 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | H <b>285</b>   | 97                 | >97:3              | 76                 | >97:3              | 96               |
| 4      | 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> | H <b>286</b>   | 68                 | >97:3              | 74                 | >97:3              | 96               |
| 5      | 2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>  | H <b>287</b>   | 99                 | >97:3              | 44                 | >97:3              | 97               |
| 6      | CH <sub>2</sub> Ph                  | H <b>288</b>   | 81                 | >97:3              | 86                 | 93:7               | >90              |
| 7      | CH <sub>2</sub> OTBS                | H <b>289</b>   | 83 <sup>d</sup>    | 93:7               | 59 <sup>d</sup>    | 83:17              | n.d.             |
| 8      | CH <sub>2</sub> -NPhth              | H <b>290</b>   | 96                 | >97:3              | 80                 | >97:3              | 82               |
| 9      | BnO                                 | H <b>291</b>   | <5 <sup>f</sup>    | n.d.               | -                  | -                  | -                |
| 10     | N-phthaloyl                         | H <b>292</b>   | 95                 | >97:3              | 48                 | 93:7               | 90               |
| 11     | CO <sub>2</sub> Et                  | H <b>293</b>   | 51 <sup>d</sup>    | 82:18              | 29 <sup>d</sup>    | 80:20              | n.d.             |
| 12     | B(pin)                              | H <b>294</b>   | 94 <sup>f</sup>    | 91:9               | -                  | -                  | -                |
| 13     | Ph                                  | Ph <b>295</b>  | <17 <sup>f</sup>   | n.a.               | -                  | -                  | -                |
| 14     | Ph                                  | Me <b>296</b>  | 57                 | >97:3              | 43                 | >97:3              | 96               |
| 15     | SiMe <sub>3</sub>                   | Me <b>297</b>  | 87                 | >97:3              | 83                 | >97:3              | 90               |

<sup>a</sup> Rendement isolé des diastéréoisomères combinés. <sup>b</sup> Déterminé par RMN<sup>1</sup>H du brut. <sup>c</sup> Déterminé par SFC sur colonne chirale (ee du produit E). <sup>d</sup> Rendement isolé de l'isomère E uniquement. <sup>e</sup> Déterminé par chromatographie en phase gazeuse sur colonne chirale (ee du produit E). <sup>f</sup> Rendement déterminé par RMN<sup>1</sup>H en utilisant le triphénylméthane comme standard interne

Les modifications de la nature électronique de l'aromatique ne semblent pas influencées l'énantiosélectivité, alors que des excès énantiomériques de 95-97% sont observés avec des groupements électro-attracteurs et électro-donneurs (entrées 1-5). Les

allènes aliphatiques sont aussi tolérés, permettant l'isolation d'ACPs dans de bons rendements et bonnes énantiosélectivités (entrée 6-8). L'incorporation d'une unité *N*-phthaloyle directement sur l'allène s'est aussi avéré compatible, quoique le produit est obtenu dans un rendement plus faible (entrée 9). Par contre, la présence d'un oxygène à cette position pour former un éther d'énol s'est avérée incompatible, puisque les réactions effectuées n'ont mené qu'à de la décomposition probablement dû à la richesse en électrons de la double liaison interne (entrée 10). L'utilisation d'un ester allényle, pauvre en électrons et moins nucléophile, a résulté en une chute significative du rendement (entrée 11). La réaction a aussi été effectuée à partir d'un ester boronique sur l'allène, produit qui pourrait entre autres être utilisé dans des réactions de couplages croisés de type Suzuki. Bien qu'un rendement RMN<sup>1</sup>H de 94%, déterminé en utilisant le triphénylméthane comme standard interne, avec ratio diastéréomérique de 91:1 *E*:*Z* ait été obtenu (entrée 12), il a été impossible d'isoler le produit pur puisque celui-ci décompose en présence de silice par une réaction d'ouverture du cycle (**Schéma 53**).

**Schéma 53.** Mode de décomposition du produit ACP boronique ester



L'utilisation d'une phase inverse ou encore la dérivatisation par une réaction de Suzuki avec l'iodobenzène pour former l'ACP **265** n'ont donné aucun résultat satisfaisant, alors que seuls des produits de décomposition ont été observés.

Pour l'étude de réactivité des allènes 1,1-susbstitués, nous avons d'abord testé un substrat substitué par deux groupements phényles. Dans un tel cas, seulement 17% de produit désiré, contaminé par des impuretés, a été obtenu (entrée 13). En tenant compte du modèle développé par le Pr. Gregg,<sup>109</sup> le remplacement d'un de ces deux groupements par un méthyle devraient diminuer l'interaction stérique entre l'allène est le centre métal carbène à l'état de transition. Cette hypothèse s'est avérée être véridique puisque le produit a été obtenu dans un rendement de 43% avec un excès énantiomérique de 96% (entrée 14).

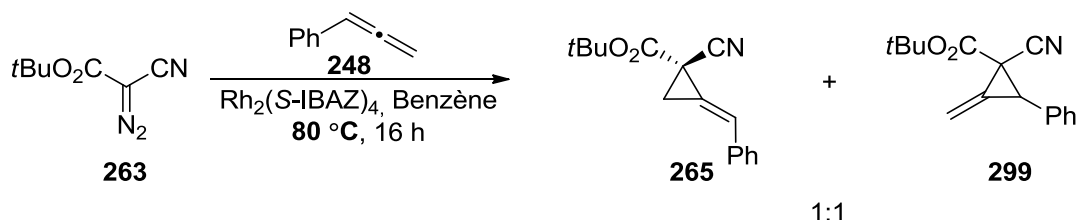
L'introduction d'un groupement silyle permet d'augmenter davantage le rendement par effet  $\beta$ -silicone, ce qui a pour effet d'enrichir la double liaison terminale de l'allène et ainsi contrebalancer l'effet stérique (entrée 15).

### 4.3 Applications potentielles des alkyldènes cyclopropanes 1,1-di-accepteurs

#### 4.3.1 Isomérisation d'alkyldénecyclopropanes pour la formation de méthylénecyclopropanes

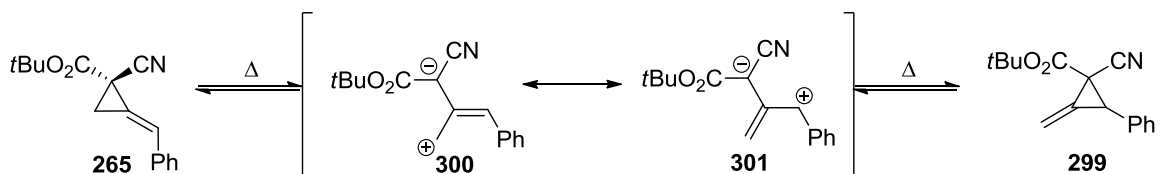
Lors de l'optimisation de la version énantiosélective de l'alkyldénecyclopropanation, nous avons observé la formation d'un mélange de produits lorsque la réaction était effectuée dans le benzène à reflux (**Schéma 54**).

**Schéma 54.** Formation d'un produit de type MCP dans la réaction de cyclopropanation de phényllallène dans le benzène à reflux



La formation de ce produit peut s'expliquer au moyen de deux mécanismes. Premièrement, il est possible que la cyclopropanation, lorsqu'elle est effectuée à reflux dans le benzène, s'effectue aussi sur l'alcène interne de l'allène. La seconde possibilité est que le l'ACP **365** obtenu isomérise vers le MCP **299** dans ces conditions réactionnelles (**Schéma 55**).

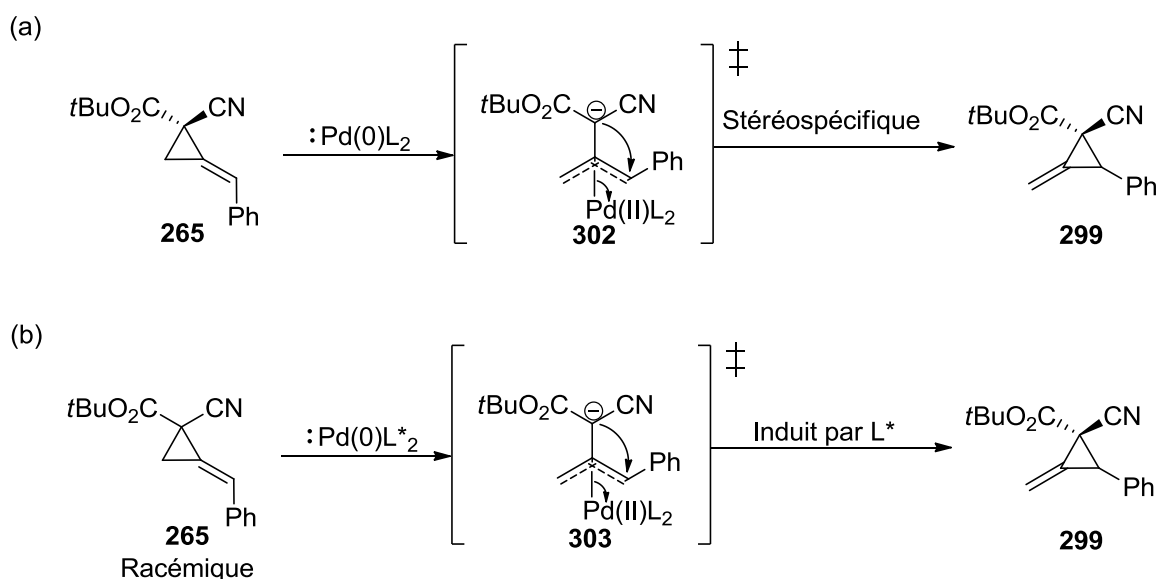
**Schéma 55.** Mécanisme plausible pour la formation du MCP **299** à partir de l'ACP **265**



Afin de vérifier cette possibilité, le produit ACP isolé a été resoumis aux mêmes conditions réactionnelles. Il s'est avéré que le produit ACP est stable dans ces conditions puisqu'il a été complètement récupéré, ce qui suggère que le produit de MCP se forme par cyclopropanation de l'alcène interne de l'allène.

Néanmoins, cette observation nous a mené à explorer brièvement la possibilité d'effectuer une réaction d'isomérisation d'un ACP vers un MCP en présence d'un métal de transition (**Schéma 56**).

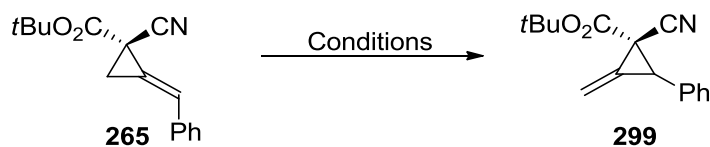
**Schéma 56.** Proposition pour l'isomérisation (a) d'un ACP chiral vers un MCP chiral par réaction stéréospécifique (b) d'un ACP racémique vers un MCP chiral



Ce type d'isomérisation est rarement rapporté dans la littérature et implique généralement un bris homolytique, promu par la lumière ou la chaleur, générant des espèces radicalaires.<sup>115</sup> Dans le cas des ACPs 1,1-di-accepteurs, la présence de groupements électro-attracteurs facilite la formation d'un système  $\Pi$ -allyle à l'aide d'un catalyseur de Pd(0), d'Ir(I) ou de Rh(I). Ce système pourrait ensuite effectuer une cyclisation intramoléculaire de l'anion malonate sur la position benzylique pour former le produit MCP. L'utilisation d'un substrat chiral pourrait former un produit MCP chiral si la réaction est stéréospécifique. Il est aussi possible d'utiliser un substrat racémique et, au moyen de ligands chiraux sur le métal de transition, générer un MCP chiral.

En vue de valider cette proposition, quelques réactions tests ont été effectuées (Tableau 17).

**Tableau 17.** Études préliminaires pour l'isomérisation d'un ACP vers un MCP



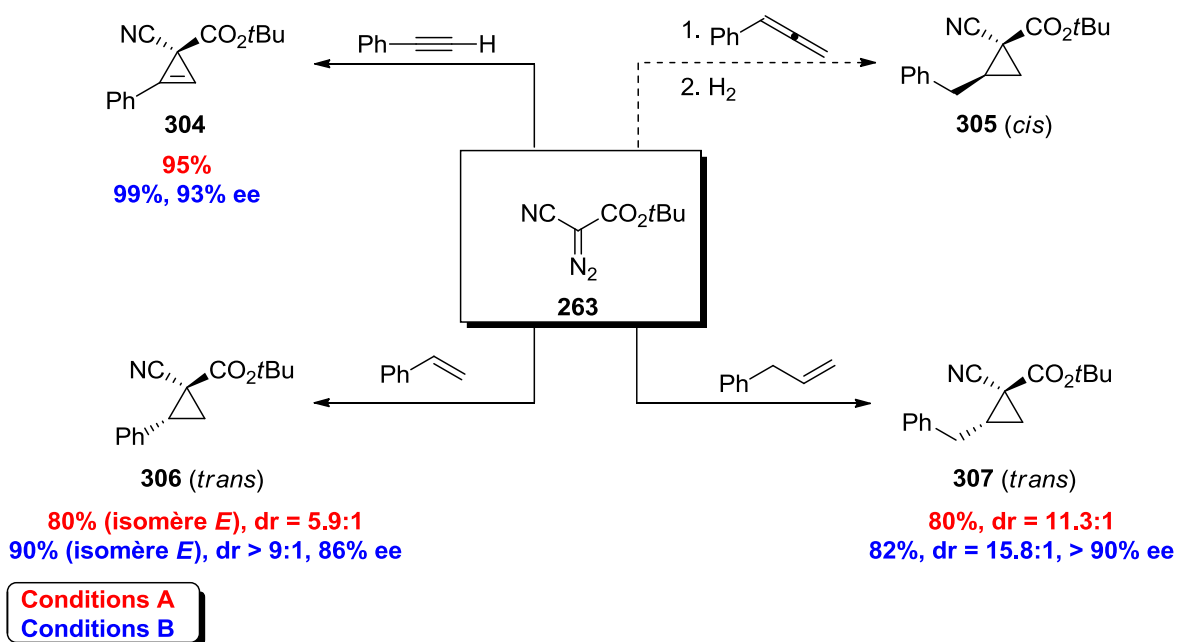
| Entrée | Solvant | Catalyseur                         | Température (°C) | Observation       |
|--------|---------|------------------------------------|------------------|-------------------|
| 1      | Benzène | Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | ta               | Produit de départ |
| 2      | Benzène | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | ta               | Produit de départ |
| 3      | Benzène | Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | 80               | Produit de départ |

Il semble que le substrat **265** soit stable en présence des espèces de Pd(0) utilisées, même à plus haute température, étant donné qu'il a été récupéré quantitativement. Bien qu'aucun résultat concluant n'ait été obtenu à ce jour, d'autres possibilités restent à être explorées pour générer le système  $\Pi$ -allyle, comme l'utilisation d'une source différente de Pd(0) ou encore l'utilisation d'Ir(I) ou de Rh(I). De plus, l'utilisation d'un ACP où l'alcène est tétrasubstitué pourrait avoir comme effet de stabiliser davantage le carbocation de l'intermédiaire **301** et ainsi favoriser la formation de **299**.

### 4.3.2 Cyclopropanation, cyclopropénation et hydrogénation

Les conditions réactionnelles développées pour la réaction d'alkylidèncyclopropanation sont aussi applicables en cyclopropénation et en cyclopropanation (**Schéma 57**).

**Schéma 57.** Alkylidèncyclopropanation, cyclopropanation et cyclopropénation à partir du réactif  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263**



Dans un premier temps, la cyclopropénation s'est avérée très efficace, car le cyclopropène **304** a été obtenu dans un rendement quantitatif et avec une excellente énantiosélectivité. Pour ce qui est de la cyclopropanation du styrène, un excellent rendement a aussi été obtenu bien qu'avec un excès énantiomérique moindre. Lorsqu'un alcène aliphatique a été utilisé, la dia- et l'énantiosélectivité ont augmenté significativement, ce qui témoigne de la meilleure sélectivité obtenue avec des substrats moins réactifs. Les cyclopropanations d'alcènes et d'alcynes de l' $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester ont préalablement été décrites par le Pr. Peter X. Zhang au moyen d'un complexe métalloradical à base de Co(II),<sup>116</sup> ce qui explique pourquoi nous avons décidé de ne pas explorer davantage l'étendue de ces réactions.

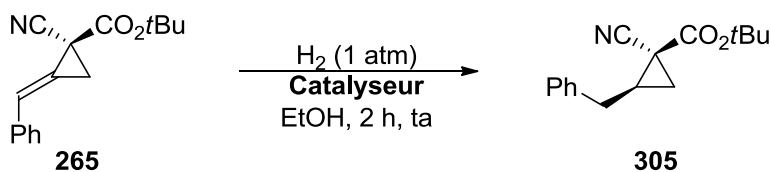


Il est connu que les produits obtenus par cyclopropanation fournissent le diastéréoisomère où la chaîne de l'alcène est opposée au groupement *trans*-directeur, dans ce cas-ci le *t*-butylester.<sup>113</sup> Ainsi, il serait envisageable d'utiliser les cyclopropènes ou les ACPs afin d'accéder au diastéréoisomère *cis* du cyclopropane par hydrogénation diastéréosélective, où l'hydrogène approcherait du côté opposé au groupement *t*-butylester. Pour ce qui est de l'hydrogénation de cyclopropènes, seulement quelques exemples spécifiques ont été rapportés dans la littérature.<sup>117</sup> Il est reconnu que si cyclopropane produit dans cette réaction possède au moins un groupement électro-attracteur, l'utilisation de palladium sur carbone mène à des produits de réarrangement par ouverture de cycle.<sup>118</sup> Généralement, l'utilisation de palladium sur carbone contaminé avec du carbonate de calcium, un catalyseur légèrement désactivé, mène à des meilleurs résultats.<sup>119</sup>

L'hydrogénation d'un ACP génère un cyclopropane qui est aussi susceptible aux réarrangements par ouverture de cycle. Conséquemment, cette réaction a été très peu explorée dans la littérature et, dans le cas échéant, uniquement sur des substrats peu fonctionnalisés.<sup>120,121</sup>

Considérant le potentiel de cette réaction et l'absence de précédents, nous avons décidé d'explorer l'hydrogénation des ACPs 1,1-di-accepteurs. Nous avons donc criblé une gamme de catalyseurs à base de métaux de transition (**Tableau 18**).

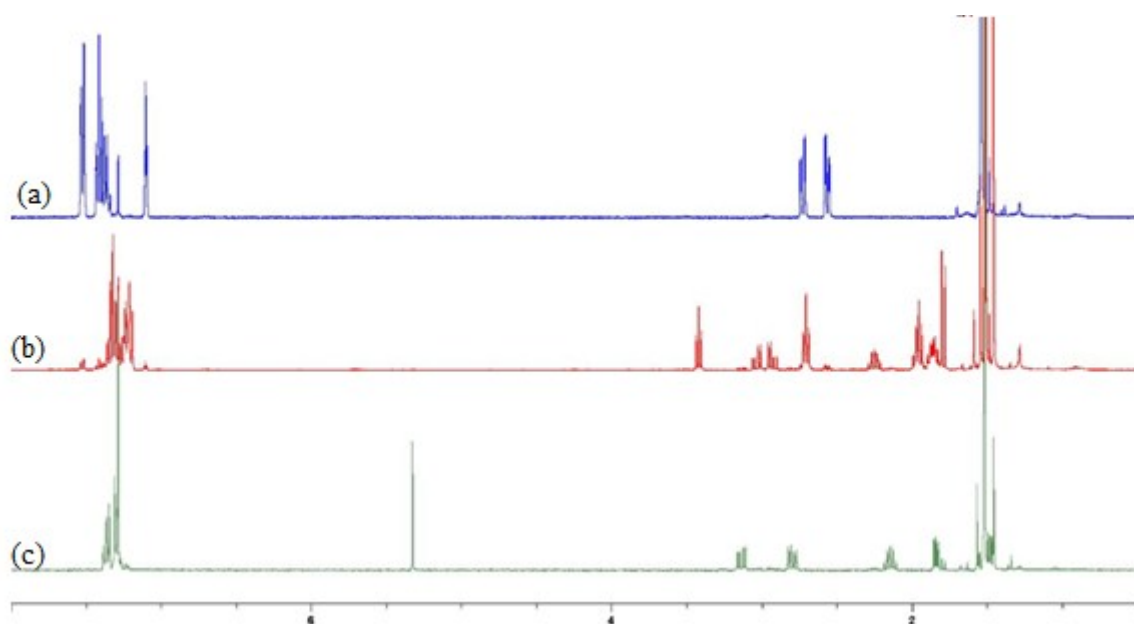
**Tableau 18.** Hydrogénation de l'ACP 1,1-di-accepteur **265**



| Entrée | Catalyseur                        | Observation     |
|--------|-----------------------------------|-----------------|
| 1      | 10 % Pd/C                         | Décomposition   |
| 2      | 5% Pd/CaCO <sub>3</sub> (Lindlar) | Aucune réaction |
| 3      | 10% Pt/C                          | Décomposition   |
| 4      | 5% Ru/C                           | Aucune réaction |

|   |   |                                |
|---|---|--------------------------------|
| 5 | Ni de Raney                                       | 40% de <b>305</b> , rd de 10:1 |
| 6 | Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl (Wilkinson) | Aucune réaction                |
| 7 | Ir(COD)pyr(PCy <sub>3</sub> ) (Crabtree)          | Aucune réaction                |

Seule l'utilisation de palladium, platine ou de nickel de Raney a permis d'observer une conversion de l'ACP **265**. Dans le cas du palladium et du platine, seuls des produits de décomposition ont été obtenus. Il a été démontré que l'ACP est stable en présence de Pd(0) à reflux (voir section 4.3.1) et que les cyclopropanes 1,1-di-accepteurs peuvent subir des réactions d'ouverture de cycle.<sup>118</sup> Il est donc à croire que l'hydrogénation a eu lieu, mais que le produit de cette réaction a décomposé. En fait, seule l'hydrogénation avec le nickel de Raney a donné des résultats prometteurs jusqu'à présent (**Figure 18**).



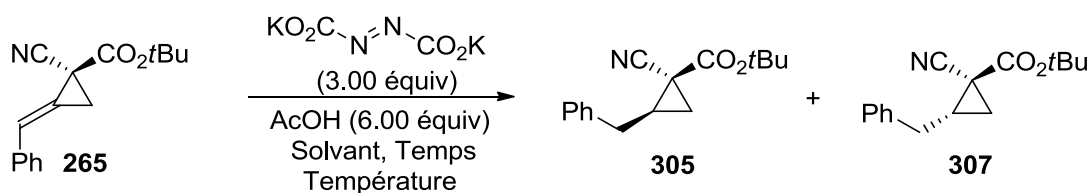
**Figure 18.** Spectres RMN<sup>1</sup>H de (a) l'ACP **265** (b) du produit brut d'hydrogénation au moyen de nickel de Raney (c) du cyclopropane **307**

En effet, les conditions ont permis d'obtenir un mélange 3:2 d'un produit d'ouverture de cycle inconnu et de cyclopropane désiré, dans un ratio 10:1 *cis/trans*. Malheureusement, plusieurs tentatives en vue de reproduire ce résultat ont été effectuées sans succès. Le fait que le nickel de Raney soit vendu sous forme de solution hétérogène dans l'eau pourrait être la cause du problème, mais le sécher n'a donné aucune conversion.

Comme la source commerciale du nickel de Raney peut se désactiver à long terme, il serait probablement préférable de préparer l'espèce active tout juste avant la réaction afin de pouvoir reproduire ce résultat.

Dans tous les cas, les réactions par ouverture de cycle semblent causer problème. Il existe plusieurs alternatives qui pourraient potentiellement permettre de contourner ce problème. Premièrement, il serait envisageable d'utiliser un solvant moins nucléophile que l'éthanol, tel que l'acétate d'éthyle. Deuxièmement, l'utilisation d'un système en écoulement dynamique pourrait éviter ce problème puisqu'une fois le produit formé, celui-ci n'est pas en contact prolongé avec le métal de transition. Finalement, il serait possible d'effectuer une réduction par un diimide, réaction qui ne requiert pas de métal de transition. Cette dernière alternative a été brièvement explorée (**Tableau 19**).

**Tableau 19.** Réduction de l'ACP **265** par un diimide



| Entrée | Solvant | Temps (h) | Température (°C) | Conversion de 265 (%) <sup>a</sup> | Ratio 305:307 |
|--------|---------|-----------|------------------|------------------------------------|---------------|
| 1      | THF     | 16        | ta               | 27                                 | 1:2.7         |
| 2      | MeOH    | 1         | ta               | 19                                 | 1:2.0         |
| 3      | MeOH    | 1         | reflux           | 36                                 | 1:1.5         |

<sup>a</sup> Déterminé par RMN<sup>1</sup>H du produit brut.

Pour cette réaction, les conversions observées sont très modestes en plus de donner majoritairement l'isomère **307**, soit le même qui est observé par cyclopropanation de l'alcène correspondant.

