

Université de Montréal

**Synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques di-
accepteurs par catalyse avec des complexes de
rhodium(II)**

par

Vincent Lindsay

Département de Chimie, Université de Montréal

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales

en vue de l'obtention du grade de

Philosophæ Doctor (Ph. D.) en chimie

Août 2012

© Vincent Lindsay, 2012

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée:

Synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs par catalyse avec des complexes rhodium(II)

Présentée par :
Vincent Lindsay

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Shawn K. Collins, président-rapporteur
André B. Charette, directeur de recherche
Hélène Lebel, membre du jury
Frédéric-Georges Fontaine, examinateur externe
Richard MacKenzie, représentant du doyen de la FAS

Résumé

Les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs représentent des intermédiaires synthétiques précieux dans l'élaboration de structures moléculaires complexes, ayant des applications dans plusieurs domaines de la chimie. Au cours de cet ouvrage, nous nous sommes intéressés à la synthèse de ces unités sous forme énanti enrichie en utilisant la cyclopropanation d'alcènes par catalyse avec des complexes de Rh(II) utilisant des composés diazoïques di-accepteurs comme substrats. Suite au développement initial d'une méthode de cyclopropanation d'alcènes catalytique asymétrique utilisant des α -nitro diazocétone, de multiples études expérimentales quant au mécanisme de stéréoinduction dans ce type de réaction ont été effectuées. Nous avons alors pu identifier le groupement *p*-méthoxyphénylcétone du substrat et le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ comme étant une combinaison clé pour l'atteinte de diastéréosélectivités et d'excès énantiomères élevés. Ceci a mené au développement de deux autres méthodes de cyclopropanation stéréosélectives distinctes, utilisant soit une α -cyano diazocétone ou un β -cétodiazoeester. Nous avons démontré l'utilité des dérivés cyclopropaniques énanti enrichis obtenus par ces trois méthodes dans une panoplie de manipulations synthétiques, dont l'addition nucléophile d'amines et de cuprates, la cycloaddition formelle avec un aldéhyde, et la synthèse de dérivés cyclopropaniques importants en chimie médicinale.

Une étude structurale approfondie des complexes de Rh(II) chiraux nous a permis de déterminer les facteurs responsables de leur pouvoir d'énantioinduction dans notre système réactionnel, ce qui a d'énormes implications dans d'autres méthodologies utilisant ces mêmes catalyseurs. Le dévoilement d'une conformation inattendue dite 'All-up', ainsi que de la présence d'interactions stabilisantes régissant la rigidité de cet arrangement se sont avérés cruciaux dans notre compréhension du mécanisme. Dans le cadre de cette investigation, nous avons développé une méthode générale pour la synthèse de complexes de Rh(II) hétéroleptiques, multipliant ainsi le nombre de catalyseurs accessibles dans

l'élaboration éventuelle de nouvelles réactions stéréosélectives, et nous permettant d'effectuer une étude structurale plus détaillée.

De plus, nous avons développé une méthode particulièrement efficace pour la synthèse d'un autre type de dérivé cyclopropanique di-accepteur par catalyse avec des complexes de Rh(II), les α -cyano-cyclopropylphosphonates. Les produits de cette transformation sont obtenus avec des énantiosélectivités élevées, et sont des substrats intéressants pour des réactions tandem d'ouverture de cycle par addition nucléophile / oléfination de composés carbonylés. De plus, ces composés sont des précurseurs de molécules utiles en chimie médicinale tels que les acides β -aminocyclopropylphosphoniques.

Mots-clés : Cyclopropane, catalyseur de Rh(II), dimère de rhodium, nitrocyclopropane, cyanocyclopropane, cyclopropylphosphonate, cyclopropane di-accepteur, dérivé cyclopropanique acide aminé, carbène métallique, composé diazoïque, mécanisme d'énantioinduction, hétéroleptique

Abstract

Di-acceptor cyclopropane derivatives are valuable synthetic intermediates in the preparation of complex molecular structures, with applications in several fields of chemistry. During this work, we investigated the synthesis of these units in enantioenriched form via the Rh(II)-catalyzed cyclopropanation of alkenes using di-acceptor diazo compounds as substrates. Following the initial development of a method for the catalytic asymmetric cyclopropanation of alkenes using α -nitro diazoketones, many experimental studies on the mechanism of stereoinduction in this reaction were performed. We were able to identify the *p*-methoxyphenylketone group of the substrate and catalyst Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ as a key combination for the obtention of high diastereoselectivities and enantiomeric excesses. This led to the development of two distinct stereoselective cyclopropanation methods, using either an α -cyano diazoketone or a β -keto diazoester. We demonstrated the utility of the enantioenriched cyclopropane derivatives obtained by these three methods in a variety of synthetic manipulations, including the nucleophilic addition of amines and cuprates, the formal cycloaddition with an aldehyde, and the synthesis of biologically relevant cyclopropane derivatives.

A thorough structural study of chiral Rh(II) complexes allowed us to determine the factors responsible for their enantioinduction ability in our reaction system, which has enormous implications in other metal-carbene reactions using these catalysts. The unveiling of an unexpected conformation called 'All-up', and the presence of stabilizing interactions controlling the rigidity of this arrangement have been crucial in our understanding of the mechanism. As part of this investigation, we developed a general method for the synthesis of heteroleptic Rh(II) complexes, thus multiplying the number of catalysts available in the development of new stereoselective reactions, and allowing us to conduct a more detailed structural study.

Moreover, we have developed a particularly efficient method for the synthesis of another type of di-acceptor cyclopropane derivative via Rh(II) catalysis, α -cyano-

cyclopropylphosphonates. The highly enantioenriched products obtained in this transformation are interesting substrates for tandem reactions of nucleophilic addition / olefination of carbonyl compounds, and are precursors of useful molecules in medicinal chemistry, such as β -aminocyclopropylphosphonic acids.

Keywords : Cyclopropane, Rh(II) catalyst, rhodium dimer, nitrocyclopropane, cyanocyclopropane, cyclopropylphosphonate, di-acceptor cyclopropane, cyclopropane amino acid, metal-carbene, diazo compound, enantioinduction mechanism, heteroleptic

Notes

Certains des résultats expérimentaux décrits dans cette thèse ont été effectués en collaboration avec d'autres chercheurs dans le groupe d'André Charette. Le détail des contributions de chaque personne est rapporté dans les paragraphes suivants.

Le **Schéma 92** (section 3.2.2.2) décrit l'étendue des alcènes pouvant être utilisés comme substrats dans la cyclopropanation énantiosélective optimisée avec le composé diazoïque **41**, un travail qui a été effectué en collaboration avec le Dr. Cyril Nicolas. J'ai synthétisé le composé **44** et optimisé les conditions de cyclopropanation énantiosélective, tandis que les composés **54-60** ont été synthétisés par le Dr. Cyril Nicolas en appliquant ces mêmes conditions optimisées. La caractérisation des composés **44** et **54-60** a été effectuée à 50% par moi, et à 50% par le Dr. Cyril Nicolas.

Le **Tableau 29** (section 6.3.1) décrit l'optimisation de la température et de la stoechiométrie des substrats et du catalyseur pour la cyclopropanation énantiosélective utilisant le composé diazoïque **118**, un travail qui a été effectué en collaboration avec Soula Azzi. Les entrées 1-7 du tableau ont été effectuées par Soula Azzi, tandis que j'ai effectué les entrées 8-9.

Table des matières

Chapitre 1	Introduction	1
1.1	Utilité des dérivés cyclopropaniques	1
1.2	Classification des dérivés cyclopropaniques.....	3
1.3	Les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs.....	4
1.3.1	Utilités en synthèse stéréosélective de molécules complexes.....	4
1.4	Synthèse de dérivés cyclopropaniques.....	16
1.4.1	Stratégies synthétiques	16
1.4.2	Cyclopropanation stéréosélective intermoléculaire	18
1.5	But de la thèse et historique des découvertes effectuées.....	46
Chapitre 2	Synthèse énantiosélective de dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACC) <i>cis</i>	51
2.1	Les dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACC).....	51
2.1.1	Structure et occurrence naturelle des dérivés d'ACC	51
2.1.2	Utilités des dérivés d'ACC en chimie médicinale	53
2.2	Méthodes de synthèse stéréosélective des dérivés d'ACC substitués.....	60
2.2.1	Méthodes utilisant une quantité stoechiométrique de réactif chiral.....	60
2.2.2	Méthodes catalytiques asymétriques.....	63
2.3	Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -nitro-diazocétones par catalyse avec des complexes de Rh(II)	66
2.3.1	Modèle de Doyle et accès au diastéréoisomère <i>cis</i>	66
2.3.2	Optimisation des conditions réactionnelles.....	77
2.3.3	Étendue des produits obtenus par la méthode.....	86
2.4	Dérivatisation des α -nitrocétones énantioenrichies en dérivés cyclopropaniques d'acides α -aminés	88
2.4.1	Réaction de Baeyer-Villiger.....	88

2.4.2	Réduction du groupement nitro: In vs Zn	90	
2.5	Conclusion	96	
Chapitre 3 Contrôle de la stéréosélectivité par l'utilisation d'une PMP-cétone: synthèse énantiosélective des dérivés α -cyanocétones et β -cétosters			97
3.1	Étude expérimentale du mécanisme de stéréoinduction	97	
3.1.1	Diastereosélectivité et effet stéréoélectronique du modèle de Doyle	98	
3.1.2	Mécanisme d'énantioinduction	106	
3.2	Application du modèle établi: la PMP-cétone comme groupement contrôlant la stéréosélectivité	112	
3.2.1	Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant une α -cyano diazocétone (GEA = CN)	115	
3.2.2	Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant un β -cétodiazostere	121	
3.3	Dérivatisation des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs obtenus	126	
3.3.1	Réaction de Baeyer-Villiger	127	
3.3.2	Réactions de transestérification	129	
3.3.3	Réactions de réductions	130	
3.3.4	Réactions de substitution nucléophile	132	
3.3.5	Réactions de cycloaddition formelle sur le benzaldéhyde	135	
3.4	Conclusion	136	
Chapitre 4 Étude conformationnelle des complexes de tétracarboxylate de Rh(II) chiraux et implications au niveau du mécanisme de stéréoinduction			137
4.1	Les tétracarboxylates de Rh chiraux en catalyse asymétrique	137	
4.1.1	Applications synthétiques des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux	139	
4.1.2	Structure tridimensionnelle des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux: précédents de la littérature	144	
4.2	Découverte de la conformation 'All-Up' en tant que structure tridimensionnelle générale des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux	150	

4.2.1	Analyse structurale des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux par rayon-X....	151
4.2.2	Évidences expérimentales de la rigidification de la conformation ‘All-Up’ par des liaisons halogènes intramoléculaires	159
4.2.3	Dissociation des éléments clés du mécanisme d’énantioinduction de Rh ₂ (S-TCPTTL) ₄ avec les α-GEA diazoacétophénones: Empilement π VS liaisons halogènes 166	
4.2.4	Effets de bases de Lewis ajoutées dans la réaction de cyclopropanation d’alcènes utilisant des α-GEA diazoacétophénones	169
4.2.5	Application du concept de rigidification de la conformation ‘All-Up’: Induction de la chiralité par la présence de liaisons halogènes et désactivation énantiosélective	174
4.3	Conclusion	179
Chapitre 5 Synthèse et applications de catalyseurs de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques		
		180
5.1	Les complexes hétéroleptiques de rhodium(II) chiraux	180
5.1.1	Complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-phosphine <i>ortho</i> -métallée	181
5.1.2	Complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-imidazolinone.....	184
5.1.3	Complexes hétéroleptiques chiraux de type tétracarboxylate utilisant des ligands peptidiques bidentates.....	185
5.2	Développement d’une méthode générale pour la synthèse et l’isolement de catalyseurs de Rh(II) chiraux hétéroleptiques.....	187
5.2.1	Détermination des facteurs régissant la polarité des tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux.....	188
5.2.2	Étendue des catalyseurs hétéroleptiques synthétisés par la méthode.....	191
5.2.3	Augmentation du rendement d’un catalyseur hétéroleptique donné via une séquence réactionnelle itérative	195

5.3	Évaluation des catalyseurs de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques synthétisés en cyclopropanation stéréosélective	197
5.3.1	Utilisation de catalyseurs hétéroleptiques pour l'investigation de l'effet rigidifiant des liaisons halogènes	200
5.3.2	Amélioration de l'énantioinduction d'un catalyseur par l'utilisation d'analogues hétéroleptiques	202
5.4	Conclusion	206

Chapitre 6	Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -cyano-diazophosphonates par catalyse avec des complexes de Rh(II).....	208
6.1	Synthèse et utilisations de dérivés cyclopropylphosphonates.....	209
6.1.1	Utilisations des phosphonates en tant qu'isostères des dérivés carboxylates	210
6.1.2	Synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropylphosphonates.....	212
6.2	Synthèse diastéréosélective de dérivés cyclopropyl-phosphonates di-accepteurs racémiques par catalyse avec des complexes de rhodium(II)	217
6.2.1	Identification des α -cyano-diazophosphonates en tant que précurseurs viables de dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs	218
6.2.2	Optimisation des conditions réactionnelles de la version racémique.....	221
6.2.3	Étendue des dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs accessibles par la méthode racémique	224
6.3	Synthèse énantiosélective de dérivés cyclopropyl-phosphonates di-accepteurs par catalyse avec des complexes de rhodium(II)	226
6.3.1	Optimisation des conditions réactionnelles de la version énantiosélective ...	226
6.3.2	Étendue des dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs énantioenrichis accessibles par la méthode énantiosélective	230
6.3.3	Applications méthodologiques envisagées de la compréhension du système réactionnel	232
6.3.4	Dérivatisations potentielles des α -cyano cyclopropylphosphonates obtenus	234
6.4	Conclusion	235

Chapitre 7	Conclusion générale	237
7.1	Chapitre 2: Synthèse énantiosélective de dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACC) <i>cis</i>	237
7.1.1	Résumé des travaux décrits au chapitre 2	237
7.1.2	Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 2	238
7.2	Chapitre 3: Contrôle de la stéréosélectivité par l'utilisation d'une PMP-cétone: synthèse énantiosélective des dérivés α -cyanocétones et β -cétoesters.....	239
7.2.1	Résumé des travaux décrits au chapitre 3	239
7.2.2	Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 3	239
7.3	Chapitre 4: Étude conformationnelle des complexes de tétracarboxylate de Rh(II) chiraux et implications au niveau du mécanisme de stéréoinduction	241
7.3.1	Résumé des travaux décrits au chapitre 4	241
7.3.2	Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 4	241
7.4	Chapitre 5: Synthèse et applications de catalyseurs de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques	244
7.4.1	Résumé des travaux décrits au chapitre 5	244
7.4.2	Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 5	244
7.5	Chapitre 6: Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -cyano-diazophosphonates par catalyse avec des complexes de Rh(II).....	245
7.5.1	Résumé des travaux décrits au chapitre 6	245
7.5.2	Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 6	246
Chapitre 8	Partie expérimentale.....	247
Bibliographie.....		250
Annexe 1: Experimental Section.....		I
Experimental section of chapter 2.....		II

Experimental section of chapter 3.....	XXVII
Experimental section of chapter 4.....	LXXXI
Experimental section of chapter 5.....	XC
Experimental section of chapter 6.....	CXXIII

Liste des tableaux

Tableau 1. Influence de la nature du carbonyle sur la diastéréosélectivité observée pour la cyclopropanation de composés α -nitro diazocarbonylés	66
Tableau 2. Tests préliminaires pour la détermination d'une structure générale adéquate du catalyseur chiral utilisé pour la cyclopropanation énantiosélective	79
Tableau 3. Optimisation du solvant réactionnel.....	80
Tableau 4. Optimisation de la température du milieu réactionnel	82
Tableau 5. Optimisation de la concentration et des quantités de catalyseur, alcène et composé diazoïque 3 utilisées.....	85
Tableau 6. Résumé de l'optimisation de la réaction de Baeyer-Villiger sur le substrat 4 (Travaux de Dr. Wei Lin).....	89
Tableau 7. Minimisation de la racémisation observée durant la réduction par l'usage d'indium (In) au lieu du zinc (Zn).....	93
Tableau 8. Séparation des effets électroniques et stériques de l'état de transition: effet de la basicité du carbonyle sur la stéréosélectivité observée	105
Tableau 9. Influence de la nature du GEA dans la cyclopropanation énantiosélective de α -GEA-diazoacétophénones catalysée par $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$	114
Tableau 10. Optimisation du solvant et de la température de la réaction de cyclopropanation énantiosélective avec le composé diazoïque 40	118
Tableau 11. Optimisation du solvant et de la température de la réaction de cyclopropanation énantiosélective avec le composé diazoïque 41	124
Tableau 12. Réaction de Baeyer-Villiger effectuée sur les différents types de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs obtenus par la méthode	128
Tableau 13. Réactions de transestérification des PMP-esters obtenus par Baeyer-Villiger	129
Tableau 14. Réduction chimiosélective des PMP-esters 19 et 61 en alcools	131
Tableau 15. Substitutions nucléophiles en utilisant l'indoline	133

Tableau 16. Évaluation de différents analogues figés de $\text{Rh}_2(\text{S-TBSP})_4$ comme catalyseur en cyclopropanation: effet de la polarité du solvant	149
Tableau 17. Évaluation des catalyseurs 75 et 76 dans la cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant le composé diazoïque 3	168
Tableau 18. Effet de bases de Lewis achirales ajoutées en quantité catalytique	171
Tableau 19. Désactivation énantiosélective utilisant un mélange racémique du catalyseur chiral $\text{Rh}_2(\text{TCPTV})_4$	178
Tableau 20. Influence de R et de X sur la polarité des catalyseurs hétéroleptiques de type <i>N</i> -phtaloylaminocarboxylates	190
Tableau 21. Étendue des tétracarboxylates hétéroleptiques chiraux synthétisés	192
Tableau 22. Évaluation des catalyseurs hétéroleptiques de formule générale $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_n(\text{S-PTTL})_{4-n}$	197
Tableau 23. Évaluation des catalyseurs hétéroleptiques synthétisés en cyclopropanation stéréosélective utilisant le composé diazoïque 3	199
Tableau 24. Comparaison de la stéréosélectivité observée avec différents catalyseurs hétéroleptiques de formule générale $\text{Rh}_2(\mathbf{A})_3(\mathbf{B})$	201
Tableau 25. Amélioration de l'énantioinduction d'un catalyseur homoleptique par l'utilisation d'analogues hétéroleptiques	203
Tableau 26. Optimisation du solvant réactionnel	222
Tableau 27. Optimisation de la température et de la stoechiométrie des substrats	223
Tableau 28. Optimisation du solvant réactionnel (travaux de Philipp Gritsch)	228
Tableau 29. Optimisation de la température et de la stoechiométrie des substrats et du catalyseur (effectuée en collaboration avec Soula Azzi)	229

Liste des figures

Figure 1. Exemples récents de dérivés cyclopropaniques utilisés dans différentes sphères de la chimie	1
Figure 2. Différents types de dérivés cyclopropaniques d'acides aminés.....	52
Figure 3. Exemples de dérivés d'ACC naturels	53
Figure 4. Allure générale de la cycloaddition [2+1] entre le carbène de Rh et l'alcène, sans tenir compte de la conformation de l'alcène ou du carbène.....	67
Figure 5. Représentations des orbitales moléculaires liantes du carbène σ Rh-C (a) et π Rh-C (b)	68
Figure 6. Formes de résonance majeures du carbène métallique.....	69
Figure 7. Conformations possibles des intermédiaires de type métal-carbène dérivés de composés diazocarbonylés	70
Figure 8. Conformations possibles de carbènes métalliques dérivés de composés α -nitro diazocarbonylés.....	71
Figure 9. Contributions orbitales principales entre l'alcène et le carbène métallique à l'état de transition de la cycloaddition [2+1], (a) entre la HOMO de l'alcène et la LUMO du carbène (b) entre la HOMO du carbène et la LUMO de l'alcène.....	72
Figure 10. Modèles proposés par Davies et Doyle illustrant la position de l'alcène par rapport au carbène à l'état de transition	73
Figure 11. Transposition du modèle de Doyle aux α -nitrocarbonyles : effet de l'encombrement stérique relatif des substituants NO_2 et C(O)R^1	74
Figure 12. Effet stéréoelectronique stabilisant à l'état de transition proposé par Doyle. ...	75
Figure 13. États de transition menant aux isomères <i>trans</i> (a) et <i>cis</i> (b) (Tableau 1).....	76
Figure 14. Graphique démontrant l'influence de la température du milieu réactionnel sur la stéréosélectivité de la réaction	82
Figure 15. Structure rayon-X d'un carbène de Ru(II) obtenu par le groupe de Nishiyama	100
Figure 16. Deux conformations <i>out-of-plane</i> possibles à l'état de transition	102

Figure 17. Énergies calculées des états de transition <i>out-of-plane</i> avec un carbène métallique de type vinyl-méthylester (a) et phényl-méthylester (b)	103
Figure 18. Modèle général du contrôle de la stéréosélectivité dans les réactions de cyclopropanations énantiosélectives par catalyse avec des complexes de Rh(II).....	107
Figure 19. Structure rayon-X du catalyseur Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄ . Vue de côté (a) et du dessus (b) (les molécules de H ₂ O situées en positions axiales sont enlevées pour plus de clarté)	108
Figure 20. Modèle d'énantioinduction proposé expliquant la stéréochimie absolue observée	112
Figure 21. Structures rayon-X des produits de cyclopropanation obtenus avec des α-GEA-diazoacétophénonnes par catalyse avec Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄ (GEA = NO ₂ , CN, CO ₂ Me)	114
Figure 22. Modèle de Doyle appliqué aux carbènes métalliques dérivés de composés α-cyano diazocarbonylés: conformation <i>in-out</i> obligatoire.....	116
Figure 23. Représentation graphique de l'influence générale de la température sur l'énantiosélectivité obtenue avec EtOAc, <i>t</i> -BuOMe et Et ₂ O	119
Figure 24. Modèle de Doyle appliqué aux carbènes métalliques dérivés de composés β-céto diazoesters: conformation <i>out-out</i>	122
Figure 25. Représentation graphique de l'influence générale de la température sur l'énantiosélectivité obtenue.....	125
Figure 26. Structures générales des principaux tétracarboxylates de Rh(II) chiraux utilisés en catalyse asymétrique.....	138
Figure 27. Modèle proposé par Davies représentant les différentes conformations adoptées par les tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux	145
Figure 28. Première structure rayon-X d'un tétracarboxylate de rhodium(II) chiral: Rh ₂ (<i>S</i> -PTPA) ₄ . Vue de côté (a) et du dessus (b) (les ligands axiaux (<i>4-tert</i> -butylpyridine) sont omis pour plus de clarté).....	146
Figure 29. Structure rayon-X d'un tétracarboxylate de rhodium(II) chiral de type <i>N</i> -arylsulfonylprolinate: Rh ₂ (<i>S</i> -TBSP) ₄ . Vue de côté (a) et du dessus (b) (les ligands axiaux (DMF) sont omis pour plus de clarté).....	147

Figure 30. Structures rayon-X de différents catalyseurs de rhodium(II) de type <i>N</i> -phtaloylaminocarboxylates (les solvants situés en positions axiales sont omis pour plus de clarté).....	154
Figure 31. Structures rayon-X d'autres types de tétracarboxylates métalliques possédant la conformation 'All-Up' (les solvants axiaux sont omis pour plus de clarté)	155
Figure 32. Structures rayon-X de différents tétracarboxylates de rhodium(II) démontrant l'influence de la nature des ligands axiaux sur la conformation observée à l'état solide ..	158
Figure 33. Analyse des liaisons halogènes des deux molécules de Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄ observées par rayon-X.....	161
Figure 34. Spectre RMN ¹³ C{ ¹ H} du complexe Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄ (THF)(PhH) pris dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane- <i>d</i> ₂ à différentes températures (région aromatique seulement) ..	162
Figure 35. Structure rayon-X du composé <i>N</i> -butyltétrachlorophthalimide montrant un feuillet de la maille cristalline contenant de multiples liaisons halogènes O-Cl entre les molécules.....	163
Figure 36. Structures et liaisons halogènes attendues des complexes 75 et 76 synthétisés, et comparaison avec les catalyseurs Rh ₂ (<i>S</i> -PTTL) ₄ et Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄	167
Figure 37. Structure rayon-X du complexe Rh ₂ (<i>S</i> -4,5-DCPTTL) ₄ (75). Vue de côté (a) et du dessus (b) (les ligands axiaux (EtOH) sont omis pour plus de clarté).....	169
Figure 38. Expériences RMN ¹ H effectuées à -45 °C dans l'Et ₂ O- <i>d</i> ₁₀ suggérant la complexation de DMAP au complexe Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄	170
Figure 39. Hypothèse expliquant l'amélioration de la stéréoinduction de Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄ par l'ajout de DMAP.....	173
Figure 40. Représentations des liaisons halogènes attendues dans (a) Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄ , (b) les catalyseurs hétéroleptiques 79 ou 86 , (c) le catalyseur hétéroleptique 108	202
Figure 41. Structure rayon-X du catalyseur Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₃ (PTAiB). (a) Vue de côté. (b) Vue du dessus et distance des interactions non-covalentes. Les solvants axiaux (EtOH et H ₂ O) sont omis pour plus de clarté	204

Figure 42. Structure rayon-X du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_3(\text{TPA})$ obtenue par Fox. (a) Vue de côté. (b) Vue du dessus et distance des interactions non-covalentes. Les solvants axiaux (EtOH) sont omis pour plus de clarté.....	205
Figure 43. Étude comparative de l'efficacité d'inhibiteurs de la protéase HCV NS3 et de leurs isostères phosphonates	212
Figure 44. Facteurs stériques et électroniques à considérer lors de l'utilisation de α -GEA diazophosphonates comme substrat	219

Liste des schémas

Schéma 1. L'unité cyclopropane en tant qu'«horloge radicalaire»	3
Schéma 2. Les dérivés cyclopropaniques classés en fonction de leurs substituants	3
Schéma 3. Différentes utilités synthétiques générales des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs	5
Schéma 4. Synthèse de dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques énantiométriques à partir d'un cyclopropane di-accepteur	6
Schéma 5. Mécanisme général de la réaction de substitution nucléophile sur des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs	7
Schéma 6. Substitution nucléophile stéréospécifique d'anilines et de phénols sur des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs.....	8
Schéma 7. Substitution nucléophile stéréospécifique d'organocuprates sur des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs	8
Schéma 8. Substitution nucléophile stéréospécifique d'organocuprates sur des dérivés alcynylcyclopropanes pour la synthèse d'allènes énantiométriques (addition 1,7)	9
Schéma 9. Mécanismes concerté et non-concerté d'une cycloaddition sur un dérivé cyclopropanique di-accepteur	10
Schéma 10. Cycloaddition formelle [3+2] stéréospécifique de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs avec des aldéhydes	11
Schéma 11. Cycloaddition formelle [3+2] stéréospécifique de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs avec des éthers d'oximes.....	11
Schéma 12. Cycloaddition formelle [3+2] de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs avec des éthers d'énols (a) et des accepteurs de Michael (b).....	12
Schéma 13. Cycloaddition formelle [3+3] stéréospécifique de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs avec des nitrones (a) ou des ylures de quinoliniums (b).....	13
Schéma 14. Réarrangement de type vinylcyclopropane-cyclopentène	14
Schéma 15. Réarrangement de type vinylcyclopropane-dihydrofurane catalysé au nickel(0)	15

Schéma 16. Réactions de dimérisation de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs	15
Schéma 17. Réaction de homo-Nazarov des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs	16
Schéma 18. Analyse de l'efficacité rétrosynthétique des stratégies de cyclopropanation. .	17
Schéma 19. Schéma général de la réaction de fonctionnalisation de dérivés cyclopropéniques.....	17
Schéma 20. Principales méthodes utilisées pour la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques.....	19
Schéma 21. Réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith.....	20
Schéma 22. Principales méthodes de formation des carbénoïdes de zinc utilisés dans les réactions de Simmons-Smith.....	20
Schéma 23. Exemple de la chimiosélectivité et diastéréosélectivité obtenue par l'usage d'un groupement proximal basique.....	21
Schéma 24. Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective utilisant un ligand dioxaborolane chiral.....	22
Schéma 25. Possibilités rétrosynthétiques envisageables pour l'accès direct aux dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via une réaction de Simmons-Smith.....	23
Schéma 26. Synthèse énantiosélective indirecte d'un dérivé cyclopropanique di-accepteur utilisant la réaction de Simmons-Smith	24
Schéma 27. Mécanisme général de cyclopropanation via un intermédiaire métal-carbène	25
Schéma 28. Différents types d'intermédiaires métal-carbène utilisés en cyclopropanation énantiosélective	26
Schéma 29. Tendances réactionnelles des substrats dans les cyclopropanations d'alcènes via un intermédiaire métal-carbène.....	27
Schéma 30. Réactions de cyclopropanation d'alcènes énantiosélectives utilisant des α -diazooesters	28
Schéma 31. Première cyclopropanation énantiosélective efficace utilisant un précurseur de carbène di-accepteur : synthèse énantiosélective d'esters 1,1-cyclopropanedicarboxyliques	29