## 4.4 Conclusion et perspectives

En résumé, la réactivité relative de différents composés diazoïques di-accepteurs a été explorée au moyen de la réaction de cyclopropanation du phényllallène. Cette étude a permis d'identifier le substituant nitrile comme espèce particulièrement réactive. De par sa nature linéaire, le groupement nitrile se retrouve dans le plan et le carbène métallique est figé dans la conformation réactive. De plus, sa petite taille génère très peu de contraintes stériques pour l'approche de l'oléfine vers le centre métal-carbène. Ainsi, il a été possible d'exploiter cette réactivité accrue et utiliser l' $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester afin de développer la première méthode énantiosélective et catalytique pour la synthèse d'ACPs 1,1-di-accepteurs par cyclopropanation d'allènes. Cette réaction d'alkylidèncyclopropanation est compatible avec plusieurs allènes monosubstitués en plus de tolérer les allènes 1,1-disubstitués lorsqu'un des groupements est peu volumineux ou lorsqu'il s'agit d'un groupement silyle.

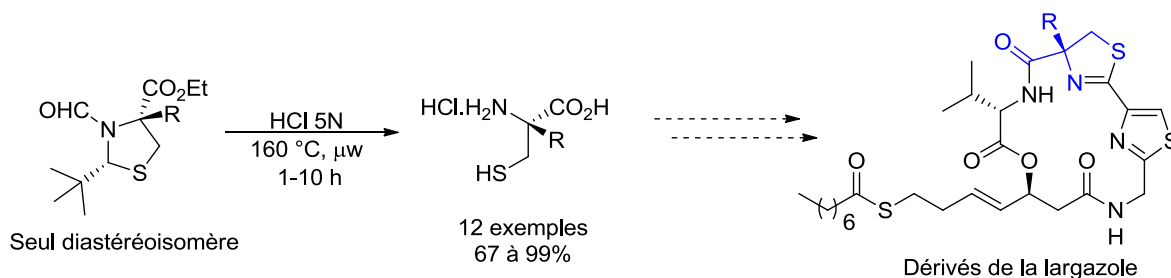
Comme il s'agit de la première méthode permettant l'accès à des ACPs 1,1-di-accepteurs, le potentiel de ces précurseurs reste à être exploré. En effet, ces unités pourraient potentiellement être utilisées dans réactions stéréospécifiques d'isomérisations, de cycloadditions ou de réactions *via* ouverture de cycle.

Finalement, les conditions réactionnelles développées sont aussi efficaces pour la cyclopropanation du styrène, d'un alcène aliphatique et du phénylacétylène. Bien que peu de résultats probants aient été obtenus jusqu'à ce jour, l'hydrogénation des cyclopropènes et des ACPs obtenus par cette méthode pourrait permettre d'accéder aux cyclopropanes *cis*, diastéréoisomères des produits *trans* obtenus par cyclopropanation d'alcènes.

## Chapitre 5 : Conclusion générale

Dans la première partie de ce mémoire, le développement d'une hydrolyse de thiazolidines assistée par micro-ondes en vue de synthétiser des cystéines  $\alpha$ -substituées énantiorenrichies a été détaillé. L'optimisation de cette méthode a été développée en vue d'obtenir des conditions qui offrent le meilleur compromis entre efficacité, temps de réaction et reproductibilité. L'étendue de cette réaction a permis d'obtenir de nouvelles cystéines  $\alpha$ -substituées, en particulier des dérivés benzyles halogénés, qui pourraient potentiellement être utilisées dans des études SAR de produits naturels possédant des activités inhibitrices contre le VIH (**Schéma 58**).

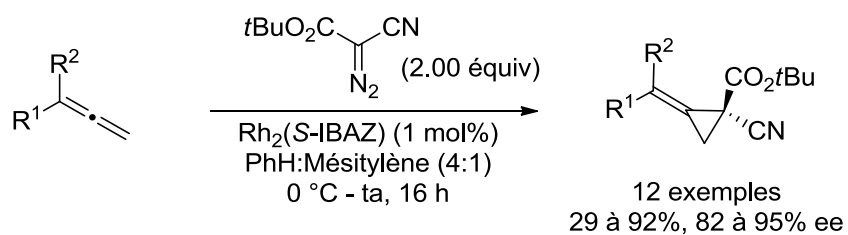
**Schéma 58.** Résumé de l'hydrolyse de thiazolidines assistée par micro-ondes



De plus, l'applicabilité de cette méthode a été explorée sur grande échelle. Bien que cette réaction se soit avérée être incompatible avec les systèmes en écoulement dynamique, l'utilisation du système *MARS*, un appareil à haut-criblage, a permis d'obtenir des quantités substantielles de cystéines  $\alpha$ -substituées.

Dans la seconde partie de ce mémoire, les études concernant le développement d'une méthodologie pour la synthèse d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs ont été décrites. Au moyen de la cyclopropanation du phényllallène, il a été possible d'identifier le réactif  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester comme partenaire idéal pour la réaction d'alkylidèncyclopropanation catalysée par un métal de transition. Au moyen de ce réactif, il a été possible de développer la première méthodologie catalytique et énantiosélective pour la synthèse d'alkylidèncyclopropanes 1,1-di-accepteurs (**Schéma 59**).

**Schéma 59.** Résumé de la réaction d'alkylidèncyclopropanation énantiosélective



Ces conditions réactionnelles ont aussi été étendues pour la formation de dérivés cyclopropanes et cyclopropènes. De plus, l'application des unités alkylidèncyclopropanes pour des réactions stéréospécifiques a été brièvement discutée et des résultats préliminaires pour l'hydrogénation diastéréosélective de ces unités ont été obtenus.

## Chapitre 6 : Partie Expérimentale

### 6.1 Informations générales

Sauf si autrement spécifié, toutes les réactions non aqueuses ont été effectuées sous atmosphère inerte (argon) avec exclusion de traces d'eau dans les réactifs et dans la verrerie en utilisant les techniques standards pour manipuler des composés sensibles à l'air<sup>122</sup>. La verrerie a été conservée dans l'étuve et/ou flambée sous atmosphère inerte avant utilisation. Les solvants anhydrides ont été obtenus par filtration sur des colonnes asséchantes (THF, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, benzène, DMF, MeCN, toluène, hexanes, méthanol) avec un système GlassContour (Irvine, CA), par distillation sur hydrure de calcium (Et<sub>3</sub>N, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, pyridine, diisopropylamine) ou bien par distillation sur sodium/benzophénone (DME). Les chromatographies sur couches minces ont été effectuées sur une plaque de gel de silice supporté sur verre (Merck 60 F254). La visualisation des chromatogrammes a été effectuée par absorbance UV ou encore par un révélateur de permanganate de potassium en solution aqueuse. Les chromatographies éclairées sur gel de silice ont été effectuées en utilisant de la silice maille 230-400 (EM Science ou Silicycle) en utilisant les techniques standards.<sup>123</sup>. Les points de fusion ont été obtenus en utilisant un appareil à point de fusion Buchi et sont non corrigés. Les spectres infrarouges ont été mesurés sur un appareil Perkin Elmer Spectrum One FTIR et sont rapportés nombre d'onde (cm<sup>-1</sup>). Les spectres de résonance magnétique nucléaire (<sup>1</sup>H (chloroforme, δ 7.27 ppm). Les données sont rapportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m = multiplet and br = broad), constante de couplage, intégration et assignation. Les déplacements chimiques pour les spectres C<sup>13</sup> sont rapportés en parties par million par rapport au signal du tétraméthylsilane en utilisant le pic du deutérochloroforme (77.16 ppm) comme standard interne. Tous les spectres ont été obtenus avec découplage complet du proton. Les rotations optiques ont été déterminées au moyen d'un polarimètre Perkin-Elmer 341 à 589 nm. Les données sont rapportées comme suit : [α]<sub>λ</sub>, température, concentration (c en g/100 mL), et solvant. Les spectres de masse haute résolution ont été mesurés par le Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université

de Montréal. Les séparations analytiques SFC ont été effectuées dans nos laboratoires ou par le Laboratoire d'Analyse et de Séparation Chirale par SFC de l'Université de Montréal et les données sont rapportées comme suit: type de colonne, éluant, débit, température, pression de retour, longueur d'onde et temps de rétention ( $t_r$ ).

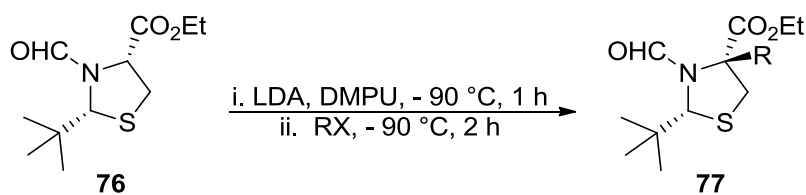


## Annexe

### Experimental section of chapter 2

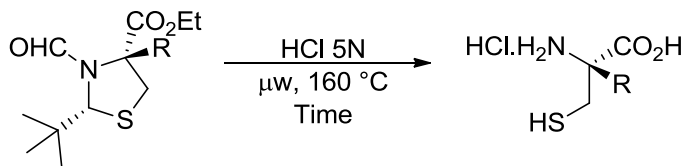
**Reagents:** Unless otherwise stated, commercial reagents were used without purification.

**Systems:** MARS5 express (#907300) and Discover (#908005) is a trademark of CEM Corporation and Initiator EXP US (#355302, 10458-277) is a trademark of Biotage Company



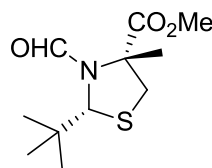
#### Conditions A: General procedure for the synthesis of hydrolysis precursors

To a solution of diisopropylamine (0.42 mL, 3.06 mmol) in THF (9.26 mL) at  $-78$  °C were slowly added a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (0.86 mL, 2.14 mmol) and 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone **76** (1.36 mL). After stirring 1 hour at  $-78$  °C, the solution was cooled to  $-90$  °C (internal temperature) and thiazolidine (0.500 g, 2.04 mmol) in THF (0.33 mL) was added dropwise while maintaining the internal temperature below  $-90$  °C. After stirring for 1 hour at  $-90$  °C, the electrophile (2.45 mmol) was added dropwise. After stirring for 2 hours at  $-90$  °C, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 20 minutes and then concentrated under reduced pressure. The oily residue was quenched by the addition of brine (20 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O (4 x 20 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography with 0-15% EtOAc in hexanes afforded the desired alkylated thiazolidine **77**.



**Conditions B: General procedure for the microwave-assisted hydrolysis**

Substrate **77** (0.20 mmol) was added in a 5 mL vial and purged for 15 minutes. A solution of aqueous 5N HCl (0.66 mL, 0.30 M), previously degassed by bubbling argon for 30 minutes, was added. After purging with argon for 15 minutes, the vial was capped and heated under microwave irradiation (high absorbance) at 160 °C. After 1 hour, the reaction was cooled down to room temperature, the pressure was released with a needle and the vial uncapped. The aqueous phase was washed with EtOAc (3 x 15 ml) then concentrated under reduced pressure to afford the desired (*R*)- $\alpha$ -alkylcysteine **78** as a highly hygroscopic amorphous solid.

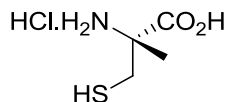


**Methyl (2*R*,4*R*)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-methyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (72)**: as an amorphous white solid. Synthesized according to reported procedure. Analysis matched the reported data in literature.<sup>26</sup>

**mp** 46-48 °C; lit.: **mp** 49-50 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -96.0$  (*c* 1.39.in CHCl<sub>3</sub>); lit.:  $[\alpha]_D = -100.2$  (*c* 1.39.in CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 2.3:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.30 (s, 1H, CHO), 4.68 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.35 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2.75 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.10 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH).



**2-Methyl-L-cysteine hydrochloride (11)**: as a beige amorphous solid. The general procedure for the microwave-assisted hydrolysis was followed. 95% isolated yield. Analysis matched the reported data in literature.<sup>26</sup>

**mp** 159-161 °C; lit.: **mp** 157-159 °C (decomp.).

$[\alpha]_D^{20} = +9.1$  (*c* 1.58 in H<sub>2</sub>O); lit.:  $[\alpha]_D = +8.13$  (*c* 1.58 in H<sub>2</sub>O).

<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ 3.16 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, HSCH<sub>2</sub>), 2.87 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, HSCH<sub>2</sub>), 1.57 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>).

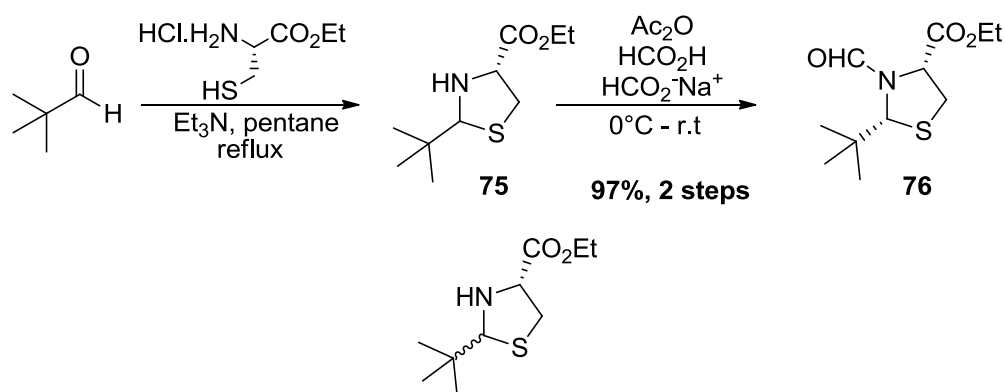
<sup>13</sup>C NMR (D<sub>2</sub>O, 75 MHz): δ 173.3, 62.0, 30.9, 21.9.

FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3480, 3314-2439 (br), 1717, 1493, 1220, 1189, 887.

HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>4</sub>H<sub>10</sub>CINO<sub>2</sub>S [M-HCl]<sup>+</sup>: 135.0349 *m/z*, found 135.0348 *m/z*.

## Synthesis of thiazolidines 8

### Schéma 60. General procedure for the synthesis of thiazolidine.



**Ethyl (2*R*,4*R*)-2-(1,1-dimethylethyl)-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (75)**: To a stirred solution of ethyl cysteine ester hydrochloride (20.00 g, 107.72 mmol) in pentane (258.5 mL) was added trimethylacetaldehyde (11.13 g, 129.26 mmol) and triethylamine (13.08 g, 129.26 mmol). After stirring overnight at reflux, the mixture was filtered and concentrated under reduced pressure to yield **75** as a clear oil. The crude product was used the next step without further purification.

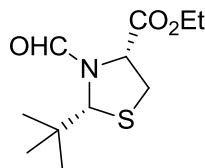
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -89.2$  (*c* 1.225 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.47$  (15% EtOAc/Hexanes).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz) 2:1 mixture of diastereoisomers - Major:  $\delta$  4.43 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.26-4.12 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.77 (dd,  $J = 10.5, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.23 (dd,  $J = 10.5, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.23 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 2.38 (br s, 1H, NH), 1.26 (t,  $J = 8.5$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ) - Minor:  $\delta$  4.50 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.26-4.12 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 4.07 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CHCO}_2\text{Et}$ ), 3.10 (dd,  $J = 10.5, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.97 (dd,  $J = 10.5, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.38 (br s, 1H, NH), 1.26 (t,  $J = 8.5$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.94 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz) mixture of diastereoisomers - Major:  $\delta$  171.4, 81.9, 65.5, 61.5, 37.5, 33.9, 27.0 (3C), 14.1 - Minor:  $\delta$  171.9, 79.8, 65.1, 61.3, 37.1, 36.0, 26.6 (3C), 14.1.

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3316, 2955, 2868, 1736, 1182, 802

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 218.1209 *m/z*, found 218.1212 *m/z*.



**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (76)**: To a stirred solution of **70** (107.72 mmol) in formic acid (148.5 mL) was added sodium formate (8.06 g, 118.49 mmol). This solution was cooled to 0°C and acetic anhydride (35.52g, 323.16 mmol) was added dropwise over 90 min. After stirring overnight at room temperature, the solution was concentrated under reduced pressure. The resulting oily residue was carefully quenched with a saturated NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution until no gas formation was observed. The aqueous solution was extracted with Et<sub>2</sub>O (4 x 500mL). The combined organic layers were dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure to yield **76** as a clear oil (25.67 g, 97% over 2 steps). The crude product used to the next step without any further purification.

$[\alpha]_D^{20} = -124.3$  (*c* 0.967 in CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.21$  (15% EtOAc/Hexanes).

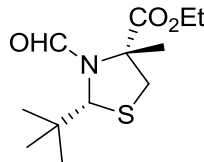
<sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 5.6:1 mixture of rotamers - Major: δ 8.32 (s, 1H, CHO), 4.81 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, 1H, CHCO<sub>2</sub>), 4.71 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH), 4.19 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.30 (dd, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 3.22 (dd, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.00 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH).

<sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) mixture of rotamers - Major: δ 169.5, 162.5, 75.1, 61.6, 61.6, 38.6, 32.9, 26.3 (3C), 14.1.

FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2958, 2871, 1741, 1671, 1394, 1180, 1025.

HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: 268.0978 *m/z*, found 268.0973 *m/z*.

## Synthesis of quaternary cysteines



### Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-methyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate

**(77a):** To a solution of diisopropylamine (20.59 mL, 150.95 mmol) in THF (457.0 mL) at -78 °C were slowly added a 2.5 M solution of *n*-butyllithium in hexanes (42.27 mL, 105.67) and 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (67.0 mL). After stirring 1 hour at -78 °C, the solution was cooled to -90 °C (internal temperature) and thiazolidine **75** (24.69 g, 100.64 mmol) in THF (16.5 mL) was added dropwise while maintaining the internal temperature below -90 °C. After stirring 1 hour at -90 °C, iodomethane (7.53 mL, 120.76 mmol) was added dropwise. After stirring 2 hours at -90 °C, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 45 minutes then concentrated under reduced pressure. The oily residue was quenched by the addition of brine (500 mL) and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 500 mL). The combined organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography with 0-15% EtOAc in hexanes afforded the desired alkylated thiazolidine **77a** as a yellowish oil (19.17 g, 73%).

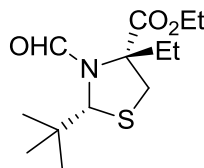
$[\alpha]_D^{20} = -93.3$  (*c* 0.933 in CHCl<sub>3</sub>);  $R_f = 0.34$  (15% EtOAc/Hexanes).

<sup>1</sup>H NMR (CHCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 2:1 mixture of rotamers - Major: δ 8.25 (s, 1H, CHO), 4.64 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.29 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2.69 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 1.72 (s, 3H, CCH<sub>3</sub>), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH).

<sup>13</sup>C NMR (CHCl<sub>3</sub>, 75 MHz) mixture of rotamers - Major: δ 171.4, 161.0, 74.3, 70.0, 61.7, 41.5, 39.4, 26.7 (3C), 20.6, 14.0.

FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2959, 2873, 1736, 1669, 1308, 1138, 731.

HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S [M+Na]<sup>+</sup>: 282.1134 *m/z*, found 282.11344 *m/z*.



**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-4-ethyl-3-formyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77b)** : as a clear oil.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 25% isolated yield.

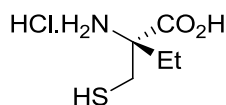
$[\alpha]_D^{20} = -81.9$  (*c* 0.717 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.30$  (15% EtOAc/Hexanes).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz) 3.6:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.46 (s, 1H, CHO), 5.41 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.33-4.16 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.73 (dd,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.99 (dd,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.18-2.03 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 0.99 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.97 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  172.6, 162.8, 73.2, 71.9, 62.4, 40.1, 38.7, 33.5, 27.1 (3C), 14.1, 8.2

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2959, 2872, 1733, 1671, 1362, 1314, 1024.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 274.1471 *m/z*, found 274.1470 *m/z*.



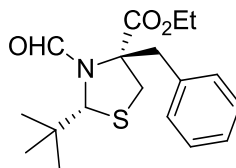
**2'-Sulfanyl-D-isovaline hydrochloride (78b)**: as a white amorphous solid.

**Condition B:** The general procedure for microwave-assisted hydrolysis was followed. 95% isolated yield. Analysis matched the previously reported data in literature.<sup>26</sup>

**mp** 214-218°C; lit.: **mp** 220-224 °C (decomp.).

$[\alpha]_D^{20} = +7.8$  (*c* 0.317 in  $\text{H}_2\text{O}$ ); lit.:  $[\alpha]_D = +2.24$  (*c* 0.8 in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  3.11 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{HSCH}_2$ ), 2.81 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{HSCH}_2$ ), 1.99-1.76 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.88 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_3$ )



**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-(phenylmethyl)-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77c): as a clear oil.**

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 55% isolated yield.

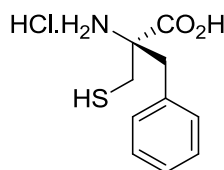
$[\alpha]_D^{20} = -53.7$  (*c* 0.350 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.33$  (15% EtOAc/Hexanes).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz) 1.6:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.67 (s, 1H, CHO) 7.35-7.24 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.17-7.11 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 5.37 (s, (1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.33-4.19 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.62-3.56 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.40 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.07 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.96 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  163.5, 134.8, 130.3 (2C), 128.7 (2C), 126.8, 75.0, 73.6, 71.9, 62.4, 45.9, 40.4, 37.7, 27.3 (3C), 14.0.

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2958, 2871, 1732, 1671, 1361, 1236, 1038, 739.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 336.1628 *m/z*, found 336.1633 *m/z*.



**$\alpha$ -(Sulfanylmethyl)-D-phenylalanine hydrochloride (78c): as a white amorphous solid.**

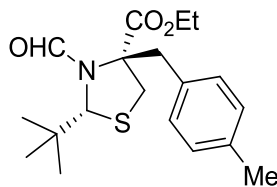
**Condition B:** The general procedure for microwave-assisted hydrolysis was followed. 81% isolated yield. Analysis matched the previously reported data in literature.<sup>26</sup>

**mp** 110-114°C (decomp.).

$[\alpha]_D^{20} = +9.0$  (*c* 1.167 in  $\text{H}_2\text{O}$ ); lit.:  $[\alpha]_D = +7.07$  (*c* 1.07 in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.34-7.26 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.20-7.14 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3.26 (dd,  $J = 20.0, 4.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.08 (d,  $J = 20.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.86 (d,  $J = 20.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ).





**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-[(4-methylphenyl)methyl]-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77d): as a clear oil.**

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 48% isolated yield.

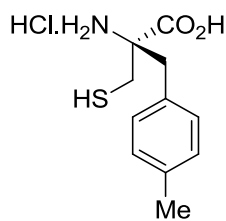
$[\alpha]_D^{20} = -43.0$  (*c* 0.733 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.27$  (15% EtOAc/Hexanes).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz) 2:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.65 (s, 1H, CHO), 7.11 (d, 2H,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.02 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 5.37 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.33-4.20 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.63-3.51 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.29 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.07 (1H,  $J = 13.5$  Hz, d,  $\text{CH}_2$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.28 (t,  $J = 9.0$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.96 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  171.4, 163.5, 137.4, 131.6, 130.1 (2C), 129.4 (2C), 73.7, 71.9, 62.3, 45.5, 40.1, 37.9, 27.3 (3C), 21.1, 14.1.

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2957, 2870, 1733, 1671, 1307, 1235, 1041.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 350.1784 *m/z*, found 350.1788 *m/z*.



**4-Methyl- $\alpha$ -(sulfanylmethyl)-D-phenylalanine hydrochloride (78d): as a white amorphous solid.**

**Condition B:** The general procedure for microwave-assisted hydrolysis was followed. 84% isolated yield.

**mp** 86-88 °C.

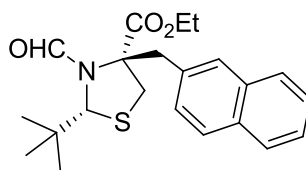
$[\alpha]_D^{20} = +24.7$  (*c* 0.425 in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  7.15 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.06 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3.23 (dd,  $J = 13.5, 4.5$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.04 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.22 (3H, s,  $\text{ArCH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  171.8, 138.5, 130.0 (2C), 129.7 (2C), 129.3, 65.9, 40.3, 29.0, 20.1

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3285-2522 (br), 2200, 1724, 1559, 1376, 1201, 816.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClNO}_2\text{S}$  [ $\text{M-HCl+H}$ ] $^+$ : 226.0896  $m/z$ , found 226.0887  $m/z$ .



**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-(naphthalen-2-ylmethyl)-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77e): as a clear oil.**

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 58% isolated yield.

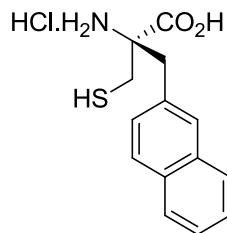
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.5$  ( $c$  0.983 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.19$  (15% EtOAc/Hexanes).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz) 1.4:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.49 (s, 1H, CHO), 7.86-7.73 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.63 (s, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.53-7.41 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 5.42 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.36-4.20 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3.59 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.50 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.14 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.24 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.98 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  171.5, 163.4, 133.3, 132.7, 132.3, 129.5, 128.3, 127.7, 127.7, 127.6, 126.4, 125.9, 73.7, 71.9, 62.5, 46.1, 40.4, 37.7, 27.3 (3C), 14.1

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3057, 2960, 2873, 1733, 1663, 1308, 1194, 729.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M+H}$ ] $^+$ : 386.1784  $m/z$ , found 386.1781  $m/z$ .



**(2R)-2-Amino-3-naphthalen-2-yl-2-(sulfanylmethyl)propanoic acid hydrochloride (78e):** as a white amorphous solid.

**Condition B:** The general procedure for microwave-assisted hydrolysis was followed. 73% isolated yield.

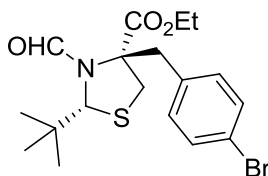
**mp** 164-166 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +18.9$  (*c* 0.417 in 1M HCl in H<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ 7.89-7.83 (m, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 7.72 (1H, s, CH<sub>Ar</sub>), 7.53-7.48 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.32 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 3.44 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.28 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (1M HCl in D<sub>2</sub>O, 75 MHz): δ 171.0, 132.5, 132.0, 129.4, 128.8, 128.3, 127.3, 127.2, 127.1, 126.3, 126.2, 65.2, 40.3, 28.5.

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3161-2605 (br), 2559, 2174, 1737, 1537, 1213, 862, 747, 476.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S [M-HCl]<sup>+</sup>: 261.0818 *m/z*, found 261.0818 *m/z*.



**Ethyl (2R,4R)-4-[(4-bromophenyl)methyl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77f):** as a clear oil.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 64% isolated yield.

$[\alpha]_D^{20} = -10.4$  (*c* 1.067 in CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.32 (15% EtOAc/Hexanes).

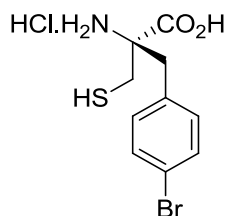
**<sup>1</sup>H NMR** (CHCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 1.15:1 mixture of rotamers - Major: δ 8.40 (s, 1H, CHO) 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 4.50 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH), 4.31-4.16 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.53 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.32 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>),

2.96 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.03 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  170.0, 161.5, 135.7, 132.6 (2C), 131.2 (2C), 121.0, 74.8, 72.9, 71.9, 62.0, 39.5, 37.7, 26.7 (3C), 14.1.

FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2958, 2871, 1734, 1669, 1486, 1305, 1073, 732.

HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClBrNO}_3\text{S}$   $[\text{M}-\text{HCl}+\text{Na}]^+$ : 436.0553  $m/z$ , found 436.0536  $m/z$ .



**4-Bromo- $\alpha$ -(sulfanylmethyl)-D-phenylalanine hydrochloride (78f):** as a white amorphous solid.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed (10 hours). 81% isolated yield.

mp 106-108 °C.

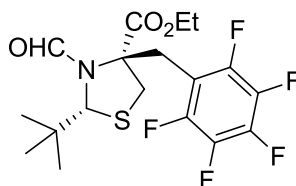
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +41.5$  ( $c$  0.542 in 1M HCl in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  7.48 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3.27 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.25 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.05 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.84 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  172.2, 132.9 (2C), 132.7 (2C), 132.3, 122.6, 66.4, 40.9, 29.8.

FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3161-2561 (br), 2173, 1724, 1488, 1442, 1202, 1071, 1011, 818, 509.

HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrClNO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 289.9845  $m/z$ , found 289.9844  $m/z$ .



**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-[(pentafluorophenyl)methyl]-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77g):** as a clear oil.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 59% isolated yield.

$[\alpha]_D^{20} = +45.2$  (*c* 0.967 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.31$  (15% EtOAc/Hexanes).

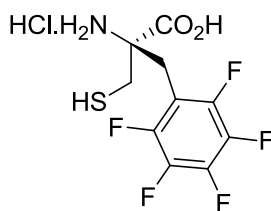
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 300 MHz) 6.7:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.37 (s, 1H, CHO), 4.52 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.28 (q,  $J = 6.0$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 4.00 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.28 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2.98 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.31 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.05 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CHCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  170.3, 161.4, 148.0-148.5 (m), 145.0-144.5 (m), 142.2-141.7 (m), 139.4-138.2 (m), 136.1-135.5 (m), 111.2-110.6 (m), 74.4, 71.8, 62.5, 39.6, 38.2, 26.7 (3C), 25.3, 14.0.

$^{19}\text{F NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  -141.50 (dd,  $J = 22.6, 8.5$  Hz 2F), -155.80 (t,  $J = 22.6$  Hz 1F), -162.61 (td,  $J = 22.6, 8.5$  Hz, 2F).

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2961, 2874, 1737, 1521, 1501, 1241, 1097, 971, 732.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 448.0976 *m/z*, found 448.0957 *m/z*.



**2,3,4,5,6-Pentafluoro- $\alpha$ -(sulfanylmethyl)-D-phenylalanine hydrochloride (78g):** as a greenish amorphous solid.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed (10 hours). 67% isolated yield.

**mp** 138-140 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -3.7$  (*c* 0.267 in 1M HCl in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

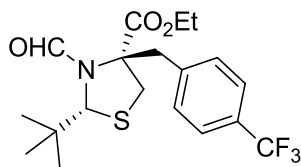
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta$  3.29 (s, 2H,  $\text{CCH}_2\text{Ar}$ ), 3.19 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\text{HSCH}_2$ ), 2.72 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\text{HSCH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (1M HCl in  $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  170.2, 146.9 (CF), 143.8(CF), 142.5(CF), 138.9(CF), 135.7(CF), 106.0, 64.4, 28.0, 27.9.

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 282 MHz):  $\delta$  - - 140.45 (2F, dd,  $J = 22.6, 8.5$  Hz), - 153.84 (1F, t,  $J = 21.2$  Hz), -162.03- -162.21 (2F, m).

FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3291-2814 (br), 1740, 1522, 1503, 1208, 1033.

HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrClF}_5\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}-\text{HCl}]^+$ : 372.116301.0190  $m/z$ , found 301.0199 $m/z$ .



**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-[(pentafluorophenyl)methyl]-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77h): as a white amorphous solid.**

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 79% isolated yield.

mp 48-50°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.8$  ( $c$  0.983 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.34$  (15% EtOAc/Hexanes).

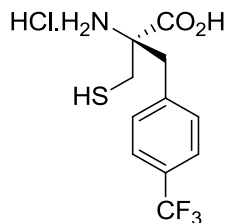
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1.5:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.44 (s, 1H, CHO), 7.54 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.46 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.53 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.36-4.20 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.72 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.26 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.90 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.31 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.07 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  170.9, 161.6, 140.9, 131.2, 129.0, 125.6, 124.9 (q,  $J = 3.5$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 74.8, 73.0, 62.1, 45.4, 39.5, 38.0, 26.8 (3C), 14.0.

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 282 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  - 62.35.

FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2965, 2875, 1744, 1661, 1320, 1017, 803, 643.

HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 426.1321  $m/z$ , found 426.1306  $m/z$ .



**$\alpha$ -(Sulfanylmethyl)-4-(trifluoromethyl)-D-phenylalanine hydrochloride (78h)**: as a greenish amorphous solid.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed (10 hours). 79% isolated yield.

**mp** 218-222°C.

$[\alpha]_D^{20} = +48.7$  (*c* 0.283 in 1M HCl in H<sub>2</sub>O).

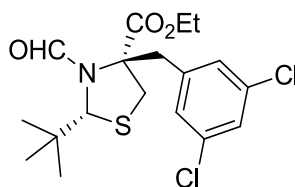
**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz):  $\delta$  7.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 6.94 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 3.04 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.93 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.88 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.61 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (1M HCl in D<sub>2</sub>O, 75 MHz):  $\delta$  170.7, 169.7, 137.7, 130.4 (2C), 130.0 (2C), 129.1, 65.2, 40.2, 28.7.

**<sup>19</sup>F NMR** (D<sub>2</sub>O, 282 MHz):  $\delta$  - 62.62.

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3349-2584 (br), 2286, 1686, 1574, 1380, 1226, 1183, 700.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S [M-HCl]<sup>+</sup>: 279.0535 *m/z*, found 279.0540 *m/z*.



**Ethyl (2R,4R)-4-[(3,5-dichlorophenyl)methyl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77i)**: as a white amorphous solid.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 82% isolated yield.

**mp** 78-80 °C.

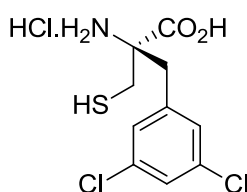
$[\alpha]_D^{20} = +7.3$  (*c* 1.092 in CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.35 (15% EtOAc/Hexanes).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1.6:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.46 (s, 1H, CHO), 7.35-7.12 (m, 3H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4.40 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.33-4.21 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.83 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.32 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.25 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.31 (t,  $J = 6.0$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.05 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  170.7, 161.6, 137.2, 134.0, 132.4, 131.6, 130.4, 128.2, 75.0, 73.4, 62.3, 39.6, 38.9, 34.2, 26.9 (3C), 14.0.

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2961, 2870, 1727, 1656, 1393, 1308, 1251, 744, 511.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{Cl}_2\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 404.0849  $m/z$ , found 404.0834  $m/z$ .



**3,5-dichloro- $\alpha$ -(sulfanylmethyl)-D-phenylalanine hydrochloride (78i)**: as a white amorphous solid.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed (10 hours). 82% isolated yield.

**mp** 119-123°C.

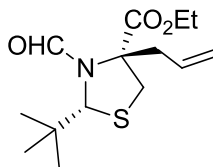
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.3$  ( $c$  0.325 in 1M HCl in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 MHz):  $\delta$  7.33-7.28 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7.25-7.19 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3.37 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3.22 (dd,  $J = 14.0, 2.0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.82 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (1M HCl in  $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  173.9, 135.7, 135.1, 134.8, 134.3, 133.7, 132.3, 68.4, 40.1, 31.4.

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3271-2162 (br), 1723, 1541, 1470, 1197, 1100, 1046, 885, 813.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{NO}_2\text{S}$   $[\text{M}-\text{HCl}]^+$ : 278.9882  $m/z$ , found 278.9892  $m/z$ .





**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-prop-2-en-1-yl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77j):** as a clear oil.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 63% isolated yield.

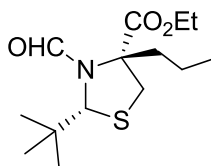
$[\alpha]_D^{20} = -91.4$  (*c* 1.025 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.26$  (15% EtOAc/Hexanes).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 1.3:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.52 (s, 1H, CHO), 5.86-5.69 (m, 1H,  $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 5.37 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 5.22-5.07 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 4.33-4.22 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.70 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.07 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.85-2.79 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ), 1.32 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  171.8, 162.8, 130.5, 121.0, 72.2, 72.0, 62.5, 44.8, 40.2, 38.9, 27.1 (3C), 14.1.

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2960, 2872, 1733, 1671, 1363, 1236, 1039, 920.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 286.1471 *m/z*, found 286.1458 *m/z*.



**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-propyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77m):** A solution of thiazolidine **77j** (256 mg, 0.898 mmol) and 10% palladium on carbon (191 mg, 0.180 mmol) in EtOH (8.98 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere for 2.5 hours. The solution was filtered over a silica pad and eluted with DCM. Flash chromatography with 0-15% EtOAc in hexanes afforded the desired alkylated thiazolidine **77m** as a clear oil (251 mg, 97%).

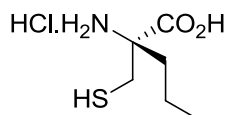
$[\alpha]_D^{20} = -69.4$  (*c* 1.117 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.26$  (15% EtOAc/Hexanes).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 3.6:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.45 (s, 1H, CHO), 5.39 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.31-4.16 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.73 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 3.00 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.01 (t,  $J = 10.5$  Hz, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.56-1.33 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 0.93-0.86 (m, 3H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  172.6, 162.8, 72.7, 71.8, 62.3, 42.7, 40.1, 39.3, 27.0 (3C), 17.0, 14.2, 14.0.

FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2959, 2873, 1733, 1671, 1465, 1362, 1302, 1230, 1025.

HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 310.1447  $m/z$ , found 310.1448  $m/z$ .



**2-(Sulfanylmethyl)-D-norvaline hydrochloride (78i): as a white amorphous solid.**

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 78% isolated yield.

mp 198-200°C.

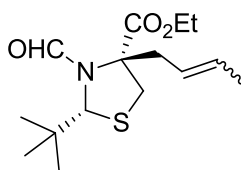
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +26.2$  ( $c$  0.392 in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz):  $\delta$  3.12 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H,  $\text{HSCH}_2$ ), 2.84 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H,  $\text{HSCH}_2$ ), 1.82 (qu,  $J = 6.8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.47-1.27 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.27-1.10 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 0.84 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , 75 MHz):  $\delta$  172.8, 65.4, 37.3, 29.5, 16.8, 13.0.

FTIR ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 3292-2627 (br), 2164, 1734, 1575, 1393, 1206, 814.

HRMS (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClNO}_2\text{S}$   $[\text{M}-\text{HCl}]^+$ : 163.0662  $m/z$ , found 163.0664  $m/z$ .



**Ethyl (2R,4R)-4-[(2E)-but-2-en-1-yl]-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77k): as a clear oil.**

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 55% isolated yield.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -55.4$  ( $c$  0.675 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.32$  (15% EtOAc/Hexanes).

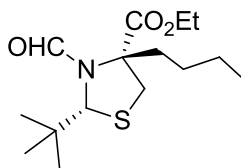
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 7.7:1 mixture of rotamers and 1.5:1 mixture of conformer trans:cis - Major:  $\delta$  8.31 (s, 1H, CHO), 5.56-5.18 (m, 2H,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5.17 (s, 1H,

(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH), 4.15-3.97 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2.60-2.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH=CH), 1.54-1.42 (m, 3H, CH<sub>3</sub>CH=CH), 1.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.76 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) mixture of rotamers - Major: δ 171.7, 162.7, 131.4, 123.1, 72.2, 71.6, 62.1, 43.4, 40.0, 38.6, 26.9 (3C), 17.9, 14.0.

FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2959, 2872, 1734, 1671, 1393, 1237, 1035.

HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 300.1628 *m/z*, found 300.1629 *m/z*.



**Ethyl (2R,4R)-4-butyl-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-1,3-thiazolidine-4-carboxylate**

**(77n)**: A solution of thiazolidine **77k** (269 mg, 0.898 mmol) and 10% palladium on carbon (191 mg, 0.180 mmol) in EtOH (8.98 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere for 2.5 hours. The solution was filtered over a silica pad and eluted with DCM. Flash chromatography with 0-15% EtOAc in hexanes afforded the desired alkylated thiazolidine **77n** as a clear oil (249 mg, 92%).

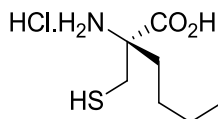
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 55.0 (*c* 0.800 in CHCl<sub>3</sub>); *R<sub>f</sub>* = 0.32 (15% EtOAc/Hexanes)

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 3.6:1 mixture of rotamers - Major: δ 8.39 (s, 1H, CHO), 5.33 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH), 4.25-4.14 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.68 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2.94 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2.01-1.93 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.46-1.11 (m, 4H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.96 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH), 0.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) mixture of rotamers - Major: δ 172.5, 162.7, 72.5, 71.7, 62.2, 40.1, 40.0, 39.1, 27.0 (3C), 25.6, 22.6, 14.1, 13.7.

FTIR (cm<sup>-1</sup>) (neat): 2957, 2871, 1733, 1671, 1299, 1234, 1032, 731.

HRMS (ESI, Pos) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 302.1784 *m/z*, found 302.1779 *m/z*.



**2-(Sulfanylmethyl)-D-norleucine hydrochloride (78k): as a white amorphous solid.**

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 83% isolated yield.

**mp** 202-204°C

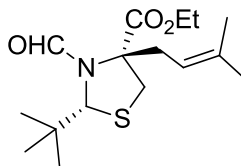
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +7.5$  (*c* 0.333 in H<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 300 MHz): δ 3.13 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, HSC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 2.84 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H, HSC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 1.92-1.74 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37-1.09 (m, 4H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.78 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz): δ 172.8, 65.4, 34.9, 29.5, 25.3, 22.0, 13.0.

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3271-2582 (br), 2163, 1729, 1497, 1382, 1207, 1157, 1052, 792.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>S [M-HCl]<sup>+</sup>: 177.0818 *m/z*, found 177.0820 *m/z*.



**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-(3-methylbut-2-en-1-yl)-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77l): as a clear oil.**

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 67% isolated yield.

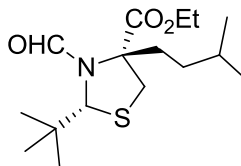
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.3$  (*c* 0.892 in CHCl<sub>3</sub>); **R<sub>f</sub>** = 0.34 (15% EtOAc/Hexanes).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 3:1 mixture of rotamers - Major: δ 8.51 (s, 1H, CHO), 5.37 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH), 5.10 (br t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4.34-4.16 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.67 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 3.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, SCH<sub>2</sub>), 2.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.71 (s, 3H, CH<sub>2</sub>CH=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.61 (s, 3H, CH<sub>2</sub>CH=(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CH).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) mixture of rotamers - Major: δ 172.0, 162.9, 137.7, 116.6, 72.8, 71.9, 62.3, 40.1, 39.1, 38.9, 27.1 (3C), 25.9, 18.1, 14.1.

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2959, 2871, 1734, 1672, 1362, 1228, 1050.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 314.1784  $m/z$ , found 314.1784  $m/z$ .



**Ethyl (2R,4R)-2-(1,1-dimethylethyl)-3-formyl-4-(3-methylbutyl)-1,3-thiazolidine-4-carboxylate (77o)**: A solution of thiazolidine **77i** (150 mg, 0.479 mmol) and 10% palladium on carbon (102 mg, 0.096 mmol) in EtOH (4.79 mL) was stirred under a hydrogen atmosphere for 16 hours. The solution was filtered over a silica pad and eluted with DCM. Flash chromatography with 0-15% EtOAc in hexanes afforded the desired alkylated thiazolidine **77o** as a clear oil (150 mg, 99%).

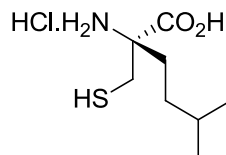
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -56.2$  ( $c$  0.992 in  $\text{CHCl}_3$ );  $R_f = 0.34$  (15% EtOAc/Hexanes).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) 3.7:1 mixture of rotamers - Major:  $\delta$  8.43 (s, 1H, CHO), 5.37 (s, 1H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 4.24 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2$ ), 3.72 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.95 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H,  $\text{SCH}_2$ ), 2.01 (t,  $J = 9.0$  Hz, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) 1.52-1.41 (m, 1H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.28 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28-1.16 (m, 2H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.91 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CH}$ ), 0.86 (br d,  $J = 6.0$  Hz, 6H,  $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) mixture of rotamers - Major:  $\delta$  172.5, 162.8, 72.7, 71.9, 62.4, 40.1, 39.0, 38.4, 32.2, 28.1, 26.7 (3C), 22.4 (2C), 14.1.

**FTIR** ( $\text{cm}^{-1}$ ) (neat): 2956, 2870, 1733, 1672, 1362, 1298, 1032.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 316.1941  $m/z$ , found 316.1948  $m/z$ .



**5-Methyl-2-(sulfanylmethyl)-D-norleucine hydrochloride (78l):** as a white amorphous solid.

**Condition A:** The general procedure for the synthesis of hydrolysis precursors was followed. 68% isolated yield.

**mp** 178-180°C

$[\alpha]_D^{20} = +18.0$  (*c* 0.316 in H<sub>2</sub>O).

**<sup>1</sup>H NMR** (D<sub>2</sub>O, 400 MHz): δ 3.09 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, HSCH<sub>2</sub>), 2.82 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, HSCH<sub>2</sub>), 1.94-1.73 (m, 2H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.50-1.38 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26-1.13 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09-0.95 (m, 1H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H, CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (D<sub>2</sub>O, 75 MHz): δ 172.8, 65.4, 33.3, 31.6, 29.0, 27.4, 21.5 (2C).

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>) (neat): 3221-2625 (br), 2195, 1731, 1560, 1388, 1210, 1057.

**HRMS** (ESI, Pos) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>S [M-HCl]<sup>+</sup>: 191.0975 *m/z*, found 191.0975 *m/z*.

### Multi-gram synthesis of 6

#### Procedure using CEM Stop-Flow Voyager



Thiazolidine **77a** (5.00 g, 19.28 mmol) was added to a 1 L bottle and purged with argon for 15 minutes. A solution of aqueous 5N HCl (64 mL), previously degassed by bubbling argon for 30 min, was added. This inlet bottle was sealed under an atmosphere of argon and

the solution was vigorously stirred to create a suspension. The reaction was then performed with 2 cycles (2 x 35 mL) at 160 °C for 1 hour. The inlet bottle was washed with a solution HCl 5 N (20 mL) and a last cycle was performed at 160 °C for 1 hour. The combined aqueous phases were washed with EtOAc (3 x 40 ml) then concentrated under reduced pressure to afford the desired (*R*)- $\alpha$ -alkylcysteine **11** as a highly hygroscopic beige amorphous solid (3.18 g, 96%). The inlet bottle was extracted with DCM (3x 25 mL) to recover 350 mg of starting material as a clear oil (Quantitative yield based on recovered starting material)

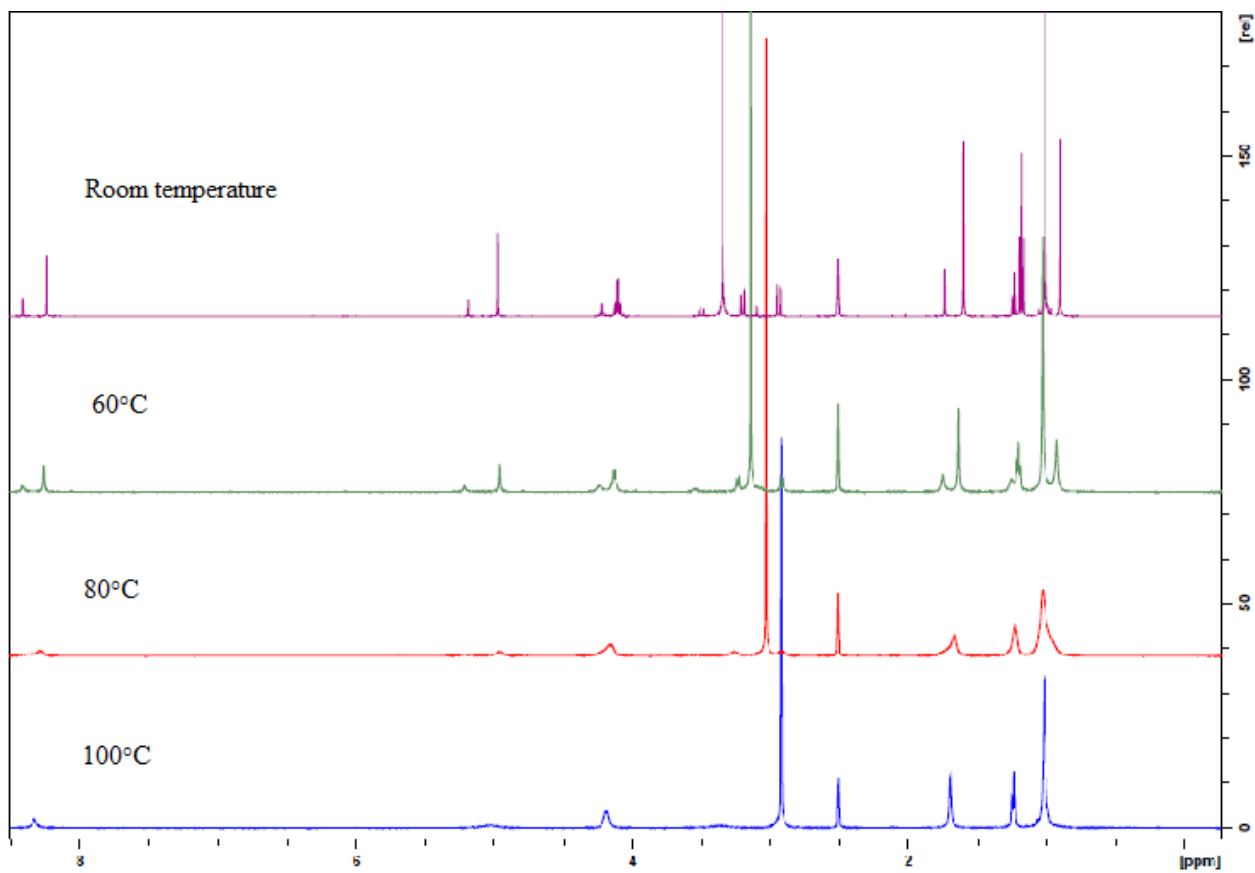
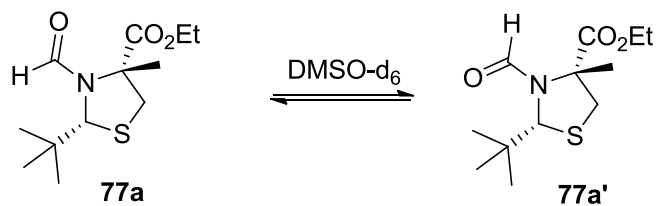
#### Procedure using CEM Microwave-Accelerated Reaction System (MARS)



Thiazolidine **77a** (10.0 g, 38.55 mmol) was added to 5 different closed vessels (5 x 2.0 g) and purged with argon for 15 minutes. A solution of aqueous 5N HCl (5 x 25 mL), previously degassed by bubbling argon for 30 minutes, was added to each vessel which were rapidly sealed under an atmosphere of argon. The solutions were heated at 160 °C for 1 hour using MARS digestion system. The combined aqueous phases were washed with EtOAc (3 x 75 ml) then concentrated under reduced pressure to afford the desired (*R*)- $\alpha$ -alkylcysteine **11** as a highly hygroscopic beige amorphous solid (6.60 g, 99%).