Schéma 32. Cyclopropanations énantiosélectives utilisant des précurseurs de carbènes portant deux groupements électroattracteurs développées par le groupe Charrette.....	30
Schéma 33. Cyclopropanation énantiosélective utilisant des précurseurs de carbènes portant deux groupements électroattracteurs développée par le professeur Zhang	31
Schéma 34. Cyclopropanation énantiosélective utilisant des précurseurs de carbènes portant un groupement électroattracteur et un groupement électrodonneur développées par le professeur Davies	32
Schéma 35. Cyclopropanation énantiosélective utilisant des 1,2,3-triazoles comme précurseurs de carbènes développée par le professeur Fokin	32
Schéma 36. Possibilités rétrosynthétiques envisageables pour l'accès direct aux dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via un intermédiaire métal-carbène	33
Schéma 37. Bilan des réactions de cyclopropanations catalytiques asymétriques de la littérature via un intermédiaire métal-carbène di-accepteur.....	34
Schéma 38. Synthèse indirecte d'un dérivé cyclopropanique di-accepteur suite à une réaction de cyclopropanation énantiosélective via un intermédiaire métal-carbène.....	35
Schéma 39. Différentes stratégies pour la formation de dérivés cyclopropaniques via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC)	36
Schéma 40. Mécanisme général de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky	37
Schéma 41. Exemples de l'utilisation d'ylures de soufre chiraux en cyclopropanation stéréosélective	38
Schéma 42. Utilisation de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky de manière diastéréosélective dans la synthèse totale de la (+)-Echinopine A.....	38
Schéma 43. Utilisation d'un auxiliaire chiral pour la réaction de Corey-Chaykovsky	39
Schéma 44. Différentes approches pour les réactions de Corey-Chaykovsky catalytiques asymétriques.....	40
Schéma 45. Mécanisme général de la réaction de MIRC utilisant des carbanions α -halogénés (non-catalysée).....	41

Schéma 46. Réaction de MIRC stéréosélective organocatalytique utilisant des carbanions α -halogénés et un ylure d'ammonium chiral comme intermédiaire	41
Schéma 47. Réaction de MIRC stéréosélective utilisant des carbanions α -halogénés par organocatalyse de type iminium/énamine.....	42
Schéma 48. Réaction de MIRC stéréosélective par organocatalyse utilisant des carbanions α -halogénés par catalyse de transfert de phase (a) et de liens hydrogènes (b).....	42
Schéma 49. Réaction de MIRC stéréosélective par catalyse avec des complexes de cuivre	43
Schéma 50. Possibilités rétrosynthétiques envisageables pour l'accès direct aux dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC).....	44
Schéma 51. Chapitre 2 : Synthèse énantiosélective de dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACCs) <i>cis</i>	46
Schéma 52. Chapitre 3 : Contrôle de la stéréosélectivité par l'utilisation d'une PMP-cétone: synthèse énantiosélective des dérivés α -cyanocétones et β -cétosters	47
Schéma 53. Chapitre 4 : Étude conformationnelle des complexes de tétracarboxylate de Rh(II) chiraux et implications au niveau du mécanisme de stéréoinduction	48
Schéma 54. Chapitre 5 : Synthèse et applications de catalyseurs de Rh(II) chiraux hétéroleptiques	49
Schéma 55. Chapitre 6 : Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -cyano-diazophosphonates par catalyse avec des complexes de Rh(II).....	49
Schéma 56. Résumé schématique de la thèse.....	50
Schéma 57. Rigidification de la chaîne principale des peptides par l'utilisation d'acides aminés quaternaires.....	54
Schéma 58. Rigidification de la chaîne latérale des peptides par l'utilisation de dérivés d'ACC	55
Schéma 59. Identification de la conformation active des chaînes latérales d'un peptide par l'utilisation de dérivés d'ACC substitués.....	56

Schéma 60. Étude structure-activité du neuropeptide FRMF amide par l'utilisation de dérivés d'ACC substitués.....	57
Schéma 61. Optimisation structurale pour le développement d'inhibiteurs de la protéase HCV NS3 contenant un dérivé d'ACC.....	58
Schéma 62. Les dérivés d'ACC substitués comme inhibiteurs compétitifs de la dégradation d'acides aminés protéinogéniques.....	59
Schéma 63. Exemples de la synthèse énantiosélective de dérivés d'ACC via des réactions diastéréosélectives de cyclopropanation via des méthodes conventionnelles.....	61
Schéma 64. Synthèse énantiosélective d'un dérivé d'ACC par une double alkylation d'un éther bis-lactime chiral.....	62
Schéma 65. Synthèse énantiosélective d'un dérivé d'ACC via une fermeture de cycle stéréospécifique.....	62
Schéma 66. Synthèse énantiosélective d'un dérivé d'ACC par une réaction de Strecker diastéréosélective.....	63
Schéma 67. Utilisation d'un thioéther chiral pour la formation catalytique asymétrique de dérivés d'ACC.....	63
Schéma 68. Synthèse organocatalytique asymétrique d'un dérivé d'ACC via une double alkylation d'un dérivé de glycine.....	64
Schéma 69. Utilisation d'un précurseur de carbène de type α -nitroester pour la synthèse catalytique asymétrique de dérivés d'ACC <i>trans</i> (travaux de Ryan Wurz et Benoît Moreau).....	65
Schéma 70. Séquence synthétique envisagée pour la synthèse catalytique asymétrique de dérivés d'ACC <i>cis</i> par l'utilisation de composés α -nitro diazocarbonylés.....	77
Schéma 71. Méthode développée par Ryan Wurz pour la synthèse de composés α -nitro diazocarbonylés.....	77
Schéma 72. Synthèse du composé diazoïque 3 à partir de l'acide 4-méthoxybenzoïque ...	78
Schéma 73. Optimisation détaillée de la structure du catalyseur de Rh(II) chiral.....	84
Schéma 74. Étendue des alcènes tolérés comme substrats dans la réaction de cyclopropanation.....	87

Schéma 75. Synthèse de 4 sur plus grande échelle et accès au produit énantio pur	88
Schéma 76. Réaction de Baeyer-Villiger pour l'obtention de l'ester 19 énantio pur.....	90
Schéma 77. Réduction de dérivés cyclopropaniques α -nitroesters racémiques utilisant du Zn^0 (Travaux de Ryan Wurz).....	90
Schéma 78. Réduction par le Zn^0 du composé énantio pur 19 en amino-ester 20	91
Schéma 79. Mécanisme proposé de l'épimérisation des centres chiraux observée lors de la réduction de nitrocyclopropanes	92
Schéma 80. Tests évaluant la stabilité du substrat 19 (a) et du produit 20 (b) vis-à-vis la racémisation dans les conditions réactionnelles.....	93
Schéma 81. Comparaison du zinc et de l'indium comme réducteurs d'une α -nitroamide deutérée	94
Schéma 82. Comparaison des méthodes au zinc et à l'indium pour la réduction de différents dérivés nitrocyclopropaniques énantioenrichis.....	95
Schéma 83. Synthèse du dérivé d'ACC énantioenrichi <i>N</i> -Boc- ∇^Z Phe (27) à partir de l'amino-ester 20	96
Schéma 84. Comparaison de la diastéréosélectivité obtenue avec des carbènes de type α -amido diazoacétates acycliques (a) et cycliques (b) (travaux de David Marcoux)	101
Schéma 85. Diastéréosélectivité obtenue en fonction de la nature du groupement <i>trans</i> -directeur (travaux de David Marcoux).....	104
Schéma 86. Effet du changement de la chaîne latérale (<i>t</i> -Bu) des ligands de $Rh_2(S$ -TCPTTL) ₄ sur la stéréosélectivité obtenue	109
Schéma 87. Effet de la richesse électronique du noyau aromatique sur l'énantiosélectivité obtenue	110
Schéma 88. Méthode de cyclopropanation racémique utilisant des composés α -cyano diazoétones (Travaux de Ryan Wurz).....	116
Schéma 89. Effet de la structure du catalyseur sur la stéréosélectivité obtenue avec le α -cyanocétone 40	120
Schéma 90. Étendue des alcènes pouvant être utilisés comme substrats dans la cyclopropanation énantiosélective optimisée avec le composé diazoïque 40	121

Schéma 91. Effet de la structure du catalyseur sur la stéréosélectivité obtenue avec le β -céto diazoester 41	123
Schéma 92. Étendue des alcènes pouvant être utilisés comme substrats dans la cyclopropanation énantiosélective optimisée avec le composé diazoïque 41 (Travaux effectués en collaboration avec le Dr. Cyril Nicolas)	126
Schéma 93. Synthèse de 43 et 44 sur plus grande échelle et accès aux produits énantio purs	127
Schéma 94. Réactions de réductions du groupement cyano du composé 61	132
Schéma 95. Dérivatisation de 68 pour déterminer la configuration absolue des α -cyanocétones	132
Schéma 96. Addition stéréospécifique d'indoline sur le β -cétoester 44	134
Schéma 97. Addition stéréospécifique d'un organocuprate sur le β -cétoester 44	134
Schéma 98. Formation d'une isoxazoline <i>N</i> -oxydée cyclique non-désirée lors de l'utilisation de 19 dans une cycloaddition formelle avec le benzaldéhyde.....	135
Schéma 99. Cycloaddition formelle stéréospécifique du β -cétoester 44 avec le benzaldéhyde.....	136
Schéma 100. Différentes réactions stéréosélectives procédant via un intermédiaire métal-carbène (ou nitrène) utilisant des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux	140
Schéma 101. Utilisation d'un catalyseur de rhodium(II) comme acide de Lewis chiral dans des réactions de cycloaddition énantiosélectives	141
Schéma 102. Différentes applications du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ en tant que catalyseur optimal	143
Schéma 103. Synthèse d'analogues conformationnellement figés du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TBSP})_4$	148
Schéma 104. Comparaison des catalyseurs chlorés et non-halogénés: effet de la nature de la chaîne latérale (R) sur la stéréoinduction.....	152
Schéma 105. La liaison halogène: (a) Angle de liaison optimal, modèle orbitalaire, et nature de R-X en fonction de la force de liaison. (b) Exemple du donneur de pont halogène CF_3I , illustrant le 'σ-hole'	160

Schéma 106. Expériences de NOESY hétéronucléaire ^1H - ^{13}C démontrant la différence de flexibilité entre les catalyseurs $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$	165
Schéma 107. Effet de l'addition de DMAP sur l'énantiosélectivité observée avec différents alcènes (l'excès énantiomère obtenu sans additif est indiqué entre parenthèses).....	174
Schéma 108. Concept d'induction de la chiralité par la présence de liaisons halogène ...	175
Schéma 109. Désactivation énantiosélective par l'ajout d'amines chirales utilisant le concept d'induction de la chiralité par la présence de liaisons halogène.....	176
Schéma 110. Tentatives de désactivation énantiosélective des tétracarboxylates de rhodium(II) achiraux par l'utilisation d'amines chirales et des catalyseurs 77 et 78	177
Schéma 111. Expérience démontrant la stabilité du produit racémique 4 envers une décomposition énantiosélective par Cd-OMe ou Qd-OMe.....	179
Schéma 112. Synthèse, résolution et diversité structurale des complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-phosphine <i>ortho</i> -métallée	182
Schéma 113. Utilisation des complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-phosphine <i>ortho</i> -métallée en catalyse	183
Schéma 114. Synthèse et applications en catalyse asymétrique des complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-imidazolinone.....	184
Schéma 115. Synthèse du métallopeptide de rhodium(II) ZF - $[\text{Rh}_2(\text{OAc})_2]$	185
Schéma 116. Utilisation de métallopeptides de rhodium(II) en catalyse asymétrique.....	186
Schéma 117. Méthode de synthèse des catalyseurs homoleptiques chiraux (a) et tentative d'application pour la formation d'analogues hétéroleptiques (b).....	189
Schéma 118. Synthèse et chromatographie des complexes $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{S-PTV})_{4-n}$..	191
Schéma 119. Synthèse des complexes hétéroleptiques carboxylate-phosphate $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{R-BNP})_{4-n}$	194
Schéma 120. Règles générales gérant la polarité des tétracarboxylates de rhodium(II): prédiction du succès de la séparation des complexes hétéroleptiques obtenus.....	195
Schéma 121. Augmentation du rendement du catalyseur hétéroleptique $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$ (94) via une séquence réactionnelle itérative.....	196

Schéma 122. Utilisations du catalyseur hétéroleptique $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_3(\text{TPA})$ pour l'amélioration de l'énantiosélectivité.....	206
Schéma 123. Accès envisagé aux dérivés d'acides 1-aminocyclopropanephosphoniques (ACP) via la cyclopropanation catalytique asymétrique de diazophosphonates di-accepteurs	209
Schéma 124. Utilisation d'analogues phosphonates du Oseltamivir et du Zanamivir pour augmenter l'activité inhibitrice du médicament.....	211
Schéma 125. Les dérivés cyclopropylphosphonates classés en fonction de leurs substituants	213
Schéma 126. Synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropylphosphonate via une réaction de MIRC utilisant un auxiliaire chiral.....	214
Schéma 127. Schéma général de la cyclopropanation stéréosélective d'alcènes utilisant des diazophosphonates	214
Schéma 128. Cyclopropanation énantiosélective de dialkyldiazophosphonates par catalyse avec des complexes de Cu(I) ou de Ru(II) (Travaux de Jean-Emmanuel Bouchard).....	215
Schéma 129. Cyclopropanation énantiosélective de α -aryl-diazophosphonates par catalyse avec des complexes de Rh(II)	216
Schéma 130. Cyclopropanation racémique de α -nitro-diazophosphonates pour la synthèse de dérivés d'ACP	217
Schéma 131. Identification d'un α -GEA-diazophosphonate adéquat en cyclopropanation par catalyse avec des complexes de rhodium(II) (Travaux de Philipp Gritsch)	220
Schéma 132. Optimisation de la structure du catalyseur.....	221
Schéma 133. Étendue des α -cyanocyclopropylphosphonates accessibles par la méthode racémique	225
Schéma 134. Optimisation de la structure du catalyseur (travaux de Philipp Gritsch).....	227
Schéma 135. Étendue des α -cyanocyclopropylphosphonates accessibles par la méthode énantiosélective.....	231
Schéma 136. Lien d'énantioinduction entre la nature du groupement <i>trans</i> -directeur et du catalyseur optimal	233

Schéma 137. Méthode de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant un α -cyano diazoester isostérique à 118 (Travaux de Dominic Fiset).....	233
Schéma 138. Utilités synthétiques envisagées des α -cyanocyclopropylphosphonates.....	234
Schéma 139. Réaction tandem de substitution nucléophile / oléfination de Wittig développée par Chung.....	235
Schéma 140. Substitutions hypothétiques de l'unité PMP cétone des composés diazoïques 3 , 40 et 41 par d'autres groupements <i>trans</i> -directeurs afin d'augmenter la versatilité synthétique des dérivés cyclopropaniques résultants.....	240
Schéma 141. Structures hypothétiques de catalyseurs de rhodium(II) chiraux analogues au $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ permettant de fixer sa conformation 'All-Up' via des liaisons covalentes entre les ligands.....	242
Schéma 142. Structure hypothétique d'un catalyseur de rhodium(II) chiral analogue au $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ permettant de vérifier la validité du mécanisme d'augmentation de l'énantioinduction par complexation du DMAP.....	243
Schéma 143. Préparation envisagée de catalyseurs hétéroleptiques de types carboxylate-amidate stériquement analogues au $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$	245

Liste des abréviations

$[\alpha]_D$	rotation optique; raie D du sodium
°C	degrés Celsius
A.L.	acide de Lewis
ACC	aminocyclopropanecarboxylique
ACP	aminocyclopropanephosphonique
aq.	aqueux
Bn	benzyle
Bu	butyle
cat.	catalyseur
Cbz	carboxybenzyle
Cd-OMe	cinchonidine-OMe
Cy	cyclohexyle
d	doublet
DCAA	dérivés cyclopropaniques d'acides aminés
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
dd	doublet de doublet
DFT	<i>density functional theory</i>
DIBAL	hydrure de diisobutylaluminium
Dist.	distillé
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1H)-pyrimidinone

DMSO	sulfoxyde de diméthyle
DOSP	<i>N</i> -(dodécylbenzènesulfonyl)proline
DPTI	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-Diphényl-1-trifluorométhylsulfonyl-imidazolidin-2-one
dt	doublet de triplets
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
E+	électrophile
ee	excès énantiomères
équiv.	équivalent
Et	éthyle
g	gramme
GEA	groupement électroattracteur
GED	groupement électrodonneur
GF	groupement fonctionnel
GN	groupement neutre
GP	groupement protecteur
<i>GP</i>	groupement partant
h	heure
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
HRMS	spectre de masse haute résolution
Hz	hertz
<i>i</i>	<i>iso</i>
i. e.	<i>id est</i>

IBAZ	<i>iso</i> -butyl 2-oxaazetidine-4-carboxylate
IR	infra rouge
<i>J</i>	constante de couplage
L	ligand
L*	ligand chiral
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MEAZ	methyl 2-oxaazetidine-4-carboxylate
<i>m</i>	méta
m	masse
<i>m</i> CPBA	acide méta-chloroperoxybenzoïque
Me	méthyle
mg	milligramme
MHz	mégahertz
min	minute
MIRC	<i>Michael-initiated ring closure</i>
mL	millilitre
mmol	millimole
mol%	pourcentage molaire
N	normalité de la solution
naphth	naphtyle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMI	<i>N</i> -méthylimidazole
Nos	4-nitrophenylsulfonyl

Ns	2-nitrophenylsulfonyl
Npht	phtalimide
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
Nu	nucléophile
<i>o</i>	<i>ortho</i>
oct	octanoate
<i>p</i>	<i>para</i>
PBS	<i>phosphate buffer solution</i>
Ph	phényle
Phe	phénylalanine
Piv	pivaloate
PMP	<i>para</i> -méthoxyphényle
PTAD	<i>N</i> -phtaloyladamantane
PTPA	<i>N</i> -phtaloylphénylalanine
PTTL	<i>N</i> -phtaloyl- <i>tert</i> -leucine
PTV	<i>N</i> -phtaloylvaline
ppm	partie par million
Pr	propyle
q	quadruplet
Qd-OMe	quinidine-OMe
qté	quantité

R	substituant quelconque
<i>R</i>	<i>Rectus</i>
rac.	racémique
r.d.	ratio diastéromérique
rdt	rendement
réf.	référence
R_f	rapport frontal
RMN	résonance magnétique nucléaire
<i>S</i>	<i>Sinister</i>
sat.	saturée
SFC	chromatographie en phase super critique
t	triplet
<i>t</i>	<i>tert</i>
T	température
t.a.	température ambiante
TBPTTL	<i>N</i> -tétrabromophtaloyl- <i>tert</i> -leucine
TBPTV	<i>N</i> -tétrabromophtaloylvaline
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
TBSP	1-[(4- <i>tert</i> -butylphenyl)-sulfonyl]-pyrrolidinecarboxylate
TCPTAD	<i>N</i> -tétrachlorophtaloyladamantane
TCPTPA	<i>N</i> -tétrachlorophtaloylphénylalanine
TCPTTL	<i>N</i> -tétrachlorophtaloyl- <i>tert</i> -leucine
TCPTV	<i>N</i> -tétrachlorophtaloylvaline

THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle
UV	ultra violet
vs	versus
<i>Z</i>	<i>zusammen</i>
δ	déplacement chimique
μ W	micro-ondes

À ma famille

Remerciements

Il me fait grand plaisir d'avoir enfin l'occasion de remercier ceux qui ont contribué de près ou de loin à cet ouvrage de diverses façons durant ces dernières années.

Tout d'abord, je dois remercier le Prof. Charette de m'avoir accepté dans son groupe de recherche, dans lequel j'ai eu la chance de recevoir presque toute ma formation. Depuis mon entrée dans le groupe en tant que stagiaire de première année au baccalauréat en 2004 jusqu'à la fin de mon doctorat en 2012, André a toujours su m'encourager dans mes recherches, que ce soit par ses précieux conseils durant les sous-groupes ou par les nombreuses occasions qu'il m'a donné de présenter mes résultats dans des congrès d'envergure. Une chose qui m'a toujours fasciné chez André est sa passion inébranlable pour la chimie organique ainsi que sa capacité à la transmettre à ces étudiants, pour qui il voue un respect exemplaire. Depuis très longtemps, j'ai senti que nous étions intéressés par les mêmes aspects de la chimie organique, ce qui a contribué à établir une connection primordiale à l'efficacité de cette recherche. À la fin de mon baccalauréat, deux passions distinctes m'habitaient: la synthèse stéréosélective de composés organiques et la chimie organométallique. Tel qu'il est possible de le constater dans cette thèse où ces deux aspects sont combinés, André m'a toujours laissé la liberté de pouvoir décider de la direction à prendre quant à mes projets, tout en étant à l'écoute en cas de problème. Durant toutes ces années, il a réellement été pour moi un mentor exceptionnel et un modèle à suivre en recherche académique.

Par la suite, je voudrais remercier le jury de cette thèse qui ont bien voulu l'évaluer et la lire en entier, soit Shawn K Collins, Hélène Lebel, et Frédéric-Georges Fontaine.

J'aimerais ensuite remercier Barbara Bessis, qui est réellement une personne dévouée et centrale à l'efficacité de notre groupe de recherche. Son expérience, son professionnalisme et sa gentillesse m'ont souvent sauvé de situations délicates, et sa bonne

humeur quotidienne a toujours contribué à égayer mon séjour dans le groupe. Barbara est sans aucun doute l'adjointe administrative la plus efficace que j'ai rencontré.

Je tiens aussi à remercier tout le personnel de l'Université de Montréal pour avoir contribué à cette recherche, plus particulièrement les employés du laboratoire de diffraction des rayons-X, le personnel du RMN et de l'atelier mécanique, qui travaillent tous très forts pour améliorer nos conditions de recherche. En particulier, il me fait plaisir de remercier Francine Bélanger-Gariépy pour son travail et son dévouement dans la résolution de toutes mes structures rayon-X. Sans sa passion et sa persévérance, la direction de ce projet aurait pu être totalement différente, et ma recherche aurait certainement été moins passionnante.

Après toutes ces années passées dans ce groupe de recherche, il faut bien sûr que je remercie tous mes collègues pour leur dévouement et leur esprit d'équipe. En effet, à mes premières années au baccalauréat, j'ai eu la chance d'avoir comme superviseur Marie-Christine Lacasse et Alexandre Côté, à qui je suis infiniment reconnaissant pour leurs nombreux conseils. Je tiens à remercier particulièrement les Dr. Sébastien Goudreau, James Mousseau, David Marcoux et Guillaume Barbe, qui ont toujours cru en mes recherches et en mes capacités, et ont su me donner de sages conseils sous différents aspects. De plus, je voudrais remercier tous mes collègues actuels, et plus précisément Guillaume Pelletier, Dominic Fiset, Éric Lévesque et William Bechara, avec qui il est agréable de travailler et de discuter de chimie. J'aimerais aussi éprouver ma gratitude aux correcteurs de cette thèse, soit Guillaume, Dominic, Marie-Noëlle et Éric.

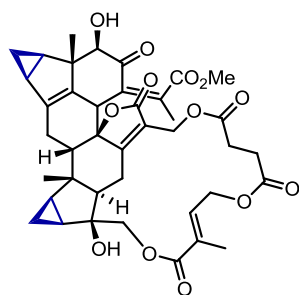
Je voudrais également remercier ma famille, ma sœur aînée Isabelle et sa fille Viviane, ainsi que mes deux parents pour leur appui qui n'a jamais cessé depuis le début de mes études, malgré que la chimie organique leur semble toujours un peu exotique. Pour finir j'aimerais remercier Caroline pour son appui constant et sa compassion vis-à-vis les embûches rencontrées durant nos doctorats. La présence de Caroline rendra mon départ à Berkeley certainement plus agréable, étant une des rares personnes pouvant réellement me comprendre.

Chapitre 1 Introduction

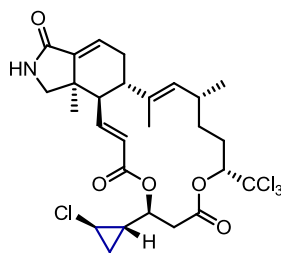
1.1 Utilité des dérivés cyclopropaniques

Les dérivés cyclopropaniques sont des unités fréquemment retrouvées dans des composés naturels ou synthétiques utiles trouvant leurs applications dans différents domaines de la chimie, notamment dans des produits à incidence pharmacologique ou en chimie des matériaux (**Figure 1**).

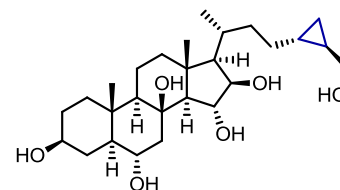
a) Produits naturels bioactifs



shizukaol B
Anti-HIV-1

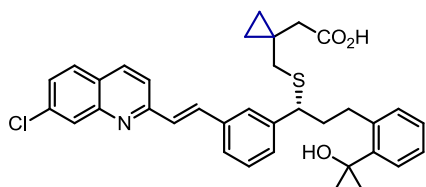


muironolide A
Antifongique

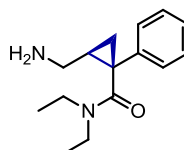


phrygiasterol
Bloqueur de canaux calciques

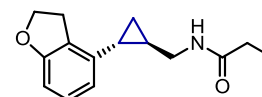
b) Médicaments synthétiques



Montelukast (Singular)
Traitement de l'asthme
(Merck)



Milnacipran
Antidépresseur
(Pierre Fabre SA)



Tasimelteon
Traitement de l'insomnie
(BMS)

c) Chimie des matériaux

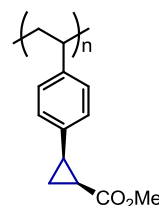
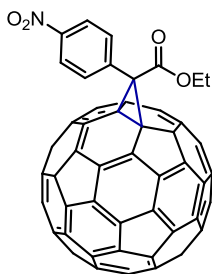


Figure 1. Exemples récents de dérivés cyclopropaniques utilisés dans différentes sphères de la chimie^{1,2,3,4,5,6,7,8}

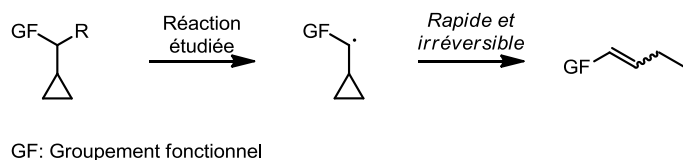
Les propriétés particulières de ces carbocycles à trois atomes tendus continuent de fasciner les chimistes, tant par leur stabilité inattendue que par leur réactivité unique amenée par cette tension de cycle. Cette tension est en partie attribuable au fait que les angles du cycle se doivent d'être à 60° plutôt que $109,3^\circ$ (tension de *Baeyer*). De plus, les substituants du cycle sont fixés dans une conformation éclipsée, le cyclopropane ne possédant qu'une configuration possible (tension de *Pitzer*). Comme plusieurs systèmes cycliques, ils permettent de rigidifier la conformation de molécules linéaires et sont parfois utilisés comme mimes d'alcènes. D'ailleurs, il est connu que les atomes de carbone d'un dérivé cyclopropanique possèdent un caractère *s* accru comparativement aux autres carbocycles saturés, avec une hybridation se rapprochant de celle d'une oléfine (sp^2). Des études RMN ont démontré que malgré l'absence d'électrons π , l'unité cyclopropane exerce un effet anisotropique notable sur son environnement, comme le ferait un système insaturé.⁹

En chimie médicinale, les dérivés cyclopropaniques servent comme des isostères d'alcènes, tout en possédant une plus grande stabilité métabolique et étant légèrement plus hydrophobes que ces derniers. Il est à noter qu'ils peuvent également servir d'isostères de groupements *gem*-diméthyl ou *gem*-difluoro. L'introduction d'une unité cyclopropane dans un médicament peut permettre de rigidifier sa conformation bioactive, pouvant mener à une augmentation significative de sa puissance.¹⁰ Cette utilité est particulièrement fréquente en chimie peptidique, où l'unité cyclopropane peut servir à rigidifier la structure secondaire active d'un peptide bioactif.¹¹

De plus, les dérivés cyclopropaniques sont parfois employés en chimie organique de synthèse afin d'acquérir des évidences expérimentales sur le mécanisme d'une réaction donnée, pour sonder s'il s'agit d'un chemin réactionnel ionique ou radicalaire. En effet, lorsqu'un radical est généré sur un atome directement lié au cyclopropane, son ouverture générant un alcène est habituellement rapide et irréversible dû à la tension de cycle relâchée. En plaçant le groupement fonctionnel à transformer à cette position et en effectuant la réaction étudiée, la quantité de produit d'ouverture obtenu reflètera alors la

vitesse relative d'un chemin réactionnel radicalaire (**Schéma 1**). Dans ce contexte, l'unité cyclopropane est appelée «horloge radicalaire».^{12,13}

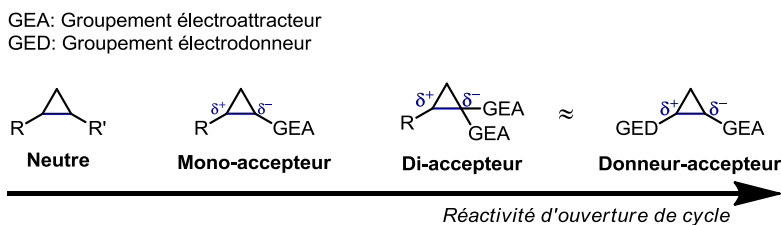
Schéma 1. L'unité cyclopropane en tant qu'«horloge radicalaire»



1.2 Classification des dérivés cyclopropaniques

Les substituants situés directement sur le cyclopropane influencent sa réactivité de manière importante, affectant par la même occasion la nature de ses applications en tant que substrat. Pour cette raison, les dérivés cyclopropaniques sont divisés en différentes classes, dont les cyclopropanes neutres, mono-accepteurs, di-accepteurs, et donneurs-accepteurs (**Schéma 2**).