# $^1\text{H}$ NMR and $^{13}\text{C}$ NMR Spectra

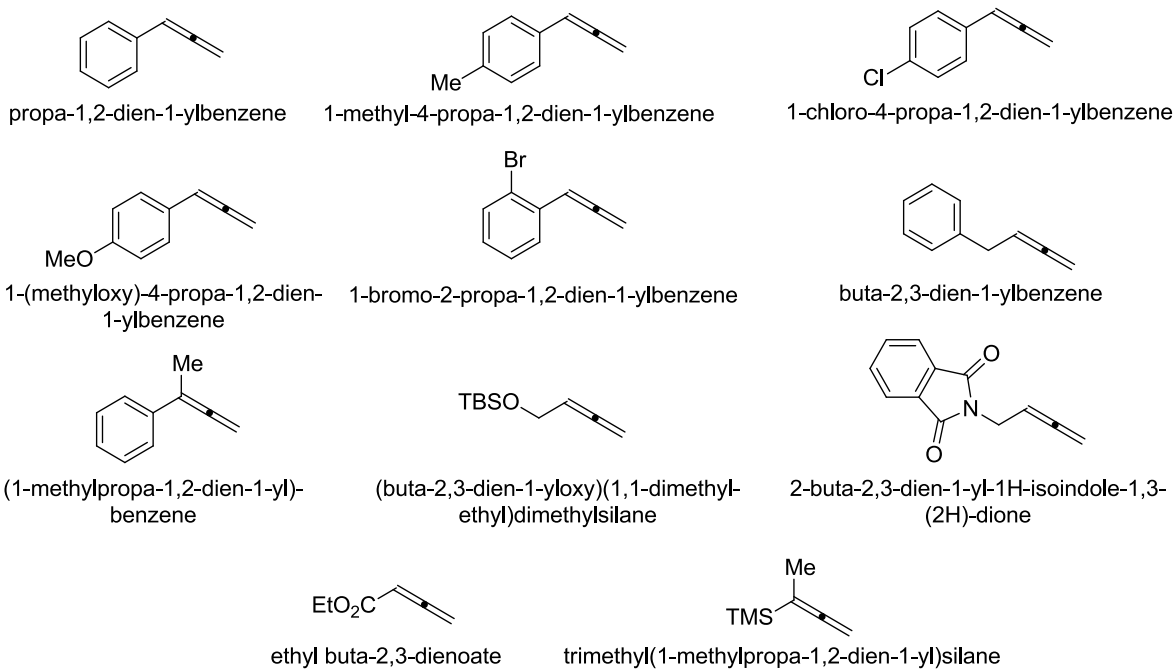
## High temperature $^1\text{H}$ NMR Experiment with 77a





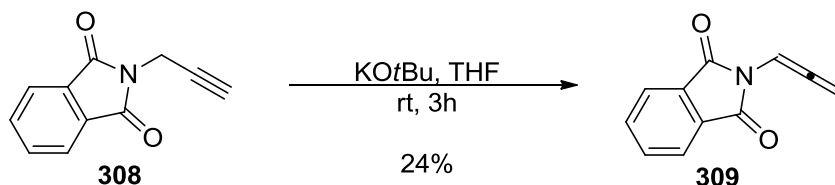
## Experimental section of chapter 4

**Reagents :**  $\text{TfN}_3$  is usually stored at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  as a 0.5-1M solution in hexane, prepared according to a literature procedure.<sup>124</sup> All alkenes and alkynes used in the cyclopropanation reactions were commercially available from Aldrich. Propa-1,2-dien-1-ylbenzene, 1-methyl-4-propa-1,2-dien-1-ylbenzene, 1-chloro-4-propa-1,2-dien-1-ylbenzene, 1-(methoxy)-4-propa-1,2-dien-1-ylbenzene, buta-2,3-dien-1-ylbenzene, 1-bromo-2-propa-1,2-dien-1-ylbenzene and (1-methylpropa-1,2-dien-1-yl)benzene were synthesized according to Baird protocol<sup>125</sup> from *gem*-dibromocyclopropanes.<sup>126</sup> (Buta-2,3-dien-1-yloxy)(1,1-dimethylethyl)dimethylsilane was synthesized according to Woerpel protocol.<sup>127</sup> 2-Buta-2,3-dien-1-yl-1H-isoindole-1,3(2H)-dione was synthesized according to Ma protocol.<sup>128</sup> Ethyl buta-2,3-dienoate was synthesized according to Harned protocol.<sup>129</sup> Trimethyl(1-methylpropa-1,2-dien-1-yl)silane was purchased from Sigma Aldrich.



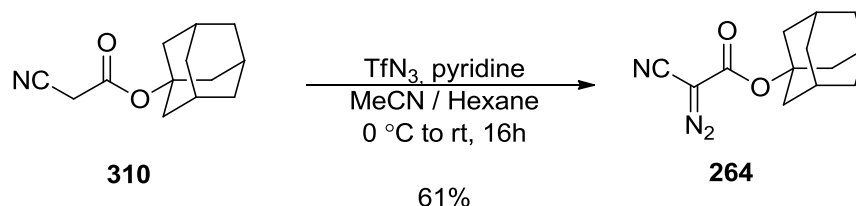
All Rh(II) complexes, except  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , were prepared according to a literature procedure.<sup>130</sup>

**Safety/Storage:** Diazo compound **265** were found to be stable for several months when stored neat at -20 °C. The compound should be handled with great care due to its potential explosivity when exposed to heat or shocks.



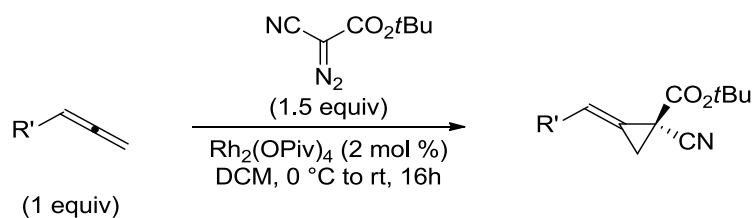
**2-propa-1,2-dien-1-yl-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (309):** According to a slight modification of a known procedure.<sup>131</sup> A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar was charged with propargyl amine **308**<sup>132</sup> (0.926 g, 5.00 mmol, 1.0 equiv), dry THF (5.0 mL) and KOtBu (0.168 g, 1.50 mmol, 0.30 equiv) were added and the resulting slurry was stirred for 3 hours. The resulting brown mixture was filtered over Celite (rinse thoroughly with DCM) and concentrated under vacuum to afford the crude allene, which was purified by silica-gel chromatography using 1-10% Et<sub>2</sub>O in hexanes as eluent, affording the pure allene **309** (0.220 g, 24%) as a white crystalline solid. **mp** 79-81°C. **R<sub>f</sub>** = 0.21 (10:90 Et<sub>2</sub>O:Hexane). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.89 (dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 2H, ArH), 7.76 (dd, *J* = 3.2, 5.6 Hz, 2H, ArH), 6.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, HC=CH<sub>2</sub>), 5.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, HC=CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 204.4 (2C), 165.7, 134.3 (2C), 132.0 (2C), 123.5 (2C), 88.2, 85.4. **IR** (neat) 3027, 1778, 1720, 1445, 1375, 1115, 874, 716. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 186.0550, found 186.0543.

### Synthesis of $\alpha$ -cyano-diazo-1-adamantylester **264**<sup>116a</sup>



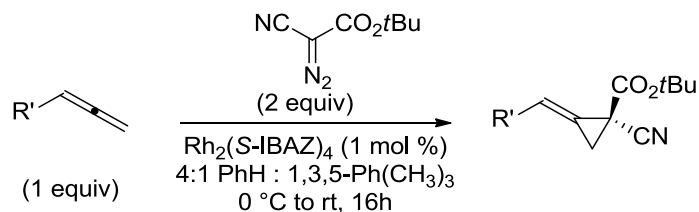
**tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-2-yl cyano(diazo)acetate (264): yellow solid.** A 0.5M Tf-N<sub>3</sub> solution in hexanes was prepared according to a literature procedure.<sup>133</sup> A flame-dried, round-bottomed 100 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with 1-adamantyl cyanoacetate **310**<sup>134</sup> (0.329 g, 1.50 mmol, 1.0 equiv), dry MeCN (3.41 mL) was added and the resulting solution was cooled to 0°C using an ice/water bath. A 0.5M solution of TfN<sub>3</sub> in hexanes (4.50 mL, 2.25 mmol, 1.5 equiv) was added, the flask was capped with a rubber septum and flushed with argon for 15 minutes. Freshly distilled pyridine (0.32 mL, 3.98 mmol, 2.65 equiv) was added dropwise over a period of 5 minutes at 0°C (maintaining vigorous stirring), and the resulting biphasic yellow solution was stirred and allowed to slowly warm to room temperature overnight (16 hours). The resulting biphasic brown solution was evaporated to dryness without heating and the brown oily residue obtained was rapidly purified by silica-gel chromatography using 40-60% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> in hexanes as eluent, affording the pure  $\alpha$ -cyano-diazoacetophenone **264** (0.224 g, 61%) as a yellow crystalline solid, which was stored in the freezer at -20°C (N.B. In order to minimize product decomposition, do not leave the crude  $\alpha$ -cyano-diazoester neat for more than 15 minutes). <sup>19</sup>F NMR analysis was performed to ensure the absence of TfN<sub>3</sub> and/or TfNH<sub>2</sub> in the final product. **mp** 90-92°C. **R<sub>f</sub>** = 0.45 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  2.22 (s, 3H, CH), 2.16 (d, *J* = 3.1 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>), 1.68 (br t, *J* = 3.1 Hz, 6H, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  160.0, 107.8, 85.7, 41.4 (3C), 35.9 (3C), 31.0 (3C). **IR** (neat) 2911, 2853, 2227, 2125, 1709, 1327, 1262, 1046. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+Na]<sup>+</sup>: 268.1057, found 268.1047

**General Procedure for the  $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ -Catalyzed Cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano *t*-butylester **263** (Conditions A)**



A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with allene (0.20 mmol, 1 equiv),  $\text{DCM}$  (1.5 mL) was added, followed by  $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$  (1.8 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv) and the resulting mixture was cooled to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  using an ice/water bath. A solution of  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263**<sup>116a</sup> (50.2 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) in  $\text{DCM}$  (0.5 mL) was added dropwise during 5-10 minutes via syringe at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and the resulting mixture was left stirring for 16 hours, allowing it to slowly warm to room temperature during that time. The solution was evaporated to dryness, affording the crude  $\alpha$ -cyano alkylidenecyclopropyl-*t*-butyl ester product. The diastereomeric ratio (d.r or E/Z.) was determined using  $^1\text{H}$  NMR, and the product was purified by silica-gel chromatography using  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  or Acetone/Hexane as eluent (various ratios from 40-60%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  to 50-70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexanes}$  or 1-20% Acetone/Hexane, depending on the nature of the allene), to afford the pure racemic alkylidenecyclopropane product.

**General Procedure for the  $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ -Catalyzed Cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano *t*-butylester **263** (Conditions B)**



(Dry and degassed 4:1 benzene/mesitylene was used for each entry)

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with allene (0.20 mmol, 1 equiv), 4:1 Benzene:Mesitylene (1.5 mL) was added, followed by  $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$  (1.8 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv) and flushed with argon for 10 minutes. The resulting mixture was cooled to  $0^\circ\text{C}$  using an ice/water bath and a solution of  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** (66.9 mg, 0.40 mmol, 2 equiv) in 4:1 Benzene:Mesitylene (0.5 mL) was added dropwise during 5-10 minutes via syringe at  $0^\circ\text{C}$  and the resulting mixture was left stirring for 16 hours, allowing it to slowly warm to room temperature during that time. The solution was evaporated to dryness, affording the crude  $\alpha$ -cyano alkyldienecyclopropyl-*t*-butyl ester. The diastereomeric ratio (d.r. or E/Z) was determined using  $^1\text{H}$  NMR, and the product was purified by silica-gel chromatography using  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexanes or Acetone/Hexanes as eluent (various ratios from 40-60%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexane to 50-70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexane or 1-20% Acetone/Hexane, depending on the nature of the allene), to afford the pure chiral alkyldienecyclopropane product. The product was then submitted to SFC analysis using a chiral stationary phase for determination of the enantiomeric excess (see each entry for specific conditions).

**Absolute Configuration**

The absolute configuration of  $\alpha$ -cyano-*t*-butylester alkyldienecyclopropanes **265**, **284-297** was assigned by X-Ray crystallography (compound **285**). The absolute configuration of  $\alpha$ -

cyano-*t*-butylester cyclopropane **306-307** and  $\alpha$ -cyano-*t*-butylester cyclopropene **304** were confirmed by comparison of the sign of optical rotation with literature values<sup>116</sup>.



**1,1-dimethylethyl (1*S*, 2*E*)-1-cyano-2-(phenylmethylidene)cyclopropanecarboxylate (265):** as a white crystalline solid.

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 95% isolated yield.

**Conditions B:** The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 92% isolated yield, 95% ee.

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Regis (R,R) Whelk-O1 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 254 nm, tr (minor) 2.4 min, tr (major) 3.2 min.

**mp** 89-91°C. **R<sub>f</sub>** = 0.38 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

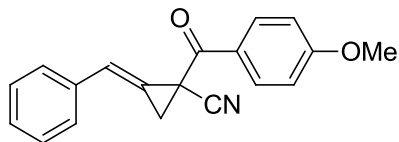
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -74.8 (c 0.43, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.52 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, ArH), 7.43-7.36 (m, 3H, ArH), 7.10 (t,  $J$  = 2.7 Hz, 1H, C=CH), 2.73 (dd,  $J$  = 2.7, 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.57 (dd,  $J$  = 2.7, 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 1.54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  164.7, 134.5, 128.9 (2C), 127.7 (2C), 122.4, 120.4, 117.4, 84.4, 27.9 (3C), 21.5, 16.0.

**IR** (neat) 2981, 2913, 2242, 2129, 1730, 1453, 1265, 1111, 692.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 256.1332, found 256.1327.



**1-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)-2-*E*-(phenylmethyl)cyclopropanecarbonitrile (259): as a white crystalline solid.**

**Conditions A:** *The general procedure for the Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>-catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazoacetophenone 257 was followed. 42% isolated yield.*

**mp** 78-80°C. **R<sub>f</sub>** = 0.36 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

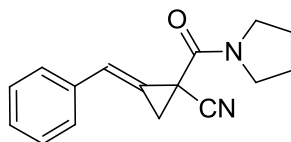
**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8.17 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, ArH), 7.52 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.43-7.35 (m, 3H, ArH), 7.08 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 2H, ArH), 7.06 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH), 3.95 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OAr), 3.07 (dd,  $J$  = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.61 (dd,  $J$  = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  186.0, 164.5, 134.4, 131.9 (2C), 129.0, 128.9 (2C), 127.6 (2C), 127.3, 122.0, 120.9, 119.0, 114.3 (2C), 55.7, 19.8, 18.8.

**IR** (neat) 3058, 2933, 2841, 2231, 1731, 1674, 1254, 1170.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 290.1176, found 290.1170.





**2-*E*-(phenylmethyl)-1-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)cyclopropanecarbonitrile (276):** as a clear oil.

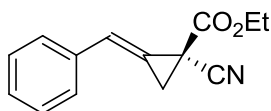
**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazoamide **270** was followed. 49% isolated yield.

$R_f$  = 0.18 (20:80 Acetone:Hexane).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.51 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2H, ArH), 7.42-7.32 (m, 3H, ArH), 7.04 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH), 4.03 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.90-3.85 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.59-3.49 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.89 (dd,  $J$  = 2.8, 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.47 (dd,  $J$  = 2.8, 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.20-1.96 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  160.3, 134.7, 128.8 (2C), 127.5 (2C), 121.8, 120.1, 118.0, 77.2, 47.7, 47.4, 26.4, 24.1, 18.8, 15.9. IR (neat) 294, 2882, 2231, 1732, 1413, 1159.

HRMS (ES, Pos) Calcd for  $C_{16}H_{16}N_2O$   $[M+H]^+$ : 253.1335, found 253.1332.



**ethyl (1*S*, 2*E*)-1-cyano-2-(phenylmethyl)cyclopropanecarboxylate (262):** as an yellowish amorphous solid.

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-ethylester **261** was followed. 82% isolated yield.

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with allene (0.20 mmol, 1 equiv), DCM (1.5 mL) was added, followed by  $Rh_2(S-IBAZ)_4$  (1.8 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv) and flushed with argon for 10 minutes. The resulting mixture was cooled to 0°C using an ice/water bath and a solution of  $\alpha$ -cyano diazoethylester **262** (66.9 mg, 0.40 mmol, 2 equiv) in DCM (0.5 mL) was added dropwise during 5-10 minutes via syringe at 0°C and the resulting mixture was left stirring for 16 hours, allowing it to slowly warm to room temperature during that time. The solution was evaporated to dryness, affording the crude

$\alpha$ -cyano alkylidenecyclopropylethyl ester. The product was purified by silica-gel chromatography using 50-70% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexane as eluent to afford the pure chiral alkylidenecyclopropane product. **22% isolated yield, 79% ee**

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Regis (R,R) Whelk-O1 25 cm, 5% i-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 254 nm, tr (minor) 2.4 min, tr (major) 3.2 min.

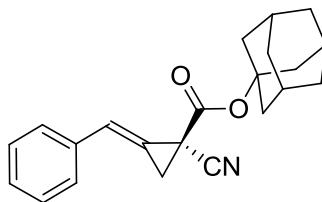
**mp** 47-48°C. **R<sub>f</sub>** = 0.36 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -64.5 (c 0.18, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.44-7.35 (m, 3H, ArH), 7.11 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, C=CH), 4.32 (dq, *J* = 1.0, 7.2 Hz, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.80 (dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.64 (dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  166.0, 134.3, 129.1, 128.9 (2C), 127.8 (2C), 122.9, 120.1, 117.0, 63.1, 22.0, 15.3, 14.1. **IR** (neat) 2060, 2982, 2936, 2242, 1731, 1265, 1113.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 228.1019, found 228.1014.



**tricyclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]dec-2-yl (1S,2E) 1-cyano-2-(phenylmethyl)cyclopropanecarboxylate (266): as a white crystalline solid.**

**Conditions A:** *The general procedure for the Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>-catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-1-adamantylester **264** was followed. 85% isolated yield.*

A flame-dried, round-bottomed 10 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with allene (0.20 mmol, 1 equiv), DCM (1.5 mL) was added, followed by Rh<sub>2</sub>(S-IBAZ)<sub>4</sub> (1.8 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv) and flushed with argon for 10 minutes. The resulting mixture was cooled to 0°C using an ice/water bath and a solution of  $\alpha$ -cyano diazo-1-adamantylester **264** (66.9 mg, 0.40 mmol, 2 equiv) in DCM (0.5 mL) was added dropwise during 5-10 minutes via syringe at 0°C and the resulting mixture was left stirring for 16 hours, allowing it to slowly warm to room

temperature during that time. The solution was evaporated to dryness, affording the crude  $\alpha$ -cyano alkylidenecyclopropylethyl ester. The product was purified by silica-gel chromatography using 50-70%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexane as eluent to afford the pure chiral alkylidenecyclopropane product. *44% isolated yield, 91% ee*

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (AD-H 25 cm, 3% i-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 254 nm, tr (minor) 2.9 min, tr (major) 3.8 min.

**mp** 135-138°C. **R<sub>f</sub>** = 0.49 (60:40  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :Hexane).

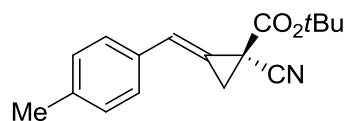
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -70.5 (c 0.98,  $\text{CHCl}_3$ ).

**<sup>1</sup>H NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  7.53 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.43-7.35 (m, 3H, ArH), 7.10 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH), 2.72 (dd,  $J$  = 2.8, 10.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$  cyclopropane), 2.56 (dd,  $J$  = 2.8, 10.0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$  cyclopropane), 2.22 (s, 3H, CH), 2.18 (d,  $J$  = 4.0 Hz, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69 (br t,  $J$  = 2.7 Hz, 6H,  $\text{CH}_2$ ).

**<sup>13</sup>C NMR** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  164.3, 134.5, 128.9, 128.8 (2C), 127.7 (2C), 122.3, 120.5, 117.4, 84.5, 41.1 (3C), 36.0 (3C), 30.9 (3C), 21.5, 16.1.

**IR** (neat) 3060, 2912, 2853, 2242, 1730, 1453, 1264, 1115.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 334.1802, found 334.1795.



**1,1-dimethylethyl** **(1S, 2E)-1-cyano-2-[(4-methylphenyl)methylidene]cyclopropanecarboxylate (284):** as a white crystalline solid.

**Conditions A:** The general procedure for the  $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. *90% isolated yield.*

**Conditions B:** The general procedure for the  $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. *82% isolated yield, 95% ee.*

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Regis (R,R) Whelk-O1 25 cm, 10% i-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 254 nm, tr (minor) 1.9 min, tr (major) 2.5 min.

**mp** 90-93°C. **R<sub>f</sub>** = 0.48 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

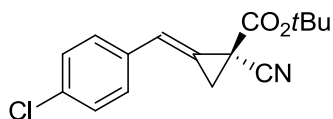
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -67.0 (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.06 (br s, 1H, C=CH), 2.70 (dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.54 (dd, *J* = 2.4, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OAr), 1.54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 164.9, 139.0, 131.7, 129.5 (2C), 127.6 (2C), 122.3, 119.3, 117.5, 84.3, 27.9 (3C), 21.6, 21.4, 16.1.

**IR** (neat) 2980, 2931, 2241, 1726, 1394, 1287, 1152, 1121.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 270.1489, found 270.1485.



**1,1-dimethylethyl**

**(1S,2E)-2-[(4-chlorophenyl)methylidene]-1-**

**cyanocyclopropanecarboxylate (285): as a white crystalline solid.**

**Conditions A:** *The general procedure for the Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>-catalyzed cyclopropanation using α-cyano diazo-*t*-butylester 263 was followed. 97% isolated yield.*

**Conditions B:** *The general procedure for the Rh<sub>2</sub>(S-IBAZ)<sub>4</sub>-catalyzed cyclopropanation using α-cyano diazo-*t*-butylester 263 was followed. 76% isolated yield, 96% ee.*

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel AD-H 25 cm, 10% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 254 nm, tr (major) 2.0 min, tr (minor) 2.5 min.

**mp** 135-138°C (decomposition). **R<sub>f</sub>** = 0.48 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

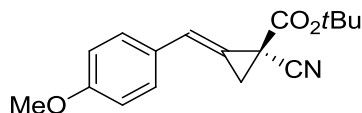
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -63.6 (c 0.53, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.06 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, C=CH), 2.70 (dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.55 (dd, *J* = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 1.54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 164.6, 134.8, 133.0, 129.1 (2C), 128.8 (2C), 121.3, 121.0, 117.1, 84.6, 27.9 (3C), 21.4, 16.1.

**IR** (neat) 2980, 2932, 2242, 1728, 1394, 1287, 1153, 878.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 290.0942, found 290.0933.



**1,1-dimethylethyl** **(1S,2E)-1-cyano-2-([4-(methoxy)phenyl]methylidene)cyclopropanecarboxylate (286): as a white crystalline solid.**

**Conditions A:** *The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 74% isolated yield.*

**Conditions B:** *The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 68% isolated yield, 96% ee.*

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (AD-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 254 nm, tr (major) 2.7 min, tr (minor) 3.7 min. **mp** 70-73°C. **R<sub>f</sub>** = 0.33 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

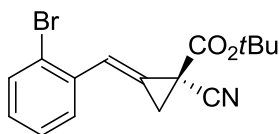
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -62.4 (c 1.13, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.45 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.04 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH), 6.93 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, ArH), 3.86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>OAr), 2.68 (dd,  $J$  = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.52 (dd,  $J$  = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 1.54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  165.0, 160.2, 129.1 (2C), 127.3, 121.9, 118.0, 117.6, 114.3 (2C), 84.3, 55.3, 27.9 (3C), 21.5, 16.1.

**IR** (neat) 2978, 2934, 2241, 1727, 1606, 1513, 1284, 1250, 1153.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 286.1438, found 286.1432.