Schéma 2. Les dérivés cyclopropaniques classés en fonction de leurs substituants



Leurs réactivités respectives vis-à-vis l'ouverture du cycle par des méthodes non-radicalaires sont directement reliées à l'ampleur de la polarisation des liens, qui va dans l'ordre illustré au **Schéma 2**. Dans cette notation, il est à noter que les groupements électroattracteurs (GEA) et électrodonneurs (GED) peuvent aussi être des groupes aptes à accepter ou donner de la densité électronique au système cyclopropanique, tel que des alcènes pauvres ou riches en électrons, respectivement. De façon générale, il existe relativement peu de méthodes douces pour l'ouverture des cyclopropanes neutres et mono-accepteurs, et leur utilité en tant qu'intermédiaires synthétiques vers la formation d'un produit d'ouverture demeure donc limitée.¹⁴ Ils seront plus souvent utilisés en synthèse en

tant que précurseurs de cyclopropanes di-accepteurs ou donneurs-accepteurs, ou bien lorsque l'unité cyclopropane doit se retrouver intacte dans le produit final désiré. Les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs¹⁵ et donneurs-accepteurs¹⁶ sont couramment utilisés en synthèse comme intermédiaires synthétiques, due à leur propension marquée face à l'ouverture de cycle. Il est à noter que ces deux classes de dérivés sont parfois traitées comme une seule et même catégorie, dû à leur réactivité similaire dans ce type de réaction.

1.3 Les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs

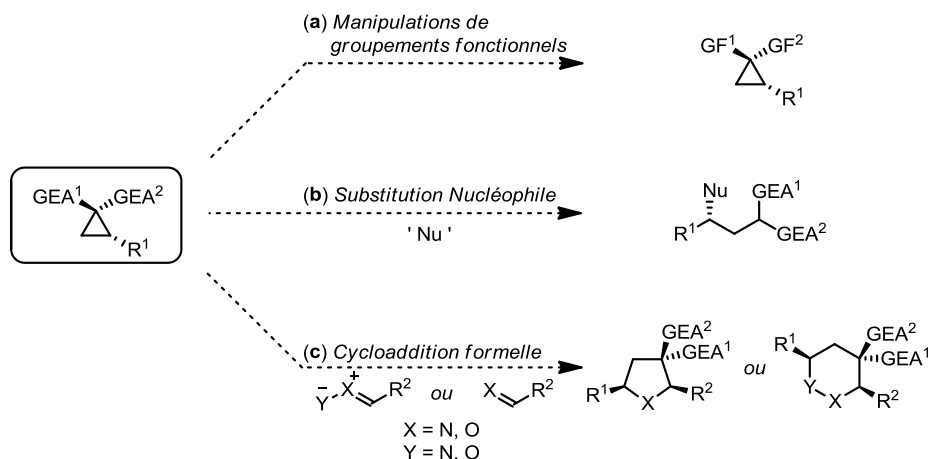
Malgré la stabilité inattendue de l'unité cyclopropane, les dérivés cyclopropaniques ont la capacité de réagir dans des transformations impliquant l'ouverture du cycle à trois atomes, de par la tension de cycle relâchée dans une telle réaction. Cette dualité réactionnelle est particulièrement importante dans le cas des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs et représente toujours un défi considérable lors du développement de nouvelles méthodes synthétiques pour leur formation. Tel que vu dans la section **1.2**, les cyclopropanes di-accepteurs sont très réactifs dans les transformations d'ouverture de cycle, de par leur électrophilie inhérente, les rendants d'autant plus utiles en tant qu'intermédiaires synthétiques. Par la même occasion, cette réactivité particulière diminue leur stabilité par rapport aux dérivés neutres ou mono-accepteurs (voir **Schéma 2**). En effet, l'utilité d'un dérivé cyclopropanique di-accepteur donné se traduit souvent dans un juste équilibre entre ces deux propriétés, où ce dérivé devra être assez stable pour être isolé et conservé dans des conditions expérimentales conventionnelles, mais assez réactif pour être utilisé comme intermédiaire synthétique dans des conditions douces.

1.3.1 Utilités en synthèse stéréosélective de molécules complexes

L'unité cyclopropane di-accepteur est rarement retrouvée tel quel dans des composés naturels bioactifs ou des médicaments. L'utilité principale de ces dérivés en chimie organique de synthèse réside donc dans leur versatilité en tant qu'intermédiaires synthétiques, permettant leur usage comme substrats pour la synthèse de produits plus

complexes. Cette divergence réactionnelle peut être séparée en trois grandes classes de transformations, soit **(a)** des manipulations de groupements fonctionnels, **(b)** les réactions de substitution nucléophile, et **(c)** les cycloadditions formelles (**Schéma 3**). Dans les conditions appropriées permettant une réaction stéréospécifique, l'information stéréogénique du cyclopropane de départ peut être transmise au produit, justifiant le développement de méthodes stéréosélectives pour leur formation. Pour chacune de ces classes de réactions, quelques exemples efficaces de la littérature seront résumés dans les prochaines sous-sections.

Schéma 3. Différentes utilités synthétiques générales des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs

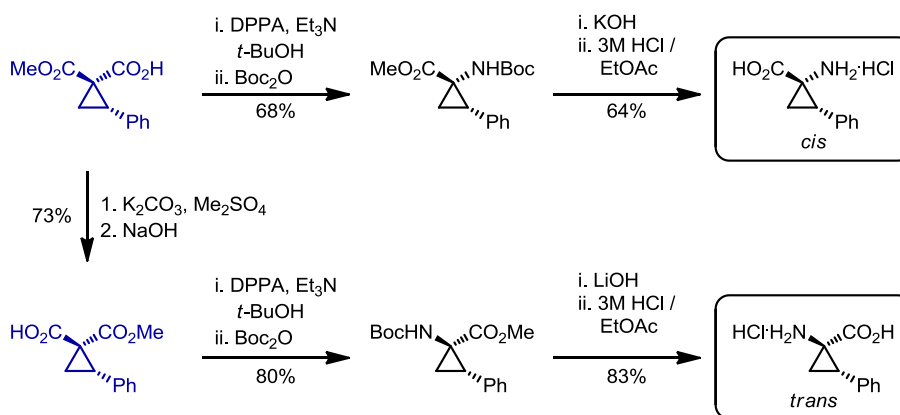


1.3.1.1 Manipulations de groupements fonctionnels

Les deux groupements électroattracteurs géminaux présents sur les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs peuvent servir de leviers de fonctionalisation pour la synthèse d'autres dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués. En effet, ces groupements électroattracteurs sont habituellement par la même occasion des fonctionnalités communes tel qu'un dérivé carbonyle/carboxylé, un nitro, un cyano, un phosphonate, une sulfone (etc.), pour lesquels d'innombrables méthodes d'interconversion en d'autres groupements fonctionnels existent. Un exemple d'une telle approche publié par le professeur Davies est illustré au **Schéma 4**.¹⁷ À partir du même dérivé cyclopropanique di-accepteur

énantioenrichi de type acide-ester, les deux diastéréoisomères du dérivé d'acide α -aminé correspondant peuvent être synthétisés par une simple séquence de réarrangement de Curtius suivi d'une déprotection. Tel qu'il sera traité au chapitre 2, ces acides aminés ont un intérêt particulier en chimie médicinale.

Schéma 4. Synthèse de dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques énantioenrichis à partir d'un cyclopropane di-accepteur¹⁷

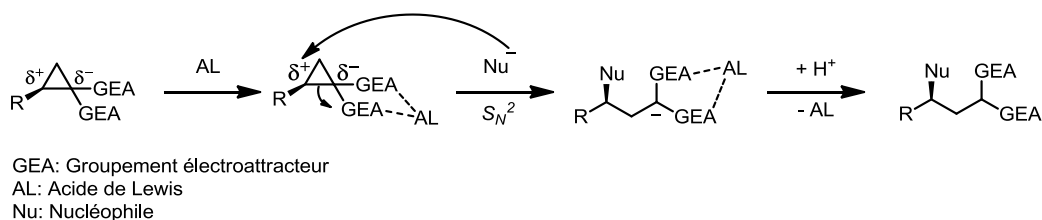


1.3.1.2 Réactions de substitution nucléophile

Les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs sont également nommés « cyclopropanes électrophiles », dû au fait qu'ils peuvent réagir dans des réactions de substitution nucléophile.^{15a} Cette réactivité accrue par rapport aux autres dérivés cyclopropaniques est dû à la forte polarisation d'un lien du cyclopropane, facilitant son ouverture par des voies ioniques tel que lors d'une réaction de type S_N² (**Schéma 5**). Une activation supplémentaire par un acide de Lewis (pouvant être le contre-ion du nucléophile) est souvent employée afin de faciliter la réaction. Le produit obtenu dans cette transformation est formellement le résultat d'une addition 1,5 sur le système α,β -insaturé di-accepteur correspondant (réaction de Michael homologue).¹⁸ Afin d'obtenir la stéréospécificité requise pour le transfert de l'information stéréogénique du substrat énantioenrichi vers le produit d'ouverture, l'acide de Lewis utilisé ainsi que les autres conditions réactionnelles doivent être optimisées pour obtenir un chemin mécanistique de type S_N² plutôt que S_N¹. En effet, si par exemple l'acide de Lewis utilisé est trop fort ou si

le solvant employé est apte à stabiliser les carbocations, une réaction compétitive de type S_N1 pourra avoir lieu, abaissant l'excès énantiomère du produit formé par rapport au substrat. Le nucléophile attaquant peut être un hétéronucléophile tel une amine, un alcool, un thiol, ou un nucléophile carboné tel qu'un malonate ou un cuprate.

Schéma 5. Mécanisme général de la réaction de substitution nucléophile sur des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs



Bien que plusieurs exemples de ce type de réactions sont rapportés dans la littérature,^{15a} il n'y a que quelques méthodes stéréospécifiques existantes pour ce type de réaction sur des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs. En 2008, Olga Lifchits, une étudiante dans notre groupe de recherche, a démontré qu'il était possible d'effectuer cette réaction avec conservation totale de l'information stéréogénique du cyclopropane di-accepteur de départ de type α -nitroester, soit avec des anilines en conditions faiblement acides (**a**), ou des phénols en conditions basiques en chauffant (**b**) (**Schéma 6**).¹⁹ Dans chacun des cas, ces méthodes ont été utilisées dans notre groupe pour la synthèse de composés bioactifs.

L'addition de nucléophiles carbonés de manière stéréospécifique sur les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs est habituellement effectuée en utilisant des réactifs de type organocuprates. Des exemples efficaces de cette réaction dans un contexte de synthèse totale sont illustrés au **Schéma 7**.²⁰ Dans la situation (**a**), le groupe du professeur Corey utilise un diarylcuprate pour l'ouverture stéréospécifique d'un ester cyclopropanedicarboxylique énantiorenrichi dans le cadre de la synthèse énantiosélective de la (+)-Sertraline (Zoloft[®]), un antidépresseur de la classe des SSRI développé par Pfizer. Dans la situation (**b**), un méthylcuprate est ajouté à un dérivé cyclopropanique de type α -

amido méthylacétate, dans le cadre de la synthèse formelle de la (+)-Erogorgiaene (travaux de doctorat de David Marcoux).

Schéma 6. Substitution nucléophile stéréospécifique d'anilines et de phénols sur des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs¹⁹

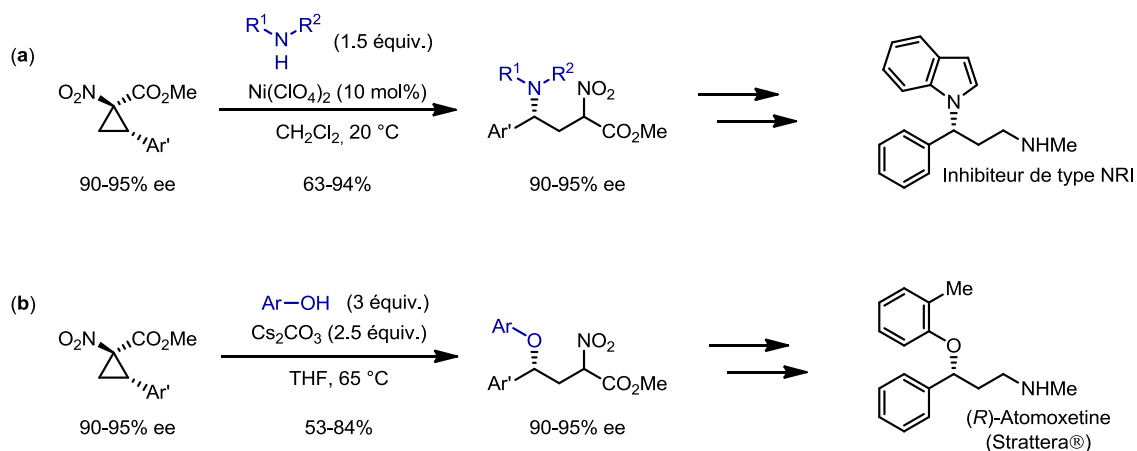
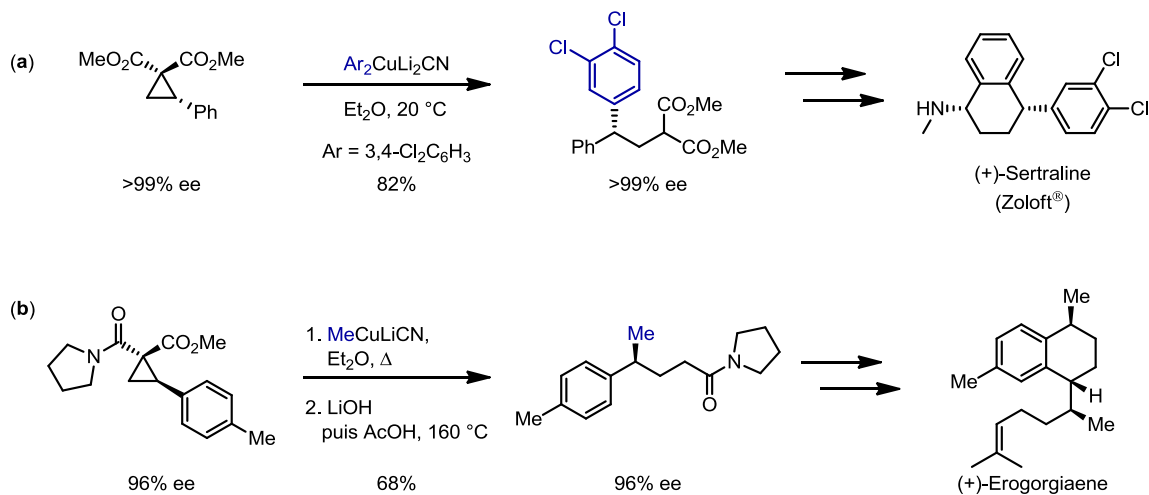