**1,1-dimethylethyl** **(1S,2E)-2-[(2-bromophenyl)methylidene]-1-cyanocyclopropanecarboxylate (287): as a white crystalline solid.**

**Conditions A:** *The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 99% isolated yield.*

**Conditions B:** *The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 44% isolated yield, 97% ee.*

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Phenomenex Lux Cellulose-1, 15 cm, 2% MeOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 254 nm, tr (major) 2.8 min, tr (minor) 3.4 min.

**mp** 111-113°C. **R<sub>f</sub>** = 0.48 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

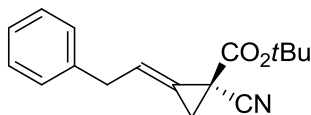
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -71.0 (c 0.66, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.67 (dd,  $J$  = 1.4, 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.62 (dd,  $J$  = 1.4, 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.51 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH), 7.35 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H, ArH), 7.20 (dt,  $J$  = 1.4, 7.9 Hz, 1H, ArH), 2.72 (dd,  $J$  = 2.8, 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.55 (dd,  $J$  = 2.8, 10.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 1.55 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  164.4, 134.0, 133.4, 130.2, 127.9, 127.6, 124.4, 122.9, 121.2, 117.1, 84.6, 27.9 (3C), 21.3, 16.3.

**IR** (neat) 2979, 2932, 2242, 1728, 1369, 1288, 1153, 1129.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>BrNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 334.0437, found 334.0429.



**1,1-dimethylethyl (1S, 2E)-1-cyano-2-(2-phenylethylidene)cyclopropanecarboxylate (288): as a white crystalline solid.**

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 81% isolated yield, 85:15 dr (E:Z)

**Conditions B:** The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 86% isolated yield, 81:19 dr (E:Z), > 90% ee (E).

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Regis (R,R) Whelk-O1 25 cm, 5% PIA, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 220 nm, tr (major) 3.7 min, tr (minor) 3.8 min).

**mp** 45-47°C. **R<sub>f</sub>** = 0.49 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

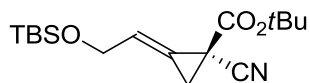
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -27.0 (c 0.57, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.34 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H, ArH), 7.28-7.20 (m, 3H, ArH), 6.39 (qn,  $J$  = 3.2 Hz, 1H, C=CH), 3.62 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH=C), 2.26 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.11 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 1.52 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  164.9, 138.3, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 126.7, 122.1, 121.5, 117.5, 84.2, 37.2, 27.9 (3C), 20.3, 17.2.

**IR** (neat) 2979, 2933, 2241, 1727, 1394, 1286, 1154, 1124.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 270.1489, found 270.1484.



**1,1-dimethylethyl (1S, 2E)-1-cyano-2-(2-((1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyloxy)ethylidene)cyclopropanecarboxylate (289): as a clear oil.**

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 77% isolated yield (major diastereoisomer), 93:7 dr (E:Z).

**Conditions B:** The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 59% isolated yield, 80:20 dr (E/Z)

Enantiomeric excess could not be determined by SFC, HPLC or GC analysis on chiral stationary phase.

$R_f = 0.43$  (60:40  $CH_2Cl_2$ :Hexane).

$[\alpha]_D^{20} = -28.8$  (c 0.62,  $CHCl_3$ ).

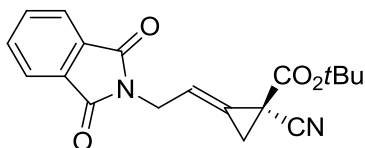
$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.28-6.26 (m, 1H, C=CH), 4.41 (t,  $J = 2.4$ , 2H,  $OCH_2C=CH$ ), 2.44 (dd,  $J = 2.4, 9.6$  Hz, 1H,  $CH_2$  cyclopropane), 2.29 (dd,  $J = 2.4, 9.6$  Hz, 1H,  $CH_2$  cyclopropane), 1.51 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.92 (s, 9H,  $SiC(CH_3)_3$ ). 0.09 (s, 6H,  $Si(CH_3)_2$ ).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  164.8, 122.6, 120.2, 117.4, 84.1, 62.0, 27.8 (3C), 25.8 (3C), 20.6, 18.3, 16.2, - 5.3 (2C).

IR (neat) 2955, 2857, 2241, 1729, 1370, 1251, 1131, 835.

HRMS (ES, Pos) Calcd for  $C_{17}H_{29}NO_3Si$   $[M+H]^+$ : 324.1990, found 324.1984.





**1,1-dimethylethyl (1*S*, 2*E*)-1-cyano-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2*H*-isoindol-2-yl)ethylidene]cyclopropanecarboxylate (290): as a white crystalline solid.**

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 96% isolated yield.

**Conditions B:** The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 80% isolated yield, 82% ee.

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 10% MeOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 220 nm, tr (minor) 1.8 min, tr (major) 2.5 min.

**mp** 127-130°C. **R<sub>f</sub>** = 0.16 (20:80 Acetone:Hexane).

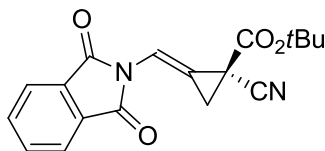
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -42.6 (c 0.88, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.88 (dd,  $J$  = 3.2, 5.2 Hz, 2H, ArH), 7.76 (dd,  $J$  = 3.2, 5.2 Hz, 2H, ArH), 6.33 (qn,  $J$  = 3.0 Hz, 1H, C=CH), 2.36 (dq,  $J$  = 2.0, 9.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.23 (dq,  $J$  = 2.0, 9.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  167.5, 164.1, 134.2, 131.9, 123.9, 123.5, 117.0, 116.8, 84.4, 37.5, 27.8 (3C), 19.8, 17.0.

**IR** (neat) 2981, 2931, 2856, 2242, 1724, 1370, 1288, 1131, 715.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 339.1339, found 339.1329.



**1,1-dimethylethyl (1S, 2E)-1-cyano-2-[(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)methylidene]cyclopropanecarboxylate (42): as a white crystalline solid.**

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 95% isolated yield.

**Conditions B:** The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 48% isolated yield, 93:7 dr (E:Z), 90% ee (E).

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Regis (R,R) Whelk-O1 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 220 nm, tr (major) 2.3 min, tr (minor) 2.9 min.

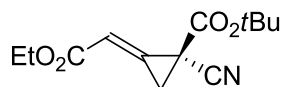
**mp** 46°C (decomposition). **R<sub>f</sub>** = 0.40 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -49.4 (c 0.81, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.94 (dd,  $J$  = 3.2, 5.6 Hz, 2H, ArH), 7.82 (dd,  $J$  = 3.2, 5.6 Hz, 2H, ArH), 7.42 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H, C=CH), 2.80 (dd,  $J$  = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.70 (dd,  $J$  = 2.8, 10.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 1.54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  165.3, 164.5, 134.9 (2C), 131.5 (2C), 124.0, 117.1, 112.6 (2C), 112.0, 84.6, 27.9 (3C), 24.4, 18.9.

**IR** (neat) 2981, 2934, 2243, 1726, 1373, 1290, 1133.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 325.1183, found 325.1172.



**1,1-dimethylethyl (1S, 2E)-1-cyano-2-[2-(ethoxy)-2-oxoethylidene]cyclopropanecarboxylate (293): as a clear oil.**

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 42% isolated yield (major diastereoisomer), 82:18 dr (E:Z).

**Conditions B:** The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 29% isolated yield (major diastereoisomer), 80:20 dr (E:Z).

Enantiomeric excess could not be determined by SFC, HPLC or GC analysis on chiral stationary phase.

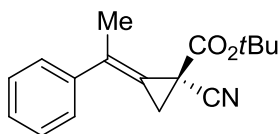
$R_f = 0.31$  (20:80 Acetone:Hexane).  $[\alpha]_D^{20} = -37.7$  (c 1.14,  $CHCl_3$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6.52 (t,  $J = 2.3$  Hz, 1H, C=CH), 4.29 (q,  $J = 5.7$  Hz, 2H,  $CO_2CH_2CH_3$ ), 2.72 (dd,  $J = 2.3, 9.5$  Hz, 1H,  $CH_2$  cyclopropane), 2.57 (dd,  $J = 2.3, 9.5$  Hz, 1H,  $CH_2$  cyclopropane), 1.53 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.35 (t,  $J = 5.7$  Hz, 3H,  $CO_2CH_2CH_3$ ).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  164.0, 163.3, 137.0, 115.9, 114.2, 85.3, 61.4, 27.8 (3C), 21.3, 16.7, 14.2.

IR (neat) 2982, 2921, 1851, 2245, 1726, 1371, 1288, 1259, 1156.

HRMS (ES, Pos) Calcd for  $C_{13}H_{17}NO_4$   $[M+H]^+$ : 252.1230, found 252.1227.



**1,1-dimethylethyl (1*S*, 2*E*)-1-cyano-2-(1-phenylethylidene)cyclopropanecarboxylate (296):** as a white crystalline solid

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 57% isolated yield, 93:7 dr (E:Z).

**Conditions B:** The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 43% isolated yield, 96% ee.

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Regis (R,R) Whelk-O1 25 cm, 2% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 254 nm, tr (minor) 3.3 min, tr (major) 4.3 min.

**mp** 94-95°C. **R<sub>f</sub>** = 0.47 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

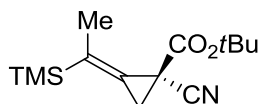
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -80.4 (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.59 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, ArH), 7.44-7.36 (m, 3H, ArH), 2.75 (dd,  $J$  = 2.1, 9.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.59 (dd,  $J$  = 2.1, 9.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C=C), 1.55 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  165.0 137.2, 128.6, 128.5 (2C), 128.5, 126.2 (2C), 118.0, 117.4, 84.1, 27.9 (3C), 22.8, 19.2, 16.5.

**IR** (neat) 2978, 2931, 2240, 1726, 1369, 1281, 1140.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 270.1489, found 270.1480.



**1,1-dimethylethyl** (1S, **2E**)-1-cyano-2-[1-(trimethylsilyl)ethylidene]cyclopropanecarboxylate (**297**): as a clear oil.

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 87% isolated yield.

**Conditions B:** The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 83% isolated yield, 90% ee.

Enantiomeric excess was determined by GC analysis on chiral stationary phase (Gamma-Dex 30 m x 0.25 mm, isothermal 100°C, tr (minor) 73.6 min, tr (major) 75.0 min).

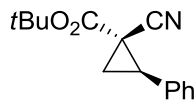
$R_f = 0.44$  (60:40  $CH_2Cl_2$ :Hexane).  $[\alpha]_D^{20} = -53.4$  (c 0.90,  $CHCl_3$ ).

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  2.48 (dq,  $J = 2.0, 7.6$  Hz, 1H,  $CH_2$  cyclopropane), 2.31 (dq,  $J = 2.0, 7.6$  Hz, 1H,  $CH_2$  cyclopropane), 1.95 (t,  $J = 2.0$ , 3H,  $CH_3C=C$ ), 1.52 (s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 0.19 (s, 9H,  $Si(CH_3)_3$ ).

$^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz):  $\delta$  167.4, 131.2, 129.0, 120.0, 85.8, 30.1 (3C), 23.3, 21.2, 18.0, 0.0 (3C).

IR (neat) 2978, 2956, 2240, 1726, 1394, 1289, 1250, 1134, 838.

HRMS (ES, Pos) Calcd for  $C_{14}H_{23}NO_2Si$   $[M+H]^+$ : 266.1571, found 266.1568.



**1,1-dimethylethyl (1*S*,2*R*)-1-cyano-2-phenylcyclopropanecarboxylate (306):** as a white crystalline solid.

**Conditions A:** *The general procedure for the Rh<sub>2</sub>(OPiv)<sub>4</sub>-catalyzed cyclopropanation using α-cyano diazo-*t*-butylester 263 was followed. 80% isolated yield (major diastereoisomer), 86:14 dr (trans:cis).*

**Conditions B:** *The general procedure for the Rh<sub>2</sub>(S-IBAZ)<sub>4</sub>-catalyzed cyclopropanation using α-cyano diazo-*t*-butylester 263 was followed. 90% isolated yield (major diastereoisomer), > 90:10 dr (trans:cis), 86% ee (trans).*

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel AD-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 220 nm, tr (major) 2.0 min, tr (minor) 3.1 min.

**mp** 44-45°C. **R<sub>f</sub>** = 0.50 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

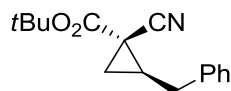
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = +142.3 (c 0.99, CHCl<sub>3</sub>) (lit. **[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>** = -156.5 (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>)).<sup>116a</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7.43-7.28 (m, 5H, ArH), 3.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.11 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.05 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 1.56 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz): δ 166.1, 133.3, 128.7 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 116.7, 84.2, 34.8, 27.9, 23.7, 22.5.

**IR** (neat) 2978, 2930, 2231, 1723, 1650, 1301, 1147.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 244.1332, found 244.1327.



**1,1-dimethylethyl (1*S*,2*S*)-1-cyano-2-(2-phenylethyl)cyclopropanecarboxylate (307): as a white crystalline solid.**

**Conditions A:** The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 80% isolated yield, 92:8 dr (trans:cis).

**Conditions B:** The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 82% isolated yield, 94:6 dr (trans:cis), >90% ee (trans).

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Regis (R,R) Whelk-O1 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 210 nm, tr (minor) 3.2 min, tr (major) 3.4 min.

**mp** 49-52°C.  $R_f = 0.49$  (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

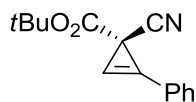
$[\alpha]_D^{20} = +6.5$  (c 0.83, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.39-7.22 (m, 5H, ArH), 3.13 (dd,  $J = 7.8, 14.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.80 (dd,  $J = 7.2, 14.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub> cyclopropane), 2.15 (qn,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CH cyclopropane), 1.84 (dd,  $J = 4.8, 7.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar), 1.54 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.84 (dd,  $J = 4.8, 7.8$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Ar),.

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  166.4, 138.4, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 126.8, 117.7, 83.9, 36.0, 31.1, 27.9 (3C), 24.7, 20.7.

**IR** (neat) 2980, 2931, 2242, 1726, 1360, 1255, 1150.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 258.1489, found 258.1482.



**1,1-dimethylethyl (1S)-1-cyano-2-phenylcycloprop-2-ene-1-carboxylate (304): as white crystalline solid.**

**Conditions A:** *The general procedure for the  $Rh_2(OPiv)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 95% isolated yield,*

**Conditions B:** *The general procedure for the  $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using  $\alpha$ -cyano diazo-*t*-butylester **263** was followed. 99% isolated yield, 93% ee.*

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Regis (R,R) Whelk-O1 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35°C, 150 bar, 254 nm, *tr* (minor) 2.9 min, *tr* (major) 3.7 min.

**mp** 101-103°C.  **$R_f$**  = 0.32 (60:40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Hexane).

**$[\alpha]_D^{20}$**  = -42.0 (c 0.72, CHCl<sub>3</sub>) (lit.  **$[\alpha]_D^{20}$**  = +44.009 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>)).<sup>116b</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  7.62-7.61 (m, 2H, ArH), 7.55-7.50 (m, 3H, ArH), 6.93 (s, 1H, C=CH cyclopropane), 1.53 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta$  167.7, 131.5, 130.3 (2C), 129.2 (2C), 122.2, 119.5, 111.3, 93.6, 83.6, 27.9 (3C), 20.0.

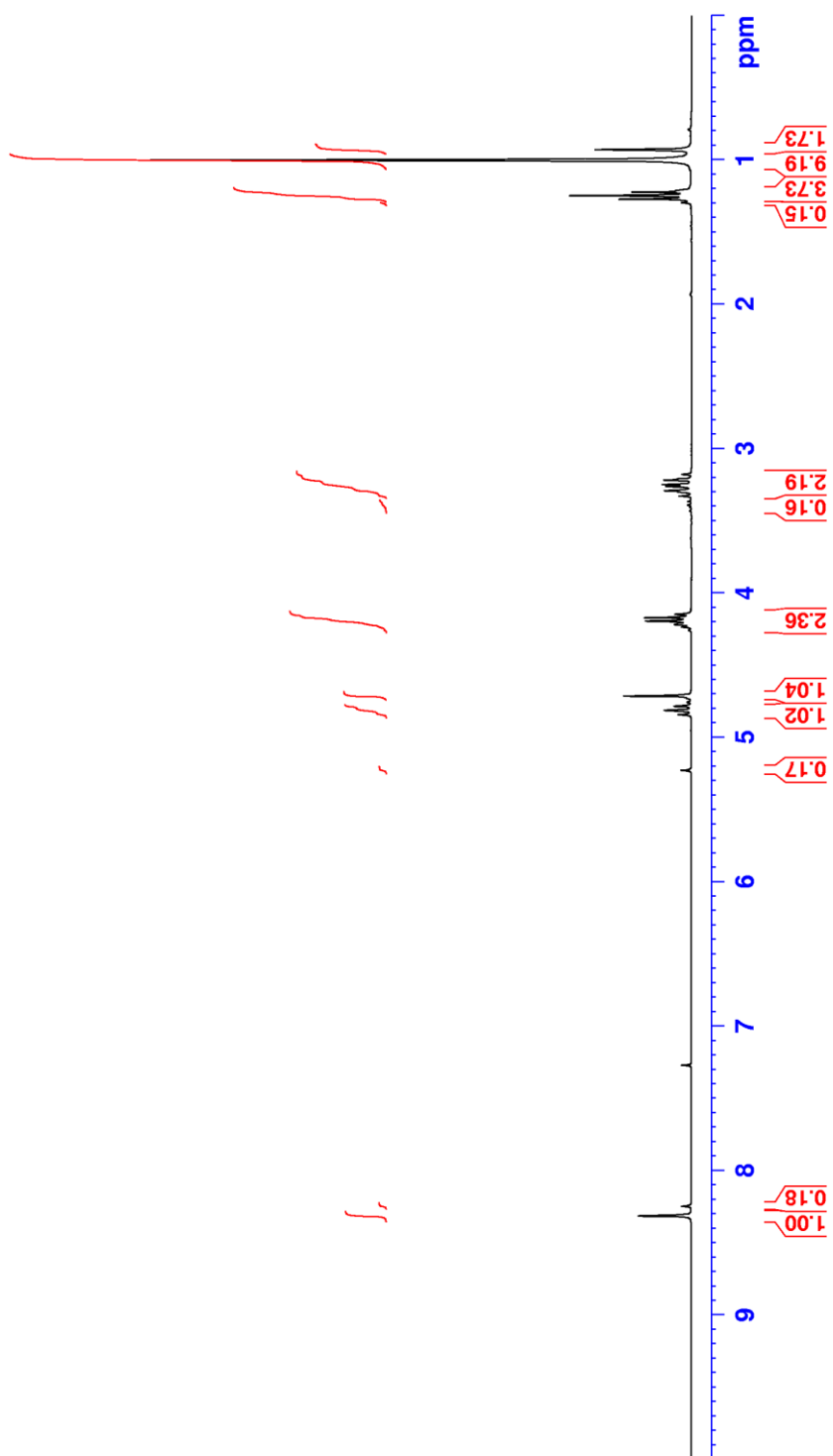
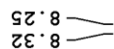
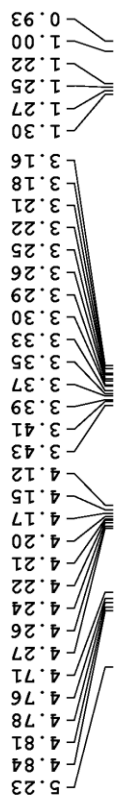
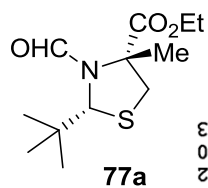
**IR** (neat) 3149, 2979, 2932, 1723, 1394, 1278, 1151.

**HRMS** (ES, Pos) Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 242.1176, found 242.1173.

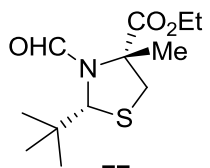


### Selected examples of $^1\text{H}$ and $^{13}\text{C}$ NMR spectra

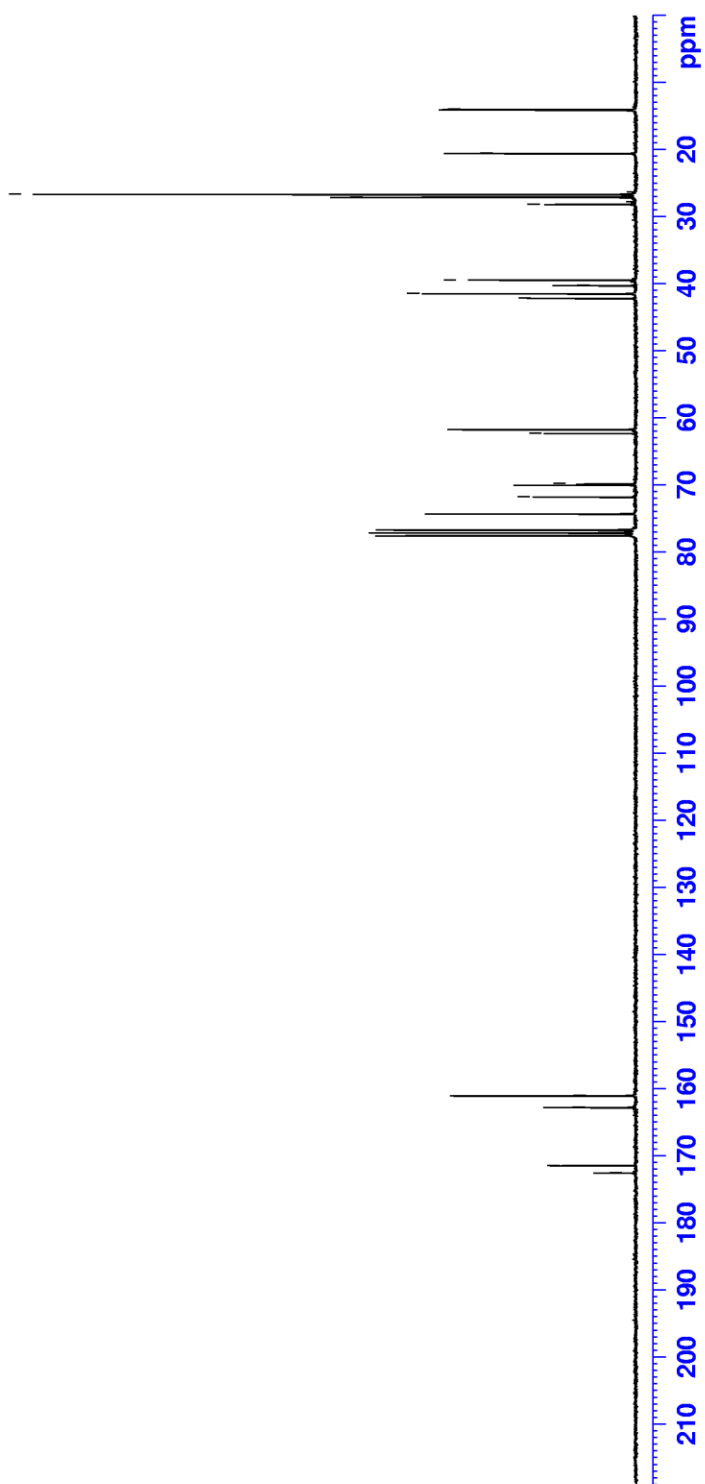
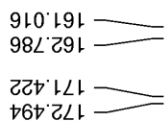
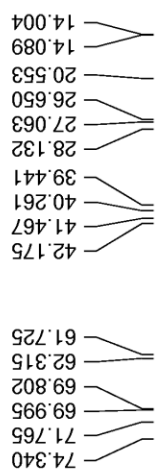
$^1\text{H}$  NMR, 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$

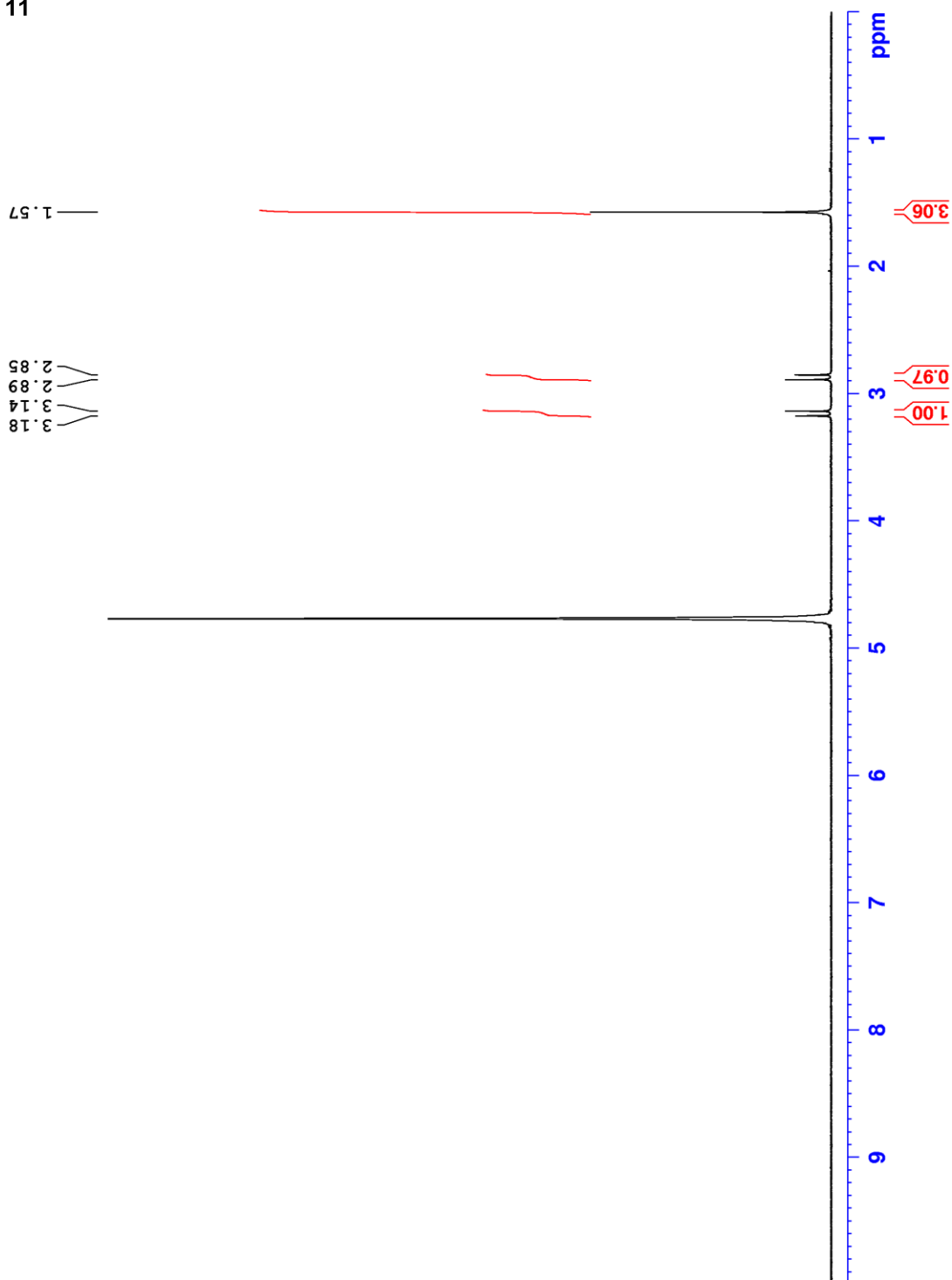
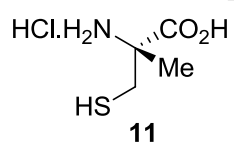


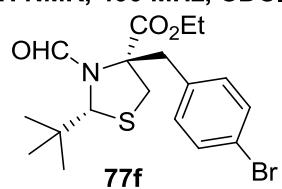
$^{13}\text{C}$  NMR, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$



77a



$^1\text{H NMR}$ , 400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ 

$^1\text{H NMR}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ 

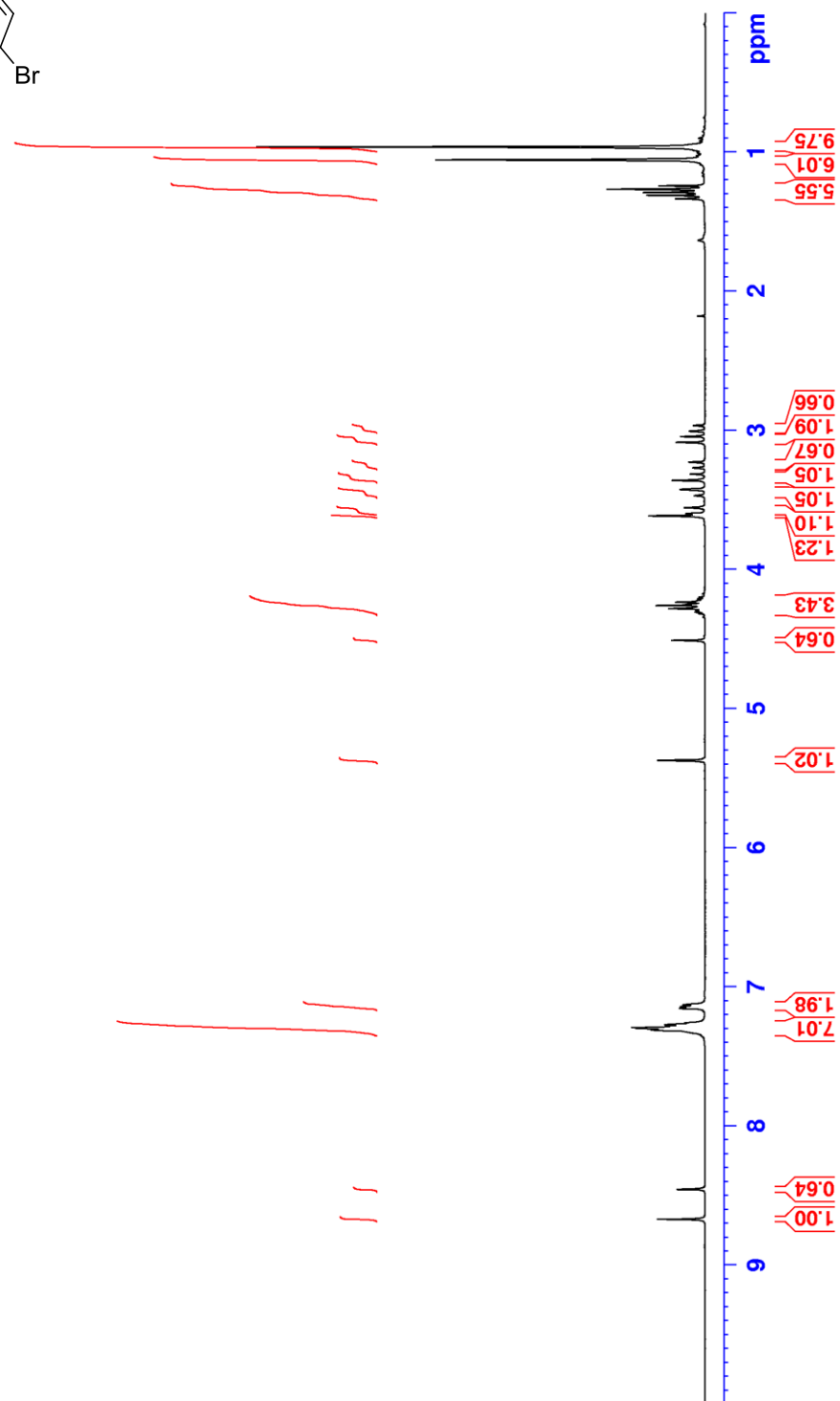
1.34  
1.31  
1.29  
1.27  
1.24  
1.06  
0.96

4.51  
4.33  
4.19  
3.62  
3.60  
3.56  
3.47  
3.43  
3.36  
3.32  
3.27  
3.23  
3.09  
3.04  
3.01  
2.97

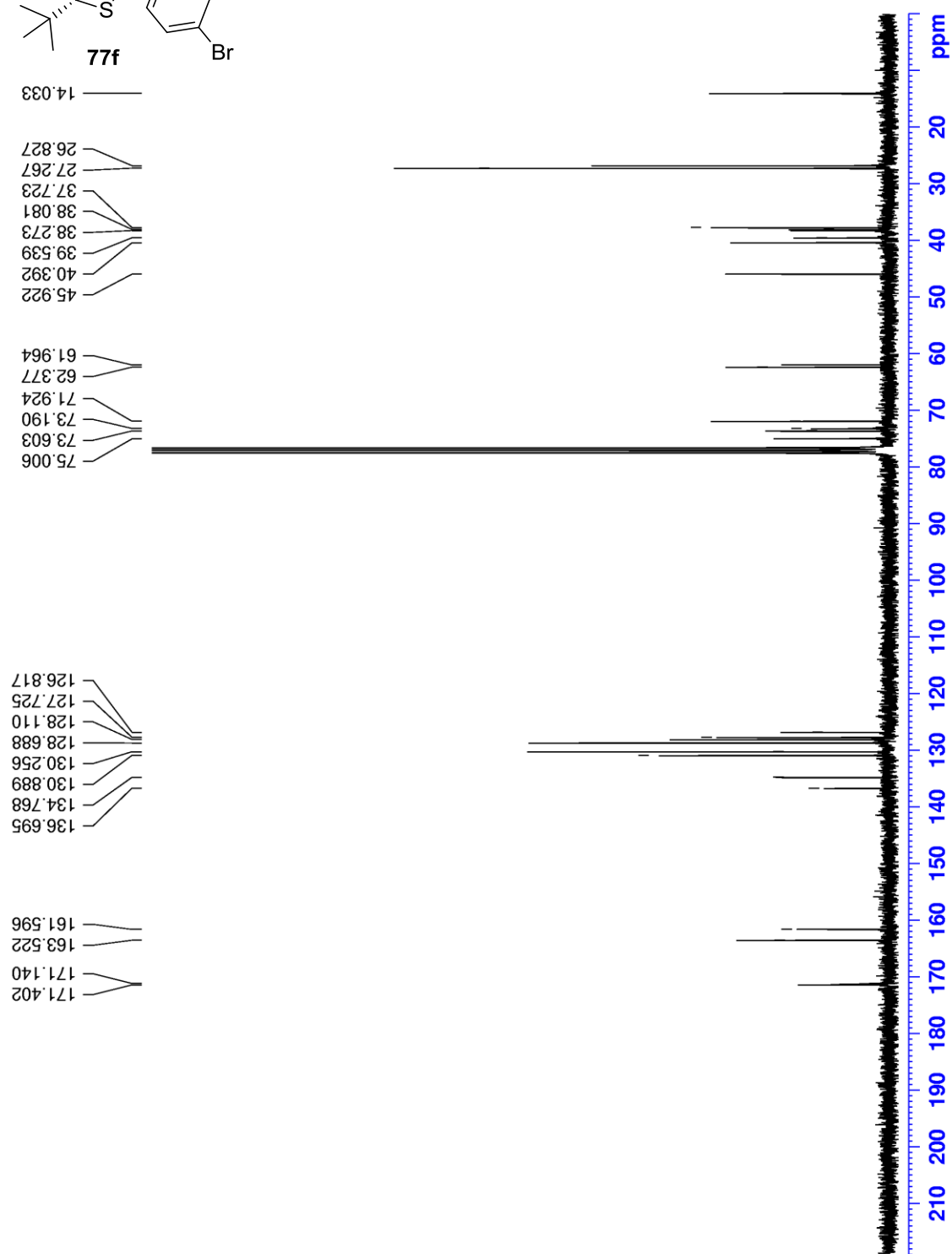
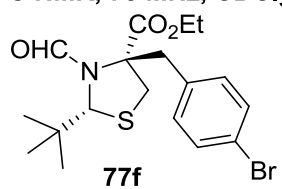
5.37

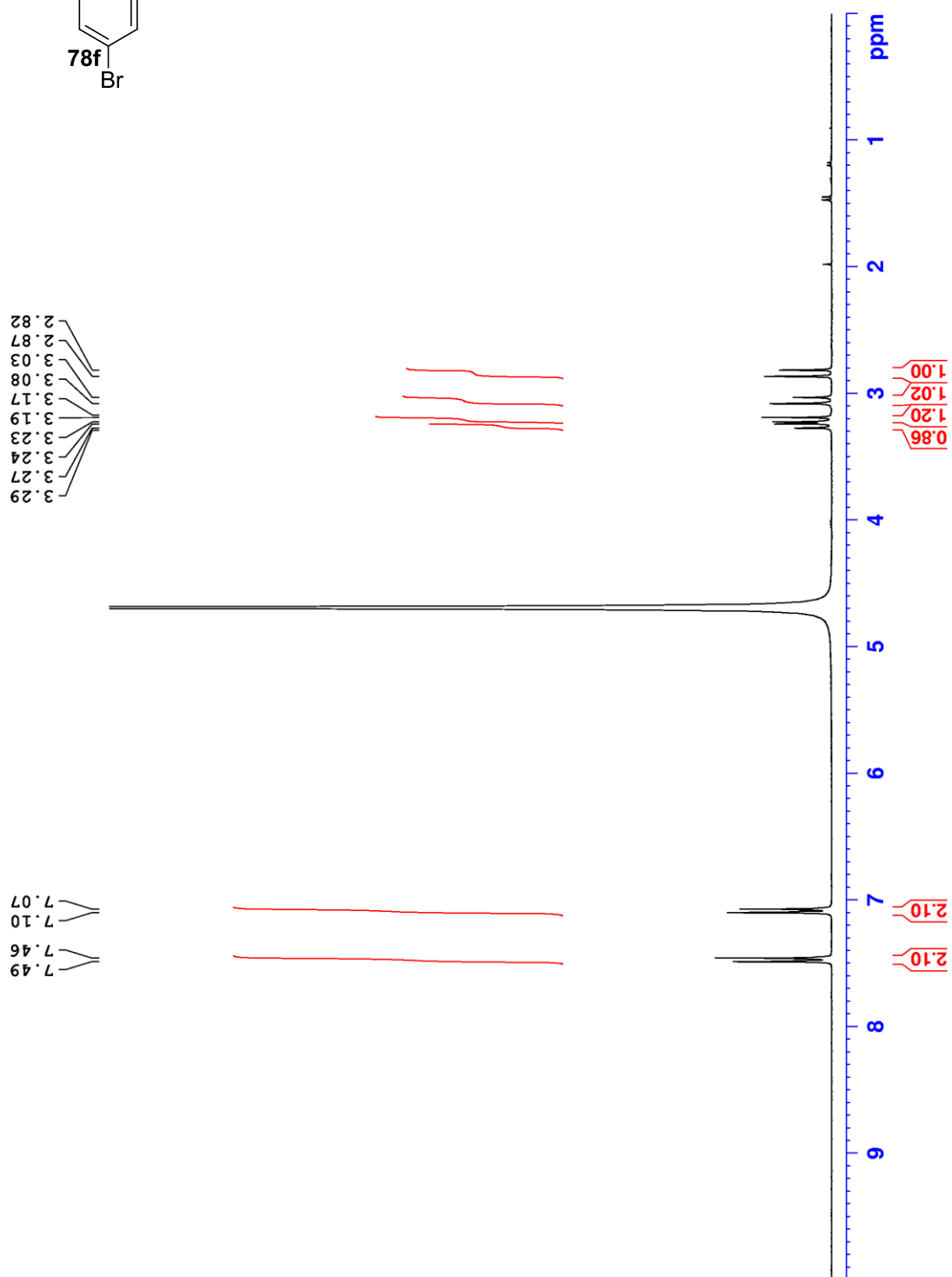
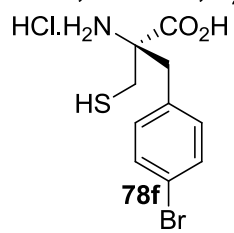
7.35  
7.24  
7.17  
7.11

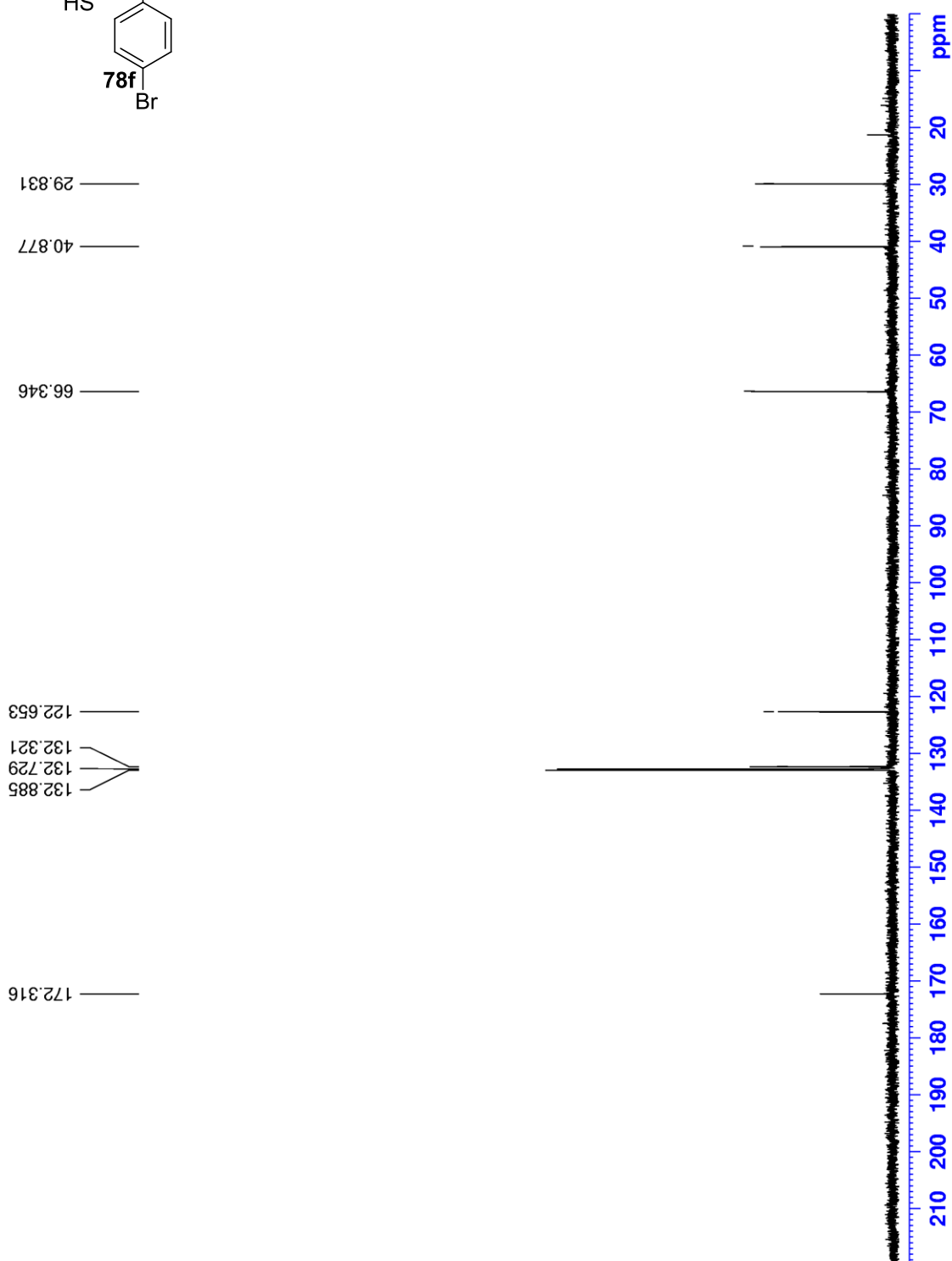
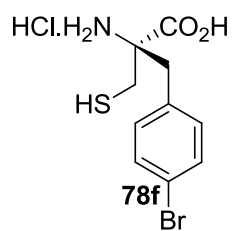
8.67  
8.46