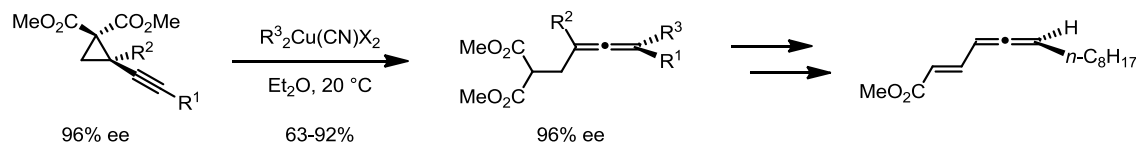
Schéma 7. Substitution nucléophile stéréospécifique d'organocuprates sur des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs²⁰



Lorsque le dérivé cyclopropanique di-accepteur utilisé comme électrophile est substitué par un groupement tel qu'un alcyne ou un alcène, l'addition d'organocuprates peut mener à une réaction de type $S_N^{2'}$, plutôt que S_N^2 (addition 1,7). L'addition d'hétéronucléophiles plutôt que des cuprates sur ce genre de dérivé mène habituellement à une addition 1,5 de façon prédominante.^{15a} L'addition 1,7, étant également

stéréospécifique, peut permettre de conserver l'excès énantiomère du dérivé cyclopropanique de départ si un nouveau centre chiral est créé durant la réaction. Un exemple efficace de ce type de méthode est l'addition d'organocuprates sur des esters cyclopropanedicarboxyliques substitués par des groupements alcynyles, développés dans notre groupe par Pascal Cérat (M.Sc.) et Sébastien Goudreau (Ph.D.) (**Schéma 8**).^{21,22} Dans ce cas, les produits obtenus sont des allènes chiraux sous forme énatioenrichie. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse formelle du produit naturel (*R, E*)-(-)-tétradéca-2,4,5-triénoate de méthyle.

Schéma 8. Substitution nucléophile stéréospécifique d'organocuprates sur des dérivés alcynylcyclopropanes pour la synthèse d'allènes énatioenrichis (addition 1,7)^{21,22}



Bien que quelques exemples de substitution nucléophile sur des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs utilisant des nucléophiles tels que des thiols ou des malonates ont été rapportés,^{15a} aucune de ces méthodes ne permet la substitution de type S_N² qui nous intéresse dans un contexte de synthèse stéréosélective.

1.3.1.3 Cycloadditions formelles

Les applications synthétiques les plus importantes des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs sont probablement les cycloadditions formelles, où la polarisation d'un des liens du cyclopropane est utilisée pour la formation d'hétérocycles saturés à 5 ou 6 atomes par réaction avec un dipolarophile.^{15b,15c} Le terme « formelle » fait référence à la distinction mécanistique majeure de cette réaction par rapport à une cycloaddition. En effet, une cycloaddition à proprement dit est une réaction péricyclique ayant lieu habituellement entre deux systèmes π, où tous les liens sont formés et brisés de manière concertée et où le mouvement des électrons est continu à l'état de transition cyclique. Cependant, le mécanisme d'une cycloaddition formelle avec un dérivé cyclopropanique di-accepteur n'est

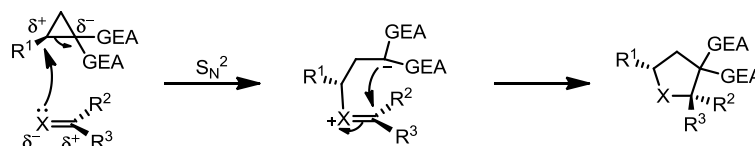
habituellement pas concerté. Ceci est partiellement dû au fait que le cyclopropane, bien qu'étant un mime d'alcène, est un cycle saturé et donc ne possède pas les orbitales antiliantes π^* requises pour permettre une réaction de cycloaddition concertée avec le dipolarophile (**Schéma 9a**). L'ouverture du cyclopropane doit donc se faire par réaction avec une des orbitales σ^*_{C-C} du cycle (cas **b**), dont la géométrie tridimensionnelle est inadéquate pour permettre une formation concertée des liens. Un intermédiaire zwitterionique est alors formé par substitution nucléophile du dipolarophile sur le cyclopropane, puis une fermeture de cycle peut par la suite avoir lieu pour former l'hétérocycle correspondant à 5 ou 6 atomes. Il est à noter qu'une activation par un acide de Lewis est souvent employée afin de favoriser l'attaque initiale du nucléophile.

Schéma 9. Mécanismes concerté et non-concerté d'une cycloaddition sur un dérivé cyclopropanique di-accepteur

(a) Cycloaddition [3+2] : mécanisme concerté



(b) Cycloaddition [3+2] formelle: mécanisme non-concerté

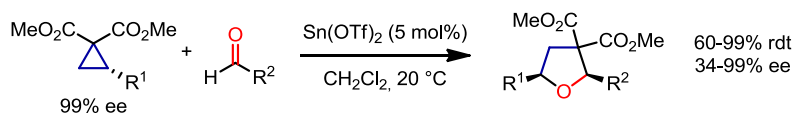


X = O, NR
GEA: Groupement électroattracteur

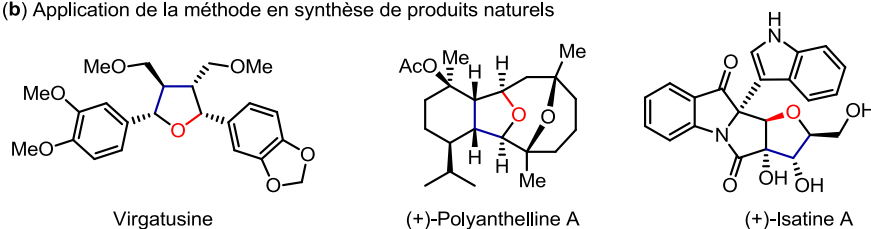
Le groupe du professeur Johnson se spécialise dans ce type de cycloaddition formelle en utilisant des aldéhydes comme dipolarophiles, menant à la formation de dérivés tétrahydrofuranes (**Schéma 10**).^{15c,23} Les conditions réactionnelles ont été optimisées pour que l'excès énantiomère du substrat soit transmis au produit, ce dernier possédant un centre chiral de plus (**a**). Tel qu'illustré au **Schéma 10b**, cette méthode a été employée comme étape clé dans des synthèses totales de molécules complexes.²⁴

Schéma 10. Cycloaddition formelle [3+2] stéréospécifique de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs avec des aldéhydes^{23,24}

(a) Méthode de cycloaddition formelle [3+2] utilisant des aldéhydes comme dipolarophiles

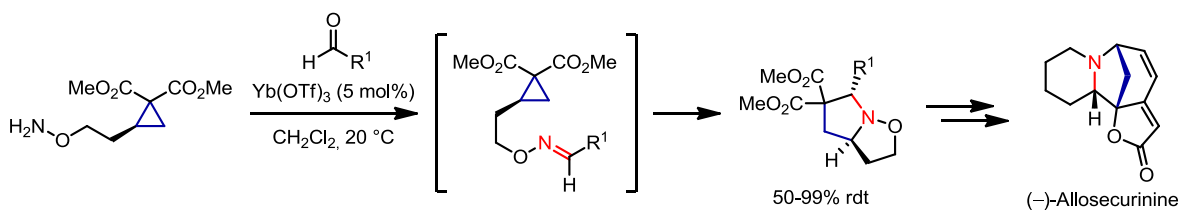


(b) Application de la méthode en synthèse de produits naturels



Une réaction analogue utilisant des imines aromatiques comme dipolarophiles a été développée par le groupe du professeur Kerr, menant à la formation de dérivés pyrrolidines en bons rendements.^{25,26,22a} L'imine peut être remplacée par un éther d'oxime formé *in situ* et réagir de façon intramoléculaire, menant à la formation d'hétérocycles saturés énantioenrichis du type [3.3.0] (**Schéma 11**).²⁷

Schéma 11. Cycloaddition formelle [3+2] stéréospécifique de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs avec des éthers d'oximes²⁷

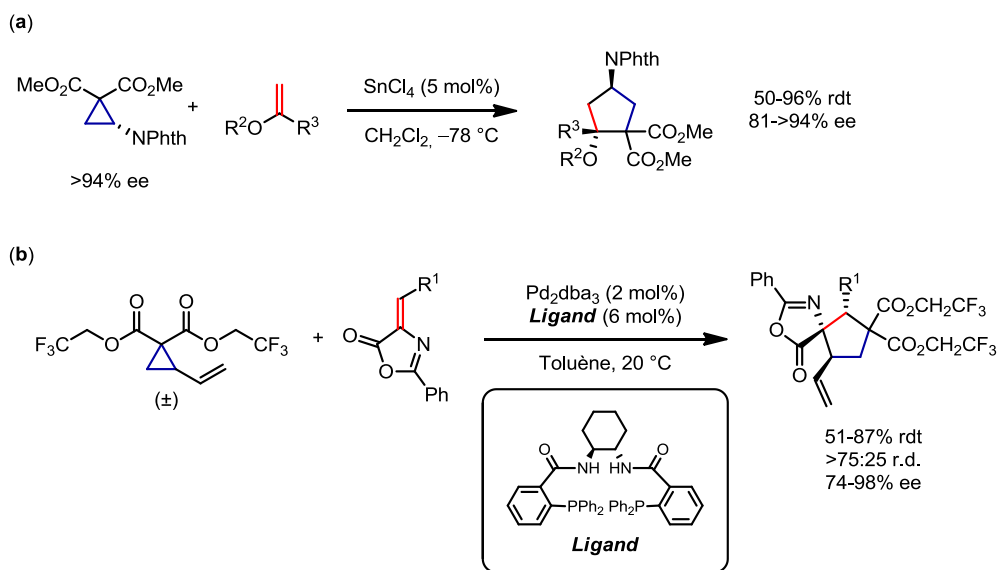


Par la suite, le groupe Johnson a développé une méthode catalytique asymétrique dans laquelle les tétrahydrofuranes ou les pyrrolidines énantioenrichis correspondants peuvent être obtenus à partir de dérivés cyclopropaniques racémiques, en utilisant un acide de Lewis chiral.²⁸ Une des raisons qui les a poussés à développer ce type de méthode est le manque d'accessibilité directe au cyclopropane de départ sous forme énantioenrichie. Ceci démontre bien l'importance et l'applicabilité de notre recherche visant à développer de

nouvelles méthodes pour la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs.

La réaction analogue utilisant des éthers d'énols comme dipolarophiles peut aussi être effectuée de manière efficace, menant à la formation de cyclopentanes chiraux polysubstitués (**Schéma 12a**).²⁹ Une variante de cette réaction utilise la catalyse avec un complexe de palladium avec des dérivés vinylcyclopropanes racémiques ainsi que des accepteurs de Michael pour la formation stéréosélectives des dérivés cyclopentaniques correspondants (**Schéma 12b**).^{22a30} Il est intéressant de noter que la plupart des réactions de cycloaddition formelle [3+2] discutées dans cette section sont maintenant aussi possibles avec des époxydes et des aziridines di-accepteurs plutôt que des dérivés cyclopropaniques, tel que démontré très récemment par le groupe du professeur Zhang.³¹

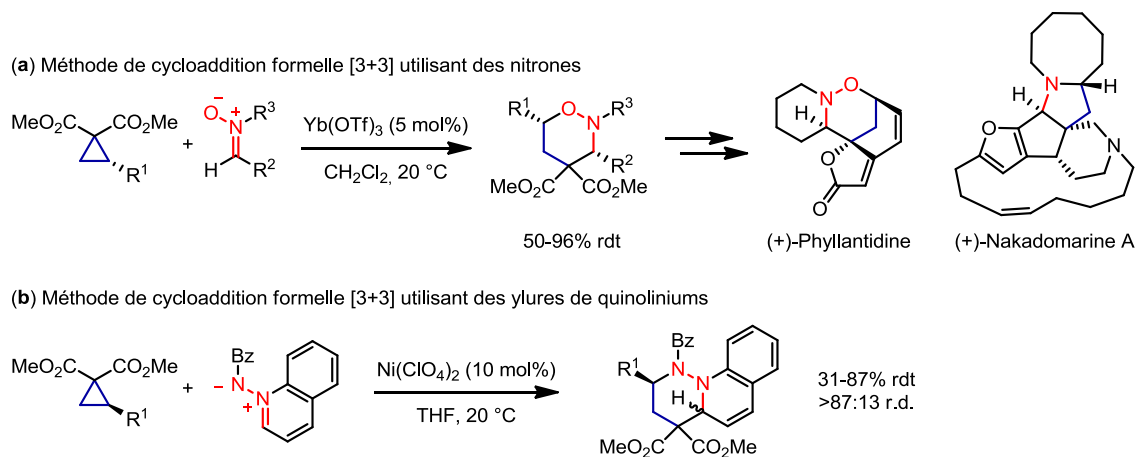
Schéma 12. Cycloaddition formelle [3+2] de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs avec des éthers d'énols (**a**) et des accepteurs de Michael (**b**)^{22a,29,30}



Le groupe du professeur Kerr a démontré qu'il était possible d'utiliser des nitrones dans ce type de réaction, résultant en une cycloaddition formelle [3+3] (**Schéma 13a**).^{32,33} Cette méthodologie a été utilisée dans la synthèse totale de la (+)-phyllantidine et de la (+)-nakadomarine A.³⁴ La réaction est également possible avec des ylures de quinoliniums,

formant les hétérocycles correspondants dans de bons rendements (**Schéma 13b**).³⁵ Dans la plupart des cas, il a été démontré que la transformation est totalement stéréospécifique, et donc l'excès énantiomère du substrat est transmis à l'hétérocycle produit.

Schéma 13. Cycloaddition formelle [3+3] stéréospécifique de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs avec des nitrones (a) ou des ylures de quinoliniums (b)^{32,34,35}



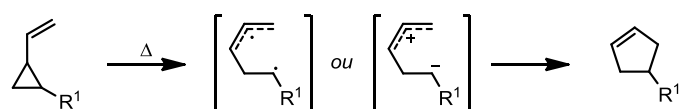
1.3.1.4 Autres applications des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs

Une autre transformation d'intérêt utilisant des dérivés cyclopropaniques comme substrats est le réarrangement de vinylcyclopropane-cyclopentène. Lorsque le cyclopropane est substitué par un groupement alcényle et qu'il est soumis à des températures élevées ou dans des conditions d'irradiation photochimique, il peut se produire une réaction intramoléculaire d'expansion du cycle pour former un dérivé cyclopenténique (**Schéma 14a**).^{14c} Bien que le cyclopentène résultant de ce réarrangement est formellement le produit d'une migration 1,3 d'alkyle sur un système allylique, cette réaction passe par la formation d'un intermédiaire ouvert, et n'est donc pas péricyclique. Cet intermédiaire est habituellement du type diradicalaire ou zwitterionique, dépendamment des substituants du dérivé cyclopropanique de départ. Cette propriété mécanistique intrinsèque à ce réarrangement prévient souvent son utilisation en synthèse stéréosélective, puisque le produit obtenu sera nécessairement racémique. Néanmoins, cette réaction peut tout de même avoir lieu de manière diastéréosélective si d'autres centres chiraux prédéfinis sont

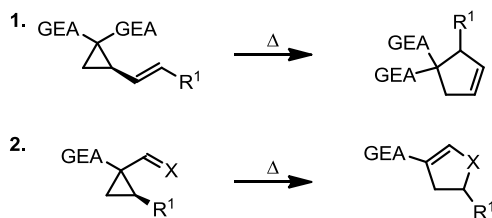
présents sur le substrat.³⁶ Lorsque ce dernier est un dérivé cyclopropanique di-accepteur, deux possibilités sont envisageables pour ce type de réaction (**Schéma 14 b1 et b2**). Le cas **b1** est très rarement retrouvé dans la littérature, probablement dû au fait que les groupements électroattracteurs (GEA) utilisés sont souvent des groupements carboxyliques aussi capables d’agir comme groupements «alcényles» dans cette réaction selon la méthode **b2**, qui est visiblement favorisée.³⁷ Cette dernière est en fait une variation du réarrangement du type vinylcyclopropane-cyclopentène, où le groupement alcényle est remplacé par un carbonyle, un thiocarbonyle, ou une imine, formant des hétérocycles à 5 atomes suite au réarrangement.³⁸ Dans ce cas, l’intermédiaire est de type zwitterionique et la réaction est souvent initiée par un acide ou un électrophile.

Schéma 14. Réarrangement de type vinylcyclopropane-cyclopentène

(a) Réarrangement de type vinylcyclopropane-cyclopentène classique



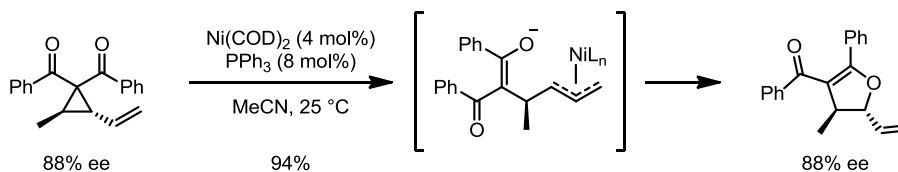
(b) Réarrangements de type vinylcyclopropane-cyclopentène d'un dérivé di-accepteur



X = O, S, NR
GEA: Groupement électroattracteur

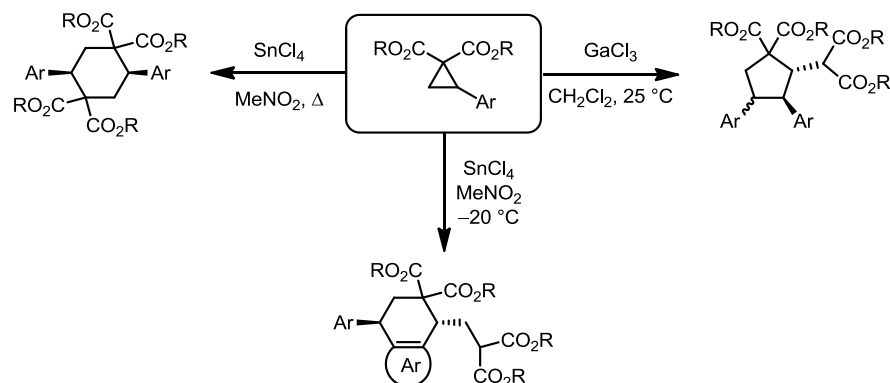
Le groupe du professeur Johnson a démontré qu’un catalyseur de nickel(0) pouvait être utilisé pour cette réaction (**Schéma 15**).³⁹ Malgré le fait que l’intermédiaire formé est apparenté au type zwitterionique, la présence d’un autre centre chiral sur le dérivé cyclopropanique de départ permet une réaction efficace et diastéréosélective, et conservant l’excès énantiomère du substrat. Il est à noter que l’intermédiaire ouvert formé dans ce type de réaction peut également réagir avec des électrophiles tels que des aldéhydes plutôt que d’effectuer ce réarrangement.⁴⁰

Schéma 15. Réarrangement de type vinylcyclopropane-dihydrofurane catalysé au nickel(0)³⁹



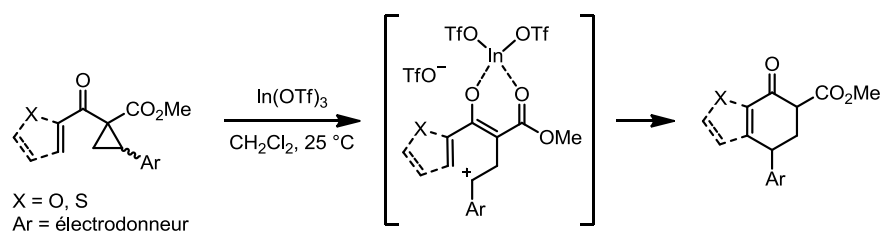
Par l'action d'acides de Lewis tels que SnCl_4 ou GaCl_3 , les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs peuvent dimériser pour produire des carbocycles à 5 ou 6 atomes (**Schéma 16**).⁴¹ Un mélange des trois dimères illustrés ci-dessous est habituellement obtenu, et la nature du produit majeur dépend fortement des substituants du cycle aromatique et des conditions réactionnelles. Malgré l'utilité synthétique notable de cette réaction, son mécanisme implique la recombinaison d'espèces zwitterionique achirales, voulant dire que l'utilisation d'un substrat énantiométrique devrait produire un carbocycle racémique, ce qui n'est pas très intéressant d'un point de vue de synthèse stéréosélective.

Schéma 16. Réactions de dimérisation de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs⁴¹



Si un des groupes électroattracteurs sur le cyclopropane est une cétone portant un aromatique riche en électrons ou un groupement alcényle, le carbocation préalablement formé par l'action d'un acide de Lewis peut être trappé lors d'une réaction intramoléculaire de type homo-Nazarov, produisant des cyclohexanes substitués (**Schéma 17**).⁴² Encore une fois, la formation d'un carbocation intermédiaire rend inutile l'utilisation de cette réaction avec un dérivé cyclopropane di-accepteur énantiométrique.

Schéma 17. Réaction de homo-Nazarov des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs⁴²



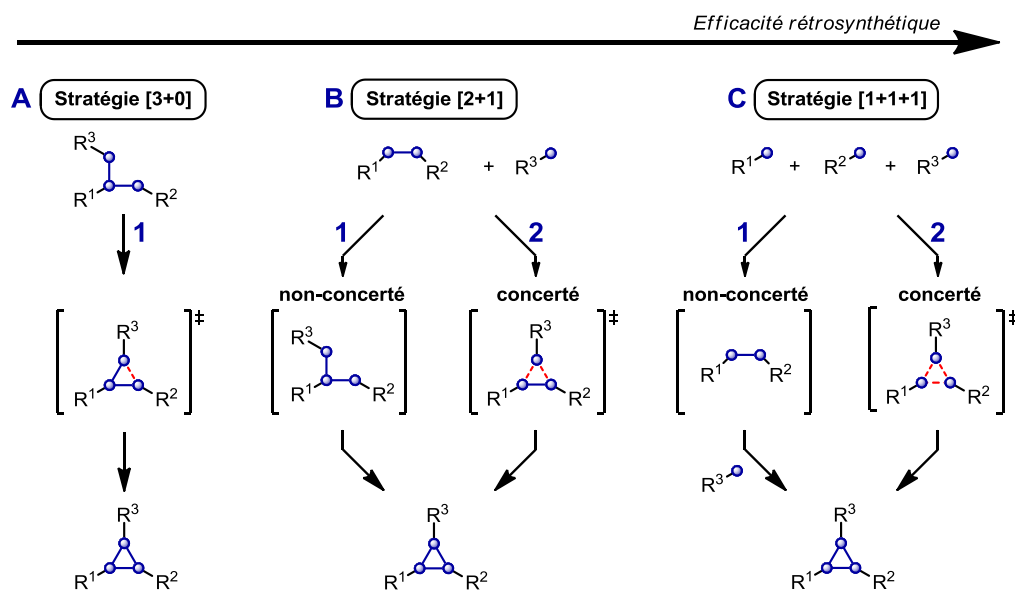
1.4 Synthèse de dérivés cyclopropaniques

1.4.1 Stratégies synthétiques

De nombreuses méthodes ont été développées au cours des années pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques de toute sorte.⁴³ L'efficacité rétrosynthétique de la stratégie employée pour la formation d'un cycle tel qu'un cyclopropane se traduit entre autre par sa convergence. En d'autres termes, plus il y a de liens C-C du cyclopropane formés durant la transformation, plus celle-ci sera rétrosynthétiquement efficace. De plus, la formation de plusieurs liaisons de manière simultanée dans le mécanisme, plutôt que successive, est avantageuse, cette stéréospécificité permettant alors la conservation de l'information stéréogénique des substrats. Selon ces critères, la stratégie conceptuellement idéale serait de type [1+1+1], où les trois atomes du cycle viendraient de trois substrats différents, et où tous les liens C-C seraient formés simultanément (cas **C-2**, **Schéma 18**). Cependant, le coût entropique requis pour qu'une telle réaction trimoléculaire ait lieu est très élevé, rendant son développement quasi-impossible. Malgré le fait qu'il serait imaginable d'obtenir une telle situation si un métal de transition était capable de réunir les trois partenaires dans un même complexe, aucune réaction n'existe de nos jours pour la formation de cyclopropanes par cette stratégie. La version non-concertée de la stratégie [1+1+1] (cas **C-1**, **Schéma 18**), dont il n'existe que très peu d'exemples,⁴⁴ consiste en la formation préalable d'un des liens C-C avant la fermeture du cycle par réaction avec le troisième substrat, dans un seul pot. Bien que la stratégie [1+1+1] soit rétrosynthétiquement la plus efficace, très peu de succès a été obtenu au cours des années en employant cette voie. La stratégie de loin la plus

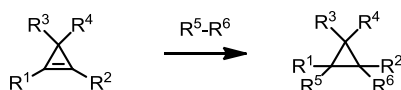
utilisée est du type [2+1], où deux des liens C-C sont formés dans la même transformation, de manière concertée ou non (cas **B-1** et **B-2**), et sera discutée en détails au cours de cette thèse et dans les prochaines sections. La troisième stratégie du type [3+0] (cas **A**), consistant en une simple réaction intramoléculaire de fermeture de cycle, est assez couramment retrouvée dans la littérature et peut être parfois avantageuse, malgré son manque d'efficacité rétrosynthétique.⁴⁵

Schéma 18. Analyse de l'efficacité rétrosynthétique des stratégies de cyclopropanation



Il est à noter que les unités cyclopropanes sont également accessibles via la fonctionnalisation de dérivés cyclopropéniques, une méthode qui n'entre dans aucune des trois stratégies mentionnées ci-haut (**Schéma 19**). Malgré le désavantage rétrosynthétique de cette méthode, où aucun des liens C-C du cyclopropane n'est formé, son utilisation est parfois essentielle afin d'accéder à des dérivés très substitués difficiles à synthétiser autrement.^{14b,46}

Schéma 19. Schéma général de la réaction de fonctionnalisation de dérivés cyclopropéniques^{14b,46}



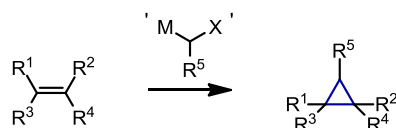
1.4.2 Cyclopropanation stéréosélective intermoléculaire

Malgré le fait qu'un nombre impressionnant de méthodes ont été développées au cours des années pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques diverse sous forme racémique, la mise au point de nouvelles réactions stéréosélectives pour leur formation sous forme énanti enrichie demeure un défi considérable.⁴⁷ En effet, un nombre important de dérivés potentiellement utiles restent toujours inaccessibles aux chimistes, dû au manque de méthodologies énantiosélectives disponibles. Comme les récepteurs de notre corps sont eux-mêmes chiraux, les deux énantiomères d'un même médicament ou autre produit bioactif, bien qu'étant des images miroirs, pourront avoir des effets différents sur l'organisme du patient; il importe donc d'élaborer des méthodes permettant de former sélectivement un seul de ces énantiomères. Il est souvent possible de synthétiser le mélange racémique du produit et de séparer les énantiomères par chromatographie sur phase stationnaire chirale, mais cette pratique reste très coûteuse, et le rendement global de la synthèse est automatiquement diminué de moitié si l'autre énantiomère n'est pas désiré. La stratégie synthétique principale ayant connu du succès en cyclopropanation stéréosélective utilise des alcènes substitués comme substrats et est du type [2+1] (cas **B-1** et **B-2**, **Schéma 18**), subdivisée en trois grandes classes de réactions, soit : **(a)** via un intermédiaire halométhylmétal; **(b)** via un intermédiaire métal-carbène par décomposition de composés diazoïques; **(c)** via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle, aussi appelée MIRC (*Michael-Initiated Ring Closure*) (**Schéma 20**). Le groupe de recherche du professeur André Charette se spécialise, entre autres, dans le développement de telles méthodes de synthèse stéréosélective de différents dérivés cyclopropaniques, principalement via les réactions de type **(a)** et **(b)**. Les méthodes **(a)** et **(b)** procèdent habituellement via un mécanisme de formation du cyclopropane concerté (cas **B-2**, **Schéma 18**), par réaction de l'alcène avec une espèce de type carbénoïde. Dans la méthode **(c)**, un intermédiaire ouvert est d'abord formé suite à l'addition 1,4 du nucléophile, puis le cyclopropane est formé par une fermeture de cycle subséquente (cas **B-1**, **Schéma 18**). Tel que discuté plus tôt, une telle stratégie non-concertée est légèrement moins avantageuse,

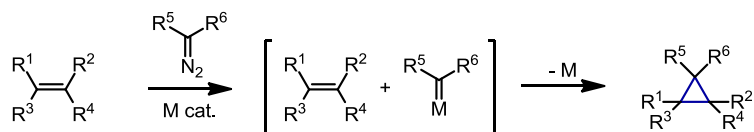
puisque la stéréochimie initiale de l'alcène ne sera pas nécessairement conservée dans le produit final, une rotation des liens étant possible dans l'intermédiaire ouvert initialement formé.