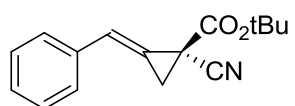


<sup>13</sup>C NMR, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>

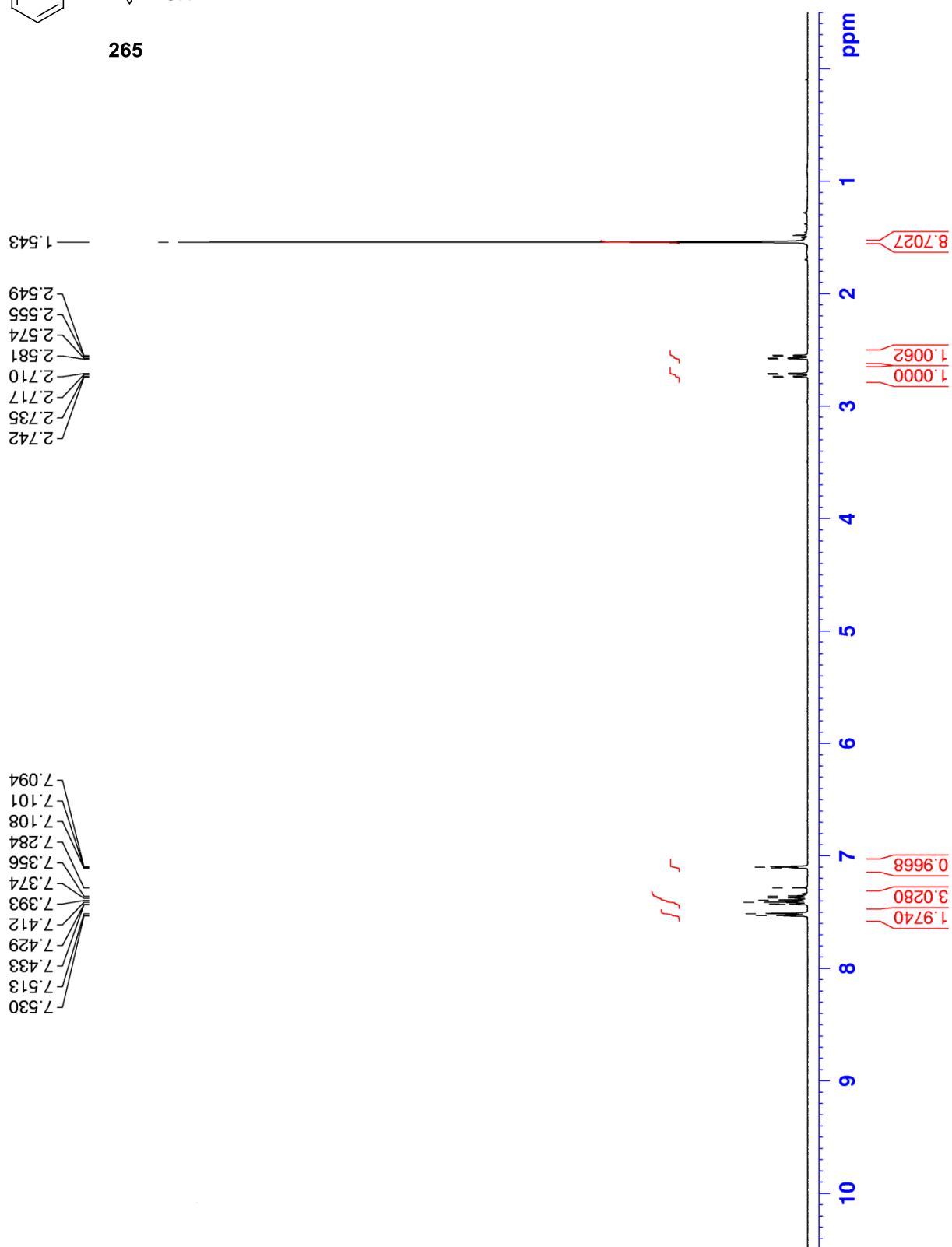


$^1\text{H}$  NMR, 400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ 

$^{13}\text{C}$  NMR, 75 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ 

$^1\text{H NMR}$ , 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ 

265





$^{13}\text{C}$  NMR, 75 MHz,  $\text{CDCl}_3$



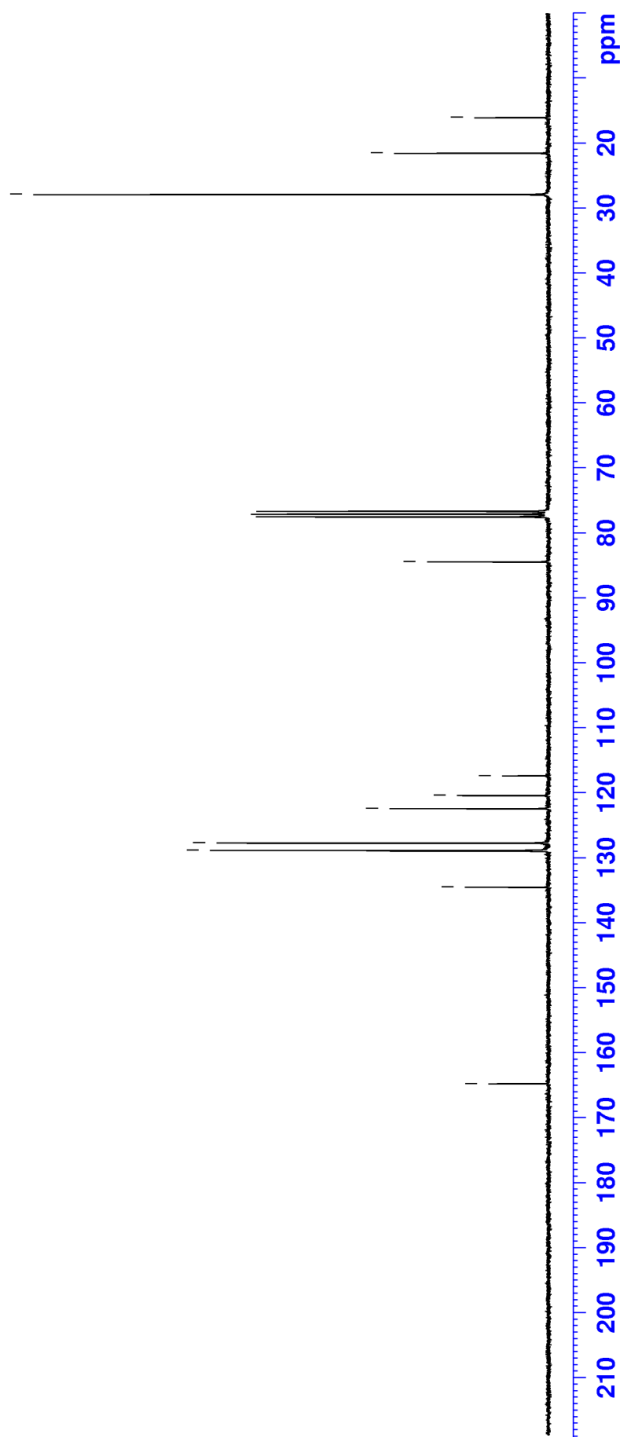
**265**

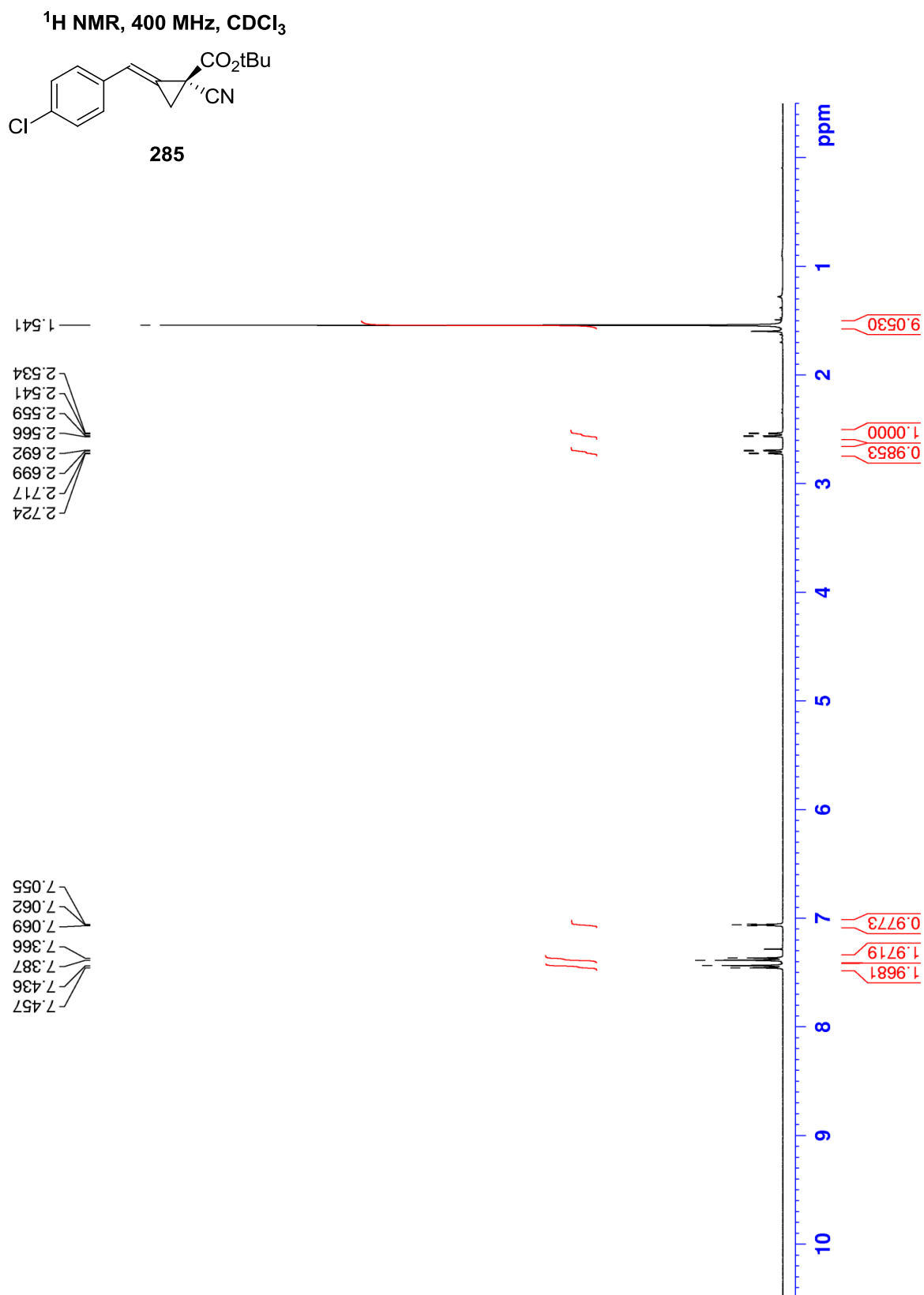
— 16.046  
— 21.522  
— 27.879

— 84.408

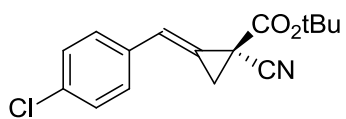
— 117.356  
— 120.383  
— 122.400  
— 127.698  
— 128.825  
— 128.944  
— 134.490

— 164.739





<sup>13</sup>C NMR, 75 MHz, CDCl<sub>3</sub>



285

16.089

21.402

27.868

84.608

117.120

120.992

121.332

128.839

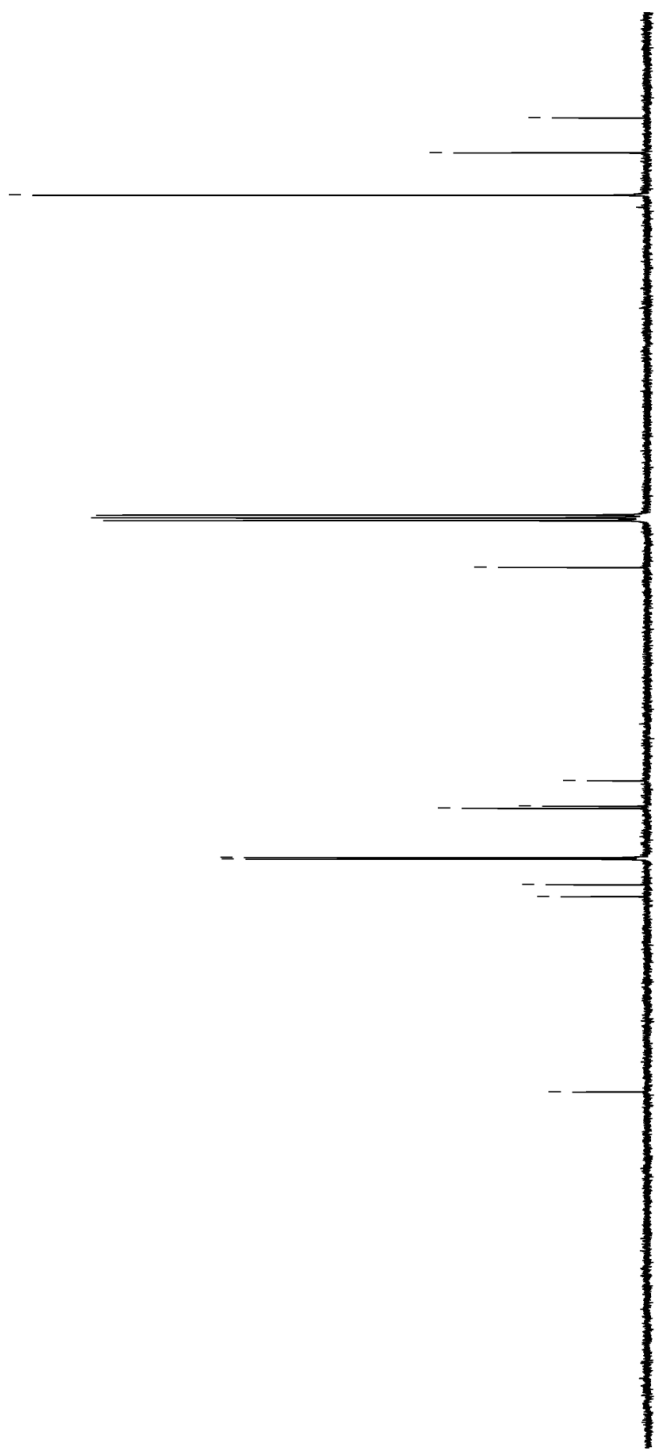
129.070

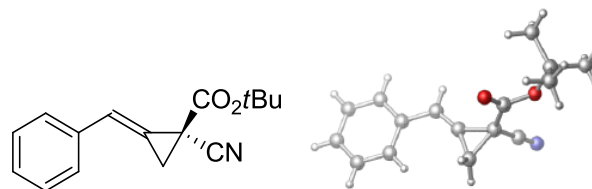
132.975

134.793

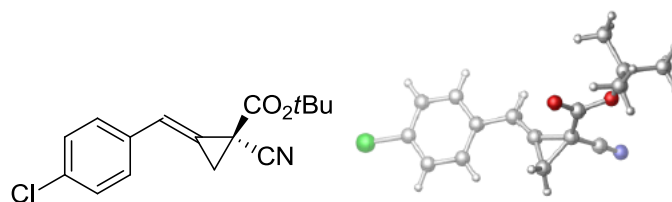
164.552

ppm



**X-Ray Data of compounds 265 and 285**X-Ray Data of compound **265**:**(performed on a Bruker APEX II)**Crystal data and structure refinement for C<sub>16</sub> H<sub>17</sub> N O<sub>2</sub>.

|                                   |  |                           |
|-----------------------------------|--|---------------------------|
| Identification code               | cha214   |                           |
| Empirical formula                 | C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N O <sub>2</sub>           |                           |
| Formula weight                    | 255.31   |                           |
| Temperature                       | 100K   |                           |
| Wavelength                        | 1.54178 Å  |                           |
| Crystal system                    | Monoclinic   |                           |
| Space group                       | P21  |                           |
| Unit cell dimensions              | a = 6.1432(3) Å  | $\alpha = 90^\circ$       |
|                                   | b = 17.9880(8) Å   | $\beta = 91.170(3)^\circ$ |
|                                   | c = 12.9513(6) Å   | $\gamma = 90^\circ$       |
| Volume                            | 1430.87(12) Å <sup>3</sup>                                 |                           |
| Z                                 | 4  |                           |
| Density (calculated)              | 1.185 g/cm <sup>3</sup>                                    |                           |
| Absorption coefficient            | 0.624 mm <sup>-1</sup>                                     |                           |
| F(000)                            | 544  |                           |
| Crystal size                      | 0.20 x 0.03 x 0.03 mm                                      |                           |
| Theta range for data collection   | 3.41 to 70.73°   |                           |
| Index ranges                      | $-5 \leq h \leq 7, -21 \leq k \leq 21, -15 \leq l \leq 15$ |                           |
| Reflections collected             | 27297  |                           |
| Independent reflections           | 5191 [R <sub>int</sub> = 0.044]                            |                           |
| Absorption correction             | Semi-empirical from equivalents                            |                           |
| Max. and min. transmission        | 0.9815 and 0.7197  |                           |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>                |                           |
| Data / restraints / parameters    | 5191 / 1 / 350   |                           |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 1.141  |                           |
| Final R indices [I>2sigma(I)]     | R <sub>1</sub> = 0.0420, wR <sub>2</sub> = 0.1034          |                           |
| R indices (all data)              | R <sub>1</sub> = 0.0451, wR <sub>2</sub> = 0.1052          |                           |
| Absolute structure parameter      | 0.20(17)   |                           |
| Largest diff. peak and hole       | 0.167 and -0.234 e/Å <sup>3</sup>                          |                           |

X-Ray Data of compound **285**:

(performed on a Bruker APEX II)

Crystal data and structure refinement for C<sub>16</sub> H<sub>16</sub> Cl N O<sub>2</sub>.

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Identification code               | cha222   |
| Empirical formula                 | C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> Cl N O <sub>2</sub>                                      |
| Formula weight                    | 289.75   |
| Temperature                       | 100K   |
| Wavelength                        | 1.54178 Å  |
| Crystal system                    | Orthorhombic   |
| Space group                       | P212121  |
| Unit cell dimensions              | a = 5.9104(4) Å    α = 90°<br>b = 9.8673(5) Å    β = 90°<br>c = 25.2670(14) Å    γ = 90° |
| Volume                            | 1473.56(15) Å <sup>3</sup>   |
| Z                                 | 4  |
| Density (calculated)              | 1.306 g/cm <sup>3</sup>  |
| Absorption coefficient            | 2.299 mm <sup>-1</sup>   |
| F(000)                            | 608  |
| Crystal size                      | 0.10 x 0.04 x 0.01 mm  |
| Theta range for data collection   | 3.50 to 70.87°   |
| Index ranges                      | -7 ≤ h ≤ 6, -12 ≤ k ≤ 12, -30 ≤ l ≤ 30   |
| Reflections collected             | 19100  |
| Independent reflections           | 2812 [R <sub>int</sub> = 0.051]  |
| Absorption correction             | Semi-empirical from equivalents  |
| Max. and min. transmission        | 0.9773 and 0.7818  |
| Refinement method                 | Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>  |
| Data / restraints / parameters    | 2812 / 0 / 185   |
| Goodness-of-fit on F <sup>2</sup> | 1.050  |
| Final R indices [I > 2σ(I)]       | R <sub>1</sub> = 0.0586, wR <sub>2</sub> = 0.1425  |
| R indices (all data)              | R <sub>1</sub> = 0.0619, wR <sub>2</sub> = 0.1454  |
| Absolute structure parameter      | 0.01(2)  |
| Largest diff. peak and hole       | 0.345 and -0.329 e/Å <sup>3</sup>  |

## Bibliographie

---

<sup>1</sup> (a) Hodgkin, E. E.; Clark, J. D.; Miller, K. R.; Marshall, G. R. *Biopolymers* **1990**, *30*, 533. (b) Di Blasio, B.; Pavone, V.; Lombardi, A.; Pedone, C.; Benedetti, E. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1037. (c) P. Balaram, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1992**, *2*, 845. (d) Toniolo, C.; Crisma, M.; Formaggio, F.; Valle, C.; Cavicchioni, G.; Precigoux, G.; Aubry, A.; Kamphuis, J. *Biopolymers* **1993**, *33*, 1061. (e) Karle, I. L.; Balaji Rao, R.; Prasad, S.; Kaul, R.; Balaram, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10355. (f) Formaggio, F.; Pantano, M.; Crisma, M.; Bonora, G. M.; Toniolo, C.; Kamphuis, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 1097. (g) Déry, O.; Josien, H.; Grassi, J.; Chassaing, G.; Couraud, J. Y.; Lavielle, S. *Biopolymers* **1996**, *39*, 67. (h) Bellier, B.; McCort-Tranchepain, I.; Ducos, B.; Danascimento, S.; Meudal, H.; Noble, F.; Garbay, C.; Roques, B. P. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3947. (i) Spino, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1764.

<sup>2</sup> (a) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. a. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3517. (b) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas \*, M. a. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645. (c) Ohfune, Y.; Shinada, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 5127. (d) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 569. (e) Vogt, H.; Bräse, S. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 406. (f) Cativiela, C.; Ordóñez, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1. (g) Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. E. *Synthesis* **2010**, 2319. (h) Clayden, J.; Donnard, M.; Lefranc, J.; Tetlow, D. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4624.

<sup>3</sup> (a) Sevier, C. S.; Kaiser, C. A. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2002**, *3*, 836. (b) Witt, D. *Synthesis* **2008**, 2491. (c) Lee, S. *Arch. Pharmacol. Res.* **2009**, *32*, 299. (d) Halai, R.; Craik, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 526. (e) Kim, B.-K.; Kang, H.; Doh, K.-O.; Lee, S.-H.; Park, J.-W.; Lee, S.-J.; Lee, T.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5415.

<sup>4</sup> Furumai, R.; Matsuyama, A.; Kobashi, N.; Lee, K.-H.; Nishiyama, M.; Nakajima, H.; Tanaka, A.; Komatsu, Y.; Nishino, N.; Yoshida, M.; Horinouchi, S. *Cancer Res.* **2002**, *62*, 4916.

<sup>5</sup> (a) Jansen, R.; Kunze, B.; Reichenbach, H.; Jurkiewicz, E.; Hunsmann, G.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1992**, 357; (b) Jansen, R.; Schomburg, D.; Höfle, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 701.

<sup>6</sup> Aoki, M.; Ohtsuka, T.; Yamada, M.; Ohba, Y.; Yoshizaki, H.; Yasuno, H.; Sano, T.; Watanabe, J.; Yokose, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1991**, *6*, 582

<sup>7</sup> Taori, K.; Paul, V. J.; Luesch, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1806.

<sup>8</sup> (a) Pour l'hoiamide A, voir: Pereira, A.; Cao, Z.; Murray, T.F.; Gerwick, W.H. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 893; (b) Pereira, A.; Cao, Z.; Murray, T.F.; Gerwick, W.H. *Chem. Biol.* **2009**, *16*, 1208; (c) Pour l'hoiamide C, voir: Choi, H.; Pereira, A.R.; Cao, Z.; Shuman, C.F.; Engene, N.; Byrum, T.; Maitinaho, T.; Murray, T.F.; Mangoni, A.; Gerwick, W.H.; *J. Nat. Prod.*, **2010**, *73*, 1411.

<sup>9</sup> (a) Teruya, T.; Sasaki, H.; Fukazawa, H.; Suenaga, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5062. (b) Gao, X.; Liu, Y.; Kwong, S.; Xu, Z.; Ye, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3018.

<sup>10</sup> Thornburg, C. C.; Thimmaiah, M.; Shaala, L. A.; Hau, A. M.; Malmo, J. M.; Ishmael, J. E.; Youssef, D. T. A.; McPhail, K. L. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1677.

<sup>11</sup> (a) Naegeli, H.-U.; Zähler, H. *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63*, 1400. (b) Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; McCosar, B. H.; Weimar, W. R.; Brittenham, G. M.; Smith, R. E. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2432.

- 
- <sup>12</sup> (a) Schöllkopf, U.; Hartwig, W.; Groth, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 863. (b) Schöllkopf, U.; Groth, U.; Deng, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1981**, *20*, 798.
- <sup>13</sup> Groth, U.; Schöllkopf, U. *Synthesis* **1983**, 37.
- <sup>14</sup> (a) Singh, S.; Rao, S. J.; Pennington, M. W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4551. (b) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Zhou, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2363.
- <sup>15</sup> Shao, H.; Zhu, Q.; Goodman, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 790.
- <sup>16</sup> (a) Fukuyama, T.; Xu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8449. (b) Smith, N. D.; Goodman, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1035.
- <sup>17</sup> (a) Kedrowski, B. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5403. (b) Masterson, D. S.; Roy, K.; Rosado, D. A.; Fouche, M. *J. Pept. Sci.* **2008**, *14*, 1151. (c) Masterson, D. S.; Kedrowski, B. L.; Blair, A. *Synlett* **2010**, 2941.
- <sup>18</sup> Kedrowski, B. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5403.
- <sup>19</sup> (a) Santaniello, E.; Ferraboschi, P.; Grisenti, P.; Manzocchi, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1071. (b) Schoffers, E.; Golebiowski, A.; Johnson, C. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 3769. (c) Schmid, A.; Dordick, J. S.; Hauer, B.; Kiener, A.; Wubbolts, M.; Witholt, B. *Nature* **2001**, *409*, 258. (d) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313.
- <sup>20</sup> (a) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656.
- <sup>21</sup> (a) Jew, S.-s.; Lee, Y.-J.; Lee, J.; Kang, M. J.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Yoo, M.-S.; Kim, M.-J.; Choi, S.-h.; Ku, J.-M.; Park, H.-g. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2382. (b) Lee, J.; Lee, Y.-I.; Kang, M. J.; Lee, Y.-J.; Jeong, B.-S.; Lee, J.-H.; Kim, M.-J.; Choi, J.-y.; Ku, J.-M.; Park, H.-g.; Jew, S.-s. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4158. (c) Lee, Y.-J.; Lee, J.; Kim, M.-J.; Kim, T.-S.; Park, H.-g.; Jew, S.-s. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1557.
- <sup>22</sup> Kim, T.-S.; Lee, Y.-J.; Jeong, B.-S.; Park, H.-g.; Jew, S.-s. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8276.
- <sup>23</sup> (a) Seebach, D.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2704. (b) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5390. (c) Seebach, D.; Aebi, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2545. (d) Weber, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 155. (e) Seebach, D.; Vettiger, T.; Müller, H.-M.; Plattner, D. A.; Petter, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, *1990*, 687. (f) Pfammatter, E.; Seebach, D. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, *1991*, 1323. (g) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11612. (h) Vedejs, E.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3028. (i) Seebach, D.; Sting, A. R.; Hoffmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2708.
- <sup>24</sup> (a) Seebach, D.; Weber, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3315. (b) Seebach, D.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1650. (c) Seebach, D.; Aebi, J. D.; Gander-Coquoz, M.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1194. (d) Jeanguenat, A.; Seebach, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2291.
- <sup>25</sup> Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 734.
- <sup>26</sup> Pattenden, G.; Thom, S. M.; Jones, M. F. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2131.
- <sup>27</sup> Pattenden, G.; Thom, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1629.
- <sup>28</sup> Boyce, R. J.; Mulqueen, G. C.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7321.

- <sup>29</sup> Ino, A.; Hasegawa, Y.; Murabayashi, A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10283.
- <sup>30</sup> Wang, L.; Xu, Z.; Ye, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2506.
- <sup>31</sup> (a) Gao, X.; Liu, Y.; Kwong, S.; Xu, Z.; Ye, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3018. (b) Li, W.; Yu, S.; Jin, M.; Xia, H.; Ma, D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2124.
- <sup>32</sup> (a) Seiser, T.; Kamena, F.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6483. (b) Ghosh, A. K.; Kulkarni, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3907. (c) Ying, Y.; Taori, K.; Kim, H.; Hong, J.; Luesch, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8455. (d) Ren, Q.; Dai, L.; Zhang, H.; Tan, W.; Xu, Z.; Ye, T. *Synlett* **2008**, 2379. (e) Numajiri, Y.; Takahashi, T.; Takagi, M.; Shin-ya, K.; Doi, T. *Synlett* **2008**, 2483. (f) Zeng, X.; Yin, B.; Hu, Z.; Liao, C.; Liu, J.; Li, S.; Li, Z.; Nicklaus, M. C.; Zhou, G.; Jiang, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1368. (g) Benelkebir, H.; Marie, S.; Hayden, A. L.; Lyle, J.; Loadman, P. M.; Crabb, S. J.; Packham, G.; Ganesan, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3650. (h) Wang, B.; Huang, P.-H.; Chen, C.-S.; Forsyth, C. J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1140.
- <sup>33</sup> Souto, J. A.; Vaz, E.; Lepore, I.; Pöppler, A.-C.; Franci, G.; Álvarez, R.; Altucci, L.; de Lera, A. n. R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4654.
- <sup>34</sup> (a) Bhargava, N.; **1980**. CA 1127999, **1982**. (b) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279. (c) Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945.
- <sup>35</sup> (a) Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Stuerge, D.; in *Microwaves in Organic Synthesis*, ed. A. Loupy, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edn, vol. 1, ch. 1, pp. 1-61.; (b) Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1546.
- <sup>36</sup> Prix pour l'ester éthlique: 0.89\$/g. Prix pour l'ester méthylique : 1.06\$/g (données recueillies sur le site Alfa Aesar en date du 13 décembre 2012)
- <sup>37</sup> Hydrochloric Acid. *Chemicals Economics Handbook*. SRI International. 2001. pp. 733.
- <sup>38</sup> Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Stuerge, D.; *Microwaves in Organic Synthesis*, ed. A. Loupy, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edn, vol. 1, ch. 2, pp. 62-107; (b) Bowman, M.D.; Holcomb, J.L.; Kormos, C.M.; Leadbeater, N.E.; Williams, V.A.; *Org. Proc. Res. Dev.*, **2007**, *12*, 41; (c) Strauss, C.R.; *Org. Process Res. Dev.*, **2009**, *13*, 915.
- <sup>39</sup> T.W. Greene; P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed, Wiley: New-York, 1999.
- <sup>40</sup> Moseley, J. D.; Woodman, E. K. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 967.
- <sup>41</sup> Anson, M. S.; Clark, H. F.; Evans, P.; Fox, M. E.; Graham, J. P.; Griffiths, N. N.; Meek, G.; Ramsden, J. A.; Roberts, A. J.; Simmonds, S.; Walker, M. D.; Willets, M. *Org. Proc. Res. Dev.* **2011**, *15*, 389.
- <sup>42</sup> (a) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Goti, A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1213. (b) Pellissier, H.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8341. (c) Yu, L.; Guo, R. *Org. Prep. Proced. Int.* **2011**, *43*, 209.
- <sup>43</sup> (a) Hassall, C. H.; Reyle, K. *Biochem. J.* **1955**, *60*, 334. (b) Grey, D. O.; Fowden, L. *Biochem. J.* **1962**, *82*, 385. (c) Fowden, L.; Pratt, H. M. *Phytochemistry* **1973**, *12*, 1677. (d) J. R. Evans, E. J. Napier, R. A. Fletton, *J. Antibiot.* **1978**, *31*, 952. (e) Nemoto, T.; Yoshino, G.; Ojika, M.; Sakagami, Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16699.



- <sup>44</sup> (a) Zemlicka, J. In *Recent Advances in Nucleosides: Chemistry and Chemotherapy*; Chu, C. K., Ed.; Elsevier: Amsterdam, 327. (b) Zemlicka, J. In *Advances in Antiviral Drug Design*; Clercq, E. D., Ed.; Elsevier: Vol. Volume 5, 113.
- <sup>45</sup> (a) Fürstner, A.; Aïssa, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6306. (b) Shi, M.; Liu, L.-P.; Tang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7430. (c) Shao, L.-X.; Li, Y.-X.; Shi, M. *Chem. -Eur. J.* **2007**, *13*, 862. (d) Masarwa, A.; Fürstner, A.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2009**, 5760.
- <sup>46</sup> (a) Shi, M.; Wang, B.-Y.; Huang, J.-W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5606. (b) Nishihara, Y.; Yoda, C.; Itazaki, M.; Osakada, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78*, 1469. (c) Itazaki, M.; Nishihara, Y.; Takimoto, H.; Yoda, C.; Osakada, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *241*, 65. (d) Shao, L.-X.; Li, J.; Wang, B.-Y.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6448.
- <sup>47</sup> (a) Scott, M. E.; Schwarz, C. A.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5521. (b) Scott, M. E.; Bethuel, Y.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1482. (c) Sethofer, S. G.; Staben, S. T.; Hung, O. Y.; Toste, F. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4315. (d) Yang, Y.; Huang, X. *Synlett* **2008**, 1366.
- <sup>48</sup> (a) Chen, Y.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 426. (b) Patient, L.; Berry, M. B.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B.; Kilburn, J. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2552. (c) Ryu, J.-S.; Li, G. Y.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12584. (d) Shi, M.; Chen, Y.; Xu, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1225. (e) Shi, M.; Chen, Y.; Xu, B.; Tang, J. *Green Chem.* **2003**, *5*, 85. (f) Chen, W.; Huang, X.; Zhou, H. *Synthesis* **2004**, *2004*, 1573. (g) Rajamaki, S.; Kilburn, J. D. *Chem. Commun.* **2005**, 1637. (h) Siriwardana, A. I.; Kamada, M.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5932. (i) Smolensky, E.; Kapon, M.; Eisen, M. S. *Organometallics* **2005**, *24*, 5495. (j) Shi, M.; Liu, L.-P.; Tang, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4043. (k) Smolensky, E.; Kapon, M.; Eisen, M. S. *Organometallics* **2007**, *26*, 4510. (l) Hang, X.-C.; Chen, Q.-Y.; Xiao, J.-C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8598. (m) Zhang, D.-H.; Du, K.; Shi, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3763.
- <sup>49</sup> (a) Siriwardana, A. I.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4547. (b) Shao, L.-X.; Huang, J.-W.; Shi, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11895. (c) Huang, X.; Yu, L. *Synlett* **2005**, 2953. (d) Zhu, Z.-B.; Liu, L.-P.; Shao, L.-X.; Shi, M. *Synlett* **2007**, *2007*, 0115. (e) Yang, Y.; Huang, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4702. (f) Yang, Y.; Su, C.; Huang, X.; Liu, Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5754.
- <sup>50</sup> (a) Siriwardana, A. I.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 985. (b) Xu, B.; Shi, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1415. (c) Zhou, H.; Huang, X.; Chen, W. *Synlett* **2003**, 2080. (d) Huang, J.-W.; Shi, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2057. (e) Huang, X.; Zhou, H.; Chen, W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 839. (f) Shao, L.-X.; Zhao, L.-J.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4894. (g) Shi, M.; Liu, L.-P.; Tang, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3085. (h) Cheng, Z.-L.; Xiao, J.-C.; Liu, C.; Chen, Q.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5581. (i) Fujita, M.; Hanagiri, S.; Okuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4145. (j) Jiang, M.; Shi, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5222.
- <sup>51</sup> (a) Suginome, M.; Ito, Y. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3221. (b) Suginome, M.; Ito, Y. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 43. (c) Ohmura, T.; Taniguchi, H.; Kondo, Y.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3518. (d) Lillo, V. J.; Gómez, C.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5182. (e) Ohmura, T.; Taniguchi, H.; Suginome, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2880.
- <sup>52</sup> (a) Liu, L.-P.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2805. (b) Shi, M.; Wang, B.-Y.; Li, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 759. (c) Shi, M.; Jiang, M.; Liu, L.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 438.
- <sup>53</sup> (a) Patient, L.; Berry, M. B.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1015. (b) Fujita, M.; Fujiwara, K.; Mouri, H.; Kazekami, Y.; Okuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8023. (c) Nakamura, I.; Kamada, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2903. (d) Shi, M.; Xu, B.; Huang, J.-W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1175. (e) Fujita, M.; Fujiwara, K.; Okuyama, T. *Chem. Lett.* **2006**, *35*, 382. (f) Fujita, M.; Oshima, M.; Okuno, S.; Sugimura, T.; Okuyama, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4113. (g) Shao, L.-X.; Xu, B.; Huang, J.-W.; Shi, M. *Chem. -*

*Eur. J.* **2006**, *12*, 510. (h) Tian, G.-Q.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2405. (i) Yao, L.-F.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5187. (j) Wu, L.; Shi, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5732.

<sup>54</sup> (a) Huang, X.; Yang, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1667. (b) Taniguchi, H.; Ohmura, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11298.

<sup>55</sup> (a) Murakami, M.; Ishida, N.; Miura, T. *Chem. Commun.* **2006**, 643. (b) Aratani, T.; Ukaji, Y.; Inomata, K. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 46. Pour un exemple d'hydroformylation, voir: (c) Simaan, S.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4066.

<sup>56</sup> (a) Goti, A.; Cordero F.M.; Brandi, A. *Top Curr Chem.* **1996**, *178*, 1. (b) Lautens, M.; Klute, W.; Tam, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49.

<sup>57</sup> (a) Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6429. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 1. (c) Nakamura, E.; Yamago, S. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 867. (d) Yamago, S.; Nakamura, E. In *Organic Reactions*; John Wiley & Sons, Inc. *61*, 1

<sup>58</sup> (a) de Meijere, A.; Kozhushkov, Sergei I. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3809. (b) Chowdhury, M. A.; Senboku, H.; Tokuda, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3329. (c) Cordero, Franca M.; Salvati, M.; Pisaneschi, F.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2205. (d) de Meijere, A.; Kostikov, Rafael R.; Savchenko, Andrei I.; Kozhushkov, Sergei I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3992. (e) Siriwardana, A. I.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3202. (f) Revuelta, J.; Cicchi, S.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5636. (g) Marradi, M.; Brandi, A.; de Meijere, A. *Synlett* **2006**, 1125. (h) Marradi, M.; Brandi, A.; Magull, J.; Schill, H.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006*, 5485. (i) Zanobini, A.; Brandi, A.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1251. (j) Hang, X.-C.; Chen, Q.-Y.; Xiao, J.-C. *Synlett* **2008**, 1989. (k) Diev, V. V.; Tung, T. Q.; Molchanov, A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 525. (l) Stepanov, A. V.; Larina, A. G.; Boitsov, V. M.; Molchanov, A. P.; Gurzhiy, V. V.; Starova, G. L. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3411. (m) Chen, K.; Zhang, Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7696.

<sup>59</sup> (a) de Meijere, A.; Leonov, A.; Heiner, T.; Noltemeyer, M.; Bes, M. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 472. (b) Shao, L.-X.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 963. (c) Shi, M.; Shao, L.-X.; Xu, B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 579. (d) Kuethe, J. T.; Zhao, D.; Humphrey, G. R.; Journet, M.; McKeown, A. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2192. (e) Gao, K.; Li, Y.; Sun, H.; Fan, R.; Wu, J. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 4425. (f) Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5167. (g) Zhao, L.; Yucel, B.; Scheurich, R. P.; Frank, D.; de Meijere, A. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 273. (h) Hang, X.-C.; Chen, Q.-Y.; Xiao, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1101. (i) Zhu, Z.-B.; Shao, L.-X.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2576.

<sup>60</sup> Inami, T.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9711.

<sup>61</sup> (a) Yashin, N. V.; Averina, E. B.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2006**, 279. (b) Averina, E. B.; Sedenkova, K. N.; Borisov, I. S.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5693.

<sup>62</sup> (a) Shi, M.; Xu, B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3839. (b) Nakamura, I.; Nemoto, T.; Yamamoto, Y.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5176. (c) Nakamura, I.; Nagata, R.; Nemoto, T.; Terada, M.; Yamamoto, Y.; Späth, T.; de Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 4479.

<sup>63</sup> Schelper, M.; Buisine, O.; Kozhushkov, S.; Aubert, C.; de Meijere, A.; Malacria, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3000.

<sup>64</sup> Kurahashi, T.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7881.

- <sup>65</sup> Kamikawa, K.; Shimizu, Y.; Takemoto, S.; Matsuzaka, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4011.
- <sup>66</sup> (a) Saito, S.; Masuda, M.; Komagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10540. (b) Saito, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1069. (c) Komagawa, S.; Saito, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2446. (d) Maeda, K.; Saito, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3173. (e) Saito, S.; Komagawa, S.; Azumaya, I.; Masuda, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9114.
- <sup>67</sup> (a) Gulías, M.; Durán, J.; López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11026. (b) Saito, S.; Takeuchi, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 595.
- <sup>68</sup> (a) Kurahashi, T.; Wu, Y.-T.; Meindl, K.; Rühl, S.; de Meijere, A. *Synlett* **2005**, 805. (b) Wu, Y.-T.; Kurahashi, T.; de Meijere, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5900.
- <sup>69</sup> (a) Krafft, M. E.; Boñaga, L. V. R.; Felts, A. S.; Hirose, C.; Kerrigan, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6039. (b) de Meijere, A.; Becker, H.; Stolle, A.; Kozhushkov, S. I.; Bes, M. T.; Salaün, J.; Noltemeyer, M. *Chem. - Eur. J.* **2005**, *11*, 2471.
- <sup>70</sup> (a) Ma, S.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 183. (b) Ma, S.; Lu, L.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9645. (c) Ma, S. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 695.
- <sup>71</sup> Yao, T.; Hong, A.; Sarpong, R. *Synthesis* **2006**, 3605.
- <sup>72</sup> (a) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051. (b) Campbell, M. J.; Johnson, J. S.; Parsons, A. T.; Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6317.
- <sup>73</sup> (a) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014. (b) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1057. (c) Parsons, A. T.; Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2541. (d) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642. (e) Smith, A. G.; Slade, M. C.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1996.
- <sup>74</sup> (a) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242. (b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313. (c) Kang, Y.-B.; Tang, Y.; Sun, X.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 299. (d) Christie, S. D. R.; Davoile, R. J.; Jones, R. C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2683. (e) Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689. (f) Yu, X.; Qiu, G.; Liu, J.; Wu, J. *Synthesis* **2011**, 2268.
- <sup>75</sup> (a) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2003**, *6*, 139. (b) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023. (c) Ganton, M. D.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8554. (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) Karadeolian, A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10251. (g) Sapeta, K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8597. (h) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196.
- <sup>76</sup> (a) de Nanteuil, F.; Waser, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12075. (b) Qu, J.-P.; Liang, Y.; Xu, H.; Sun, X.-L.; Yu, Z.-X.; Tang, Y. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 2196.
- <sup>77</sup> Goldberg, A. F. G.; O'Connor, N. R.; Craig, R. A.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5314.
- <sup>78</sup> Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Synthesis* **2006**, 3542.
- <sup>79</sup> Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; Hofmeister, A.; Magull, J.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7504.
- <sup>80</sup> Hu, B.; Zhu, J.; Xing, S.; Fang, J.; Du, D.; Wang, Z. *Chem. - Eur. J.* **2009**, *15*, 324.

- <sup>81</sup> Tran, T. Q.; Diev, V. V.; Molchanov, A. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2391.
- <sup>82</sup> Tran, T. Q.; Diev, V. V.; Starova, G. L.; Gurzhiy, V. V.; Molchanov, A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 2054.
- <sup>83</sup> Fujino, D.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9682.
- <sup>84</sup> Hu, B.; Xing, S.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5481.
- <sup>85</sup> Lu, L.; Chen, G.; Ma, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 835.
- <sup>86</sup> Hu, B.; Ren, J.; Wang, Z. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 763.
- <sup>87</sup> Hu, B.; Jiang, L.; Ren, J.; Wang, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1358.
- <sup>88</sup> Ma, S.; Lu, X.; Li, Z. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 709.
- <sup>89</sup> Ma, S.; Lu, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7629.
- <sup>90</sup> Chen, J.; Lu, L.; Ma, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8899.
- <sup>91</sup> (a) Binger, P.; Büch, H.; de Meijere, A., Ed.; Springer Berlin / Heidelberg, Vol. 135, p 77. (b) Brandi, A.; Goti, A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 589. (c) Audran, G.; Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 575.
- <sup>92</sup> (a) Qiu, Y.-L.; Hempel, A.; Camerman, N.; Camerman, A.; Geiser, F.; Ptak, R. G.; Breitenbach, J. M.; Kira, T.; Li, L.; Gullen, E.; Cheng, Y.-C.; Drach, J. C.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 5257. (b) Qiu, Y.-L.; Ksebati, M. B.; Ptak, R. G.; Fan, B. Y.; Breitenbach, J. M.; Lin, J.-S.; Cheng, Y.-C.; Kern, E. R.; Drach, J. C.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 10. (c) Qiu, Y.-L.; Zemlicka, J. *Synthesis* **1998**, 1447. (d) Guan, H.-P.; Ksebati, M. B.; Cheng, Y.-C.; Drach, J. C.; Kern, E. R.; Zemlicka, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1280. (e) Pankiewicz, K. W. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 87. (f) Guan, H.-P.; Qiu, Y.-L.; Ksebati, M. B.; Kern, E. R.; Zemlicka, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6047. (g) de Meijere, A.; Leonov, A.; Heiner, T.; Noltemeyer, M.; Bes, M. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 472. (h) Fei, X.; Zheng, Q.-H.; Wang, J.-Q.; Stone, K. L.; Martinez, T. D.; Miller, K. D.; Sledge, G. W.; Hutchins, G. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1247. (i) Zhou, S.; Kern, E. R.; Gullen, E.; Cheng, Y.-C.; Drach, J. C.; Matsumi, S.; Mitsuya, H.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6964. (j) Qin, X.; Chen, X.; Wang, K.; Polin, L.; Kern, E. R.; Drach, J. C.; Gullen, E.; Cheng, Y.-C.; Zemlicka, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1247. (k) Zhou, S.; Kern, E. R.; Gullen, E.; Cheng, Y.-C.; Drach, J. C.; Tamiya, S.; Mitsuya, H.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6120. (l) Tiruchinapally, G.; Zemlicka, J. *Synth. Comm.* **2008**, *38*, 697. (m) Zhou, S.; Drach, J. C.; Prichard, M. N.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3397.
- <sup>93</sup> (a) Hassall, C.H.; Reyle, K.; Feng, P. *Nature* **1954**, *173*, 356. (b) Kulinkovich, O.G.; Savchenko, A.I.; Shevchuk, T.A.; *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, *35*, 225. (c) Kozhushkov, S. I.; Leonov, A.; de Meijere, A. *Synthesis* **2003**, 956. (d) de Meijere, A.; Kostikov, Rafael R.; Savchenko, Andrei I.; Kozhushkov, Sergei I. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3992. (e) Limbach, M.; Dalai, S.; de Meijere, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 760. (f) Kuethe, J. T.; Zhao, D.; Humphrey, G. R.; Journet, M.; McKeown, A. E. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2192.
- <sup>94</sup> (a) Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 733. (b) Shibuya, A.; Okada, M.; Nakamura, Y.; Kibashi, M.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10325. (c) Taguchi, T.; Okada, M. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 279.
- <sup>95</sup> (a) Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 733. (b) Shibuya, A.; Okada, M.; Nakamura, Y.; Kibashi, M.; Horikawa, H.; Taguchi, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 10325. (c) Taguchi, T.; Kurishita, M.; Shibuya, A. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *97*, 157. (d) Taguchi, T.; Okada, M. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 279. (e) Wang, R.;

Ksehati, M. B.; Corbett, T. H.; Kern, E. R.; Drach, J. C.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4019. (f) Zhao, Z.; Liu, H.-w. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2509. (g) Yan, Z.; Kern, E. R.; Gullen, E.; Cheng, Y.-C.; Drach, J. C.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **2004**, *48*, 91. (h) Zhou, S.; Zemlicka, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7112. (i) Yan, Z.; Zhou, S.; Kern, E. R.; Zemlicka, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2608. (j) Zhou, S.; Prichard, M. N.; Zemlicka, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9406.

<sup>96</sup> (a) Menningen, P.; Harcken, C.; Stecker, B.; Körbe, S.; de Meijere, A.; Rodrigues Lopes, M.; Ollivier, J.; Salaün, J. *Synlett* **1999**, 1534. (b) Chen, X.; Zemlicka, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 286. (c) Villorbina, G.; Roura, L.; Camps, F.; Joglar, J.; Fabriàs, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2820. (d) Bernard, A. M.; Floris, C.; Frongia, A.; Piras, P. P.; Secci, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 449.

<sup>97</sup> (a) Chowdhury, M. A.; Senboku, H.; Tokuda, M.; Masuda, Y.; Chiba, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7075. (b) Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5167.

<sup>98</sup> (a) Simaan, S.; Masarwa, A.; Bertus, P.; Marek, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3963. (b) Yang, Z.; Xie, X.; Fox, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3960. (c) Masarwa, A.; Stanger, A.; Marek, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8039. (d) Simaan, S.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2009**, 292. (e) Simaan, S.; Masarwa, A.; Zohar, E.; Stanger, A.; Bertus, P.; Marek, I. *Chem. -Eur. J.* **2009**, *15*, 8449.

<sup>99</sup> (a) Noyori, R.; Takaya, H.; Nakanisi, Y.; Nozaki, H. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1242. (b) Brahms, D. L. S.; Dailey, W. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1585. (c) Litosh, V. A.; Saini, R. K.; Daniels, A. D.; Billups, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1261. (d) Maeda, H.; Hirai, T.; Sugimoto, A.; Mizuno, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7700. (e) Cheng, Z.-L.; Xiao, J.-C.; Liu, C.; Chen, Q.-Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5581.

<sup>100</sup> (a) Stang, P. J. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 383. (b) Sakai, A.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3687.

<sup>101</sup> (a) Ullman, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5386. (b) Zhou, S.; Breitenbach, J. M.; Borysko, K. Z.; Drach, J. C.; Kern, E. R.; Gullen, E.; Cheng, Y.-C.; Zemlicka, J. *J. Med. Chem.* **2003**, *47*, 566.

<sup>102</sup> Boitsov, V. M.; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P.; Stepanov, A. V.; Baird, M. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2004**, *40*, 1760.

<sup>103</sup> (a) Xu, L.; Huang, X.; Zhong, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5061. (b) Watanabe, S.-i.; Miura, Y.; Iwamura, T.; Nagasawa, H.; Kataoka, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 813.

<sup>104</sup> Rahman, W.; Kuivila, H. G. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 772.

<sup>105</sup> Huval, C. C.; Singleton, D. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2020.

<sup>106</sup> Pour les nitro-esters, voir: (a) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262. (b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327. (c) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468. Pour le diester, voir: (d) Marcoux, D.; Goudreau, S. b. R.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8939. Pour l'amidoester, voir : (e) Marcoux, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155. Pour le cyanoamide, voir: (f) Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970. Pour le nitroamide : (g) Poirier, M.; Charette, A.B.; *résultats non-publiés*. Pour la nitro- et cyanocétone, voir : (h) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313. Pour le cyanophosphonate, voir : (i) Lindsay, V.N.G.; Fiset, D.; Gritsch, P.J.; Azzi, S.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463.. Pour les cyano-, -ester et nitrocétone, voir (j) Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383. (k) Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972.

- <sup>107</sup> (a) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds* (1998), Wiley, New York. (b) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. (c) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. *J. Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
- <sup>108</sup> Melloni, G.; Modena, G.; Tonellato, U. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 227.
- <sup>109</sup> (a) Gregg, T. M.; Farrugia, M. K.; Frost, J. R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4434. (b) Gregg, T. M.; Algera, R. F.; Frost, J. R.; Hassan, F.; Stewart, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6429.
- <sup>110</sup> (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.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133. (c) Davies, H. M. L.; Nagashima, T.; Klino, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 823. (d) Thompson, J. L.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6090.
- <sup>111</sup> (a) Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1233. (b) Briones, J. F.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3984. (c) Briones, J. F.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11916.
- <sup>112</sup> (a) Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4871. (b) Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1233. (c) Hansen, J.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6555.
- <sup>113</sup> (a) David Marcoux, thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2009. (b) Sébastien Goudreau, thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2010. (c) Vincent N.G. Lindsay, thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2012.
- <sup>114</sup> (a) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181. (b) Nowlan, D. T.; Gregg, T. M.; Davies, H. M. L.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15902.
- <sup>115</sup> (a) Shields, T. C.; Shoulders, B. A.; Krause, J. F.; Osborn, C. L.; Gardner, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3026. (b) Creary, X. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1777. (c) Creary, X. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 280. (d) Creary, X.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2664. (e) Nakamura, E.; Yamago, S.; Ejiri, S.; Dorigo, A. E.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3183. (f) Creary, X.; Losch, A.; Sullivan, W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7930. (g) Xie, X.; Yang, Z.; Fox, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3847.
- <sup>116</sup> (a) Zhu, S.; Xu, X.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12796. (b) Cui, X.; Xu, X.; Lu, H.; Zhu, S.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3304.
- <sup>117</sup> (a) Franck-Neumann, M.; Miesch, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1409. (b) Müller, P.; Imogai, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4419. (c) Doyle, M. P.; Hu, W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8839. (d) Weatherhead-Kloster, R. A.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2005**, *8*, 171. (e) Goto, T.; Takeda, K.; Shimada, N.; Nambu, H.; Anada, M.; Shiro, M.; Ando, K.; Hashimoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6803.
- <sup>118</sup> (a) Larionov, O. V.; de Meijere, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2153. (b) Marek, I.; Simaan, S.; Masarwa, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7364.
- <sup>119</sup> (a) Mogai, H.; Bernardinelli, G.; Gränicher, C.; Moran, M.; Rossier, J.-C.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1754. (b) Lou, Y.; Horikawa, M.; Kloster, R. A.; Hawryluk, N. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916. (c)
- <sup>120</sup> (a) von E. Doering, W.; Roth, H. D. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 2825. (b) Just, G.; Potvin, P. *Can. J. Chem.* **1980**, *58*, 2173. (c) Stein, J.-L.; Stella, L.; Surzur, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 287. (d) Franck-Neumann, M.; Miesch, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1409. (e) Lechevallier, A.; Huet, F.; Conia, J. M. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3317. (f) Pustovit, Y. M.; Ogojko, P. I.; Nazaretian, V. P.; Faryat'eva, L. B. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 225. (g) Pechacek, J. T.; Bargar, T. M.; Sabol, M. R. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2665.

---

(h) de Meijere, A.; von Seebach, M.; Zöllner, S.; Kozhushkov, S. I.; Belov, V. N.; Boese, R.; Haumann, T.; Benet-Buchholz, J.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K. *Chem. -Eur. J.* **2001**, *7*, 4021. (i) von Seebach, M.; Kozhushkov, S. I.; Schill, H.; Frank, D.; Boese, R.; Benet-Buchholz, J.; Yufit, D. S.; de Meijere, A. *Chem. -Eur. J.* **2007**, *13*, 167.

<sup>121</sup> Pour un exemple spécifique d'hydrogenation d'un ACP donneur-accepteur, voir la référence 115g

<sup>122</sup> D. F. Shriver, M. A. Drezdson, *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1986.

<sup>123</sup> W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

<sup>124</sup> Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252.

<sup>125</sup> (a) Baird, M. S.; Nizovtsev, A. V.; Bolesov, I. G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1581. (b) Clavier, H.; Jeune, K. L.; Riggi, I.; Tenaglia, A.; Buono, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 308

<sup>126</sup> de Lang, R. J.; Brandsma, L. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 225.

<sup>127</sup> Buchner, K. M.; Clark, T. B.; Loy, J. M. N.; Nguyen, T. X.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2173.

<sup>128</sup> Lu, P.; Ma, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5319.

<sup>129</sup> Rout, L.; Harned, A. M. *Chem. -Eur. J.* **2009**, *15*, 12926.

<sup>130</sup> (a) Callot, H. J.; Metz, F. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4495. (b) Tsutsui, H.; Yamaguchi, Y.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 817. (c) Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145.

<sup>131</sup> Trost, B. M.; Xie, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6044.

<sup>132</sup> WO2005/82892 A2, 58 (brevet)

<sup>133</sup> Wurz, R. P.; Lin, W.; Charette, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8845.

<sup>134</sup> (a) Guseva, T. I.; Senchenya, N. G.; Gol'ding, I. P.; Mager, K. A.; Gololobov, Y. G. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 478. (b) Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3733.