Schéma 20. Principales méthodes utilisées pour la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques⁴⁷

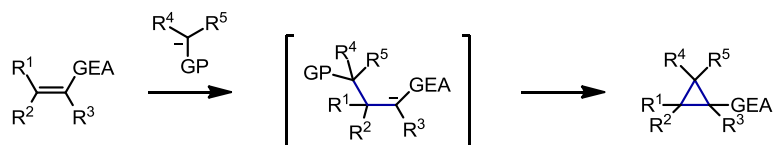
(a) Via un intermédiaire halométhylmétal



(b) Via un intermédiaire métal-carbène par décomposition de composés diazoïques



(c) Via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC)



GEA: Groupe électro attracteur
GP: Groupe partant

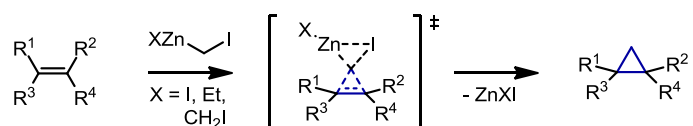
Cette thèse porte sur la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs. Dans les prochaines sous-sections, un survol des approches stéréosélectives les plus efficaces pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques de toute sorte sera d'abord effectué, puis seront individuellement évaluées et comparées plus spécifiquement pour la synthèse de cyclopropanes di-accepteurs.

1.4.2.1 Cyclopropanation stéréosélective d'alcènes via un intermédiaire halométhylmétal (méthode a, Schéma 20, réactions de Simmons-Smith)

1.4.2.1.1 Généralités sur les réactions de Simmons-Smith stéréosélectives

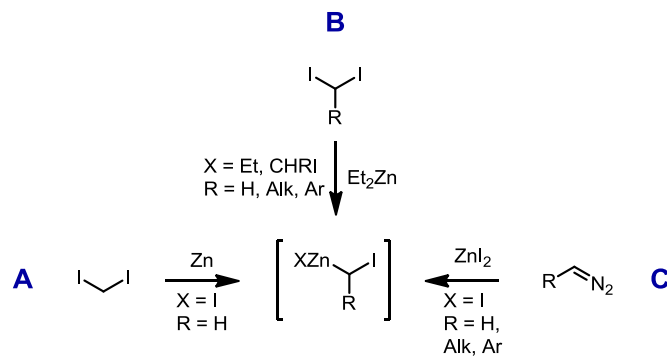
La méthode (a), impliquant la préformation d'un intermédiaire halométhylmétal, est dominée par les réactions de Simmons-Smith. Dans cette transformation, un carbénoïde de zinc, préformé en quantité stoechiométrique, réagit avec un alcène via un état de transition de type papillon pour former un dérivé cyclopropanique et un sel d'halogénure de zinc (Schéma 21).^{47,48} Il est à noter que d'autres métaux peuvent être utilisés dans ce type de réaction, tels que Sm, Al, Cu, Cd, Hg et In, mais la grande majorité des exemples efficaces de la littérature utilise du zinc (Zn).⁴⁹

Schéma 21. Réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith⁴⁸



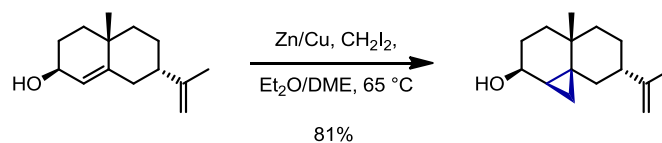
Dans cette réaction, le carbénoïde de zinc utilisé est électrophile et réagit donc plus rapidement avec des alcènes riches en électrons. On le préforme habituellement soit par addition oxydante de Zn^0 dans le lien C-I d'un diiodoalcane (A), par échange d'un groupement alkyle entre un réactif organozincique (R_2Zn) et un diiodoalcane (B), ou par l'insertion formelle d'un diazoalcane dans un lien Zn-I (C), tel qu'illustré au Schéma 22.

Schéma 22. Principales méthodes de formation des carbénoïdes de zinc utilisés dans les réactions de Simmons-Smith



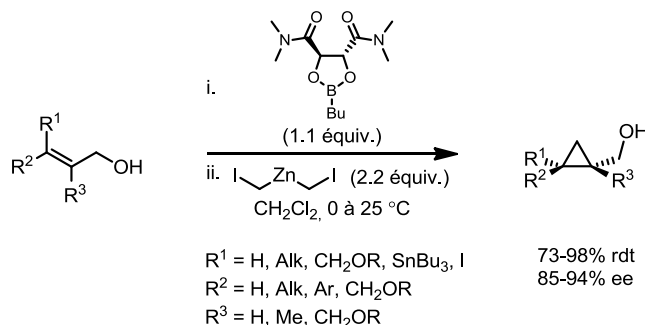
La génération du carbénoïde de zinc par la méthode **B** est reconnue comme étant la méthode la plus efficace et générale, surtout pour les réactions de cyclopropanation énantiosélectives.^{48,50} La réaction de Simmons-Smith peut être accélérée par la présence d'un groupement proximal basique tel un alcool ou un éther, permettant d'atteindre une certaine chimiosélectivité. En effet, l'alcoolate formé par la déprotonation initiale de l'alcool se liera à l'atome de Zn du carbénoïde et pourra alors diriger la réaction vers l'alcène le plus près (s'il est accessible), rendant la formation du cyclopropane 'intramoléculaire'. De plus, s'il s'agit d'un alcool secondaire chiral énantioenrichi, son information stéréogénique pourra être transmise dans le cyclopropane formé grâce à un contrôle conformationnel, donnant lieu à une réaction diastéréosélective.⁵¹ L'exemple illustré au **Schéma 23**, où le cyclopropane est formé sélectivement sur la face la plus encombrée de l'alcool allylique, illustre bien ces deux points.⁵²

Schéma 23. Exemple de la chimiosélectivité et diastéréosélectivité obtenue par l'usage d'un groupement proximal basique⁵²



D'ailleurs, ce groupement proximal basique est souvent nécessaire à l'atteinte d'excès énantiomères élevés dans les différentes versions asymétriques de cette réaction, c'est-à-dire en utilisant un substrat achiral.⁵³ Dans ce type de méthode, un alcool en position allylique est souvent utilisé pour créer une liaison avec l'entité chirale (souvent un acide de Lewis portant un ligand chiral) qui pourra transmettre son information stéréogénique au substrat pour l'obtention d'un produit énantioenrichi. Notre groupe de recherche a développé une des méthodes de choix pour la cyclopropanation énantiosélective d'alcools allyliques via des réactions de Simmons-Smith, en utilisant un ligand de type dioxaborolane comme acide de Lewis chiral afin d'induire l'excès énantiomère dans le dérivé cyclopropanique obtenu (**Schéma 24**).⁵⁴

Schéma 24. Cyclopropanation de Simmons-Smith énantiosélective utilisant un ligand dioxaborolane chiral⁵⁴



Dans cette réaction, l'alcoolate préalablement formé va se lier à l'atome de bore du ligand dioxaborolane chiral, puis au carbénoïde de zinc ajouté, menant à une discrimination efficace des deux faces d'attaque possibles de l'alcène, pour l'obtention d'un excès énantiomère élevé. Il est à noter que le ligand chiral, dérivé de l'acide tartrique, doit être ajouté en quantité stoechiométrique pour une efficacité optimale. En effet, le fait que le carbénoïde de zinc chiral effectif dans cette réaction soit moins électrophile qu'en l'absence du ligand dioxaborolane empêche la possibilité d'une version catalytique asymétrique. Malgré le fait que plusieurs réactions de Simmons-Smith catalytiques énantiosélectives efficaces ont été développées par la suite,⁵⁵ cette méthode demeure la plus couramment utilisée dans l'industrie et en synthèse de produits naturels contenant des unités cyclopropyle méthanol énantioenrichies.⁵⁶ Au cours des années, l'étendue des produits accessibles par cette méthode a considérablement été agrandie par l'utilisation de carbénoïdes substitués, soit par des groupements alkyles,⁵⁷ aryles,⁵⁸ iodo,⁵⁹ ou par un atome de zinc,⁶⁰ menant à la formation de cyclopropanes 1,2,3-trisubstitués énantioenrichis.

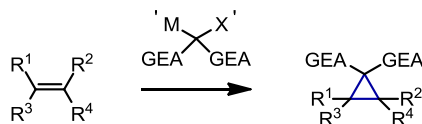
Les réactions de cyclopropanation d'alcènes via un intermédiaire halométhylmétal tel que la réaction de Simmons-Smith (méthode (a), **Schéma 20**) donnent un accès direct à des dérivés cyclopropaniques de type 'neutre' énantioenrichis, tandis que les méthodes (b) et (c) résumées dans les sections suivantes permettent d'obtenir directement des unités cyclopropanes mono-accepteurs, di-accepteurs et donneurs-accepteurs (c.f. **Schéma 2**).

1.4.2.1.2 Synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs par des réactions de Simmons-Smith

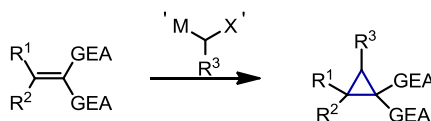
Bien que la réaction de Simmons-Smith soit une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques, elle ne convient habituellement pas pour accéder directement aux dérivés di-accepteurs. En effet, les deux possibilités rétrosynthétiques envisageables, illustrées au **Schéma 25**, comportent des problèmes majeurs de réactivité.

Schéma 25. Possibilités rétrosynthétiques envisageables pour l'accès direct aux dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via une réaction de Simmons-Smith

(a) Via un carbénoïde di-accepteur et un alcène neutre



(b) Via un carbénoïde neutre et un alcène di-accepteur

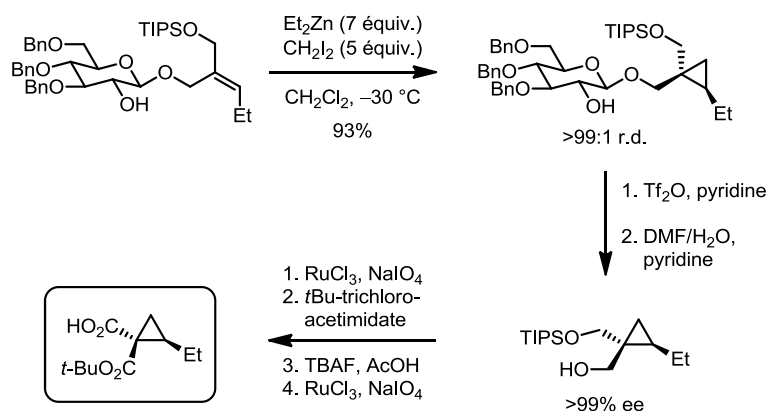


Dans le cas **(a)**, un carbénoïde métallique portant deux groupements électroattracteurs réagit avec un alcène neutre pour former un dérivé cyclopropanique di-accepteur. Bien que ce type de carbénoïde soit connu pour la formation de cyclopropanes par réaction avec des alcènes,⁶¹ cette transformation procède via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC, traitée à la section 1.4.2.3), et ne fait donc pas partie des réactions de Simmons-Smith. Dans le cas **(b)**, un carbénoïde métallique réagit avec un alcène di-accepteur pour former le dérivé cyclopropanique correspondant. Cependant, ce type de transformation n'existe pas dans la littérature, dû au manque de réactivité du système. En effet, le carbénoïde utilisé dans une réaction de Simmons-Smith est électrophile et réagit donc seulement avec des oléfines riches en électrons, ce qui n'est pas le cas d'un alcène di-accepteur. Afin d'effectuer cette réaction, il faudra donc avoir recours à un carbénoïde nucléophile plutôt qu'électrophile, ce qui est possible par

l'utilisation de catalyseurs de Pd et de composés diazoïques neutres tel que CH_2N_2 .^{47a} Cette réaction est cependant classifiée avec les cyclopropanations via un intermédiaire métal-carbène (Section 1.4.2.2), et n'est donc pas une réaction de type Simmons-Smith.

De manière alternative, la réaction de Simmons-Smith peut donner un accès indirect aux dérivés cyclopropaniques di-accepteurs, par la modification des substituants du cycle suite à la réaction de cyclopropanation. Un exemple efficace d'une telle stratégie est illustré au **Schéma 26**.⁶² Dans ce cas, un auxiliaire chiral dérivé du glucose est utilisé pour la réaction de Simmons-Smith, puis clivé pour former un 1,3-diol protégé. Suite à quelques transformations élémentaires d'oxydation et de déprotection, un cyclopropane di-accepteur de type acide-ester est obtenu sous forme énantiopure.

Schéma 26. Synthèse énantiosélective indirecte d'un dérivé cyclopropanique di-accepteur utilisant la réaction de Simmons-Smith⁶²

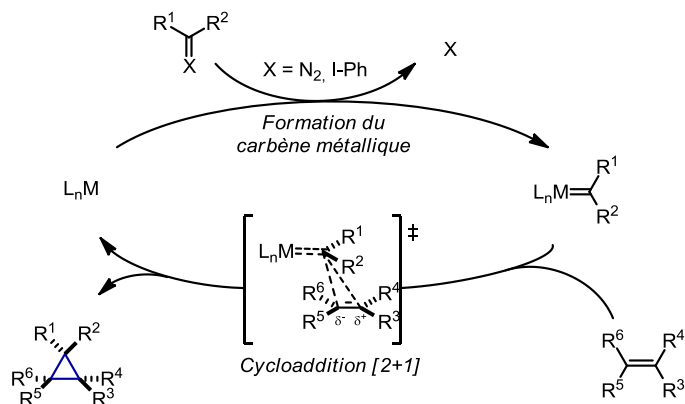


1.4.2.2 Cyclopropanation stéréosélective d'alcènes via un intermédiaire métal-carbène par décomposition de composés diazoïques (méthode b, Schéma 20)

La cyclopropanation catalytique asymétrique d'alcènes via un intermédiaire métal-carbène est devenue une des méthodes les plus efficaces pour la génération de dérivés cyclopropaniques énantiorenrichis très fonctionnalisés.^{47,63} Le substrat précurseur de carbène est habituellement un composé diazoïque ou un ylore d'iodonium qui réagira avec le catalyseur métallique chiral pour former une espèce métal-carbène très réactive. Cette

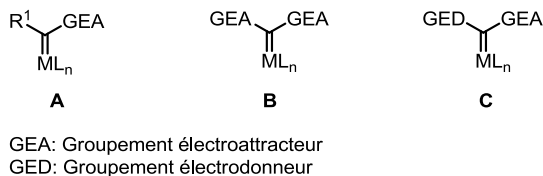
espèce pourra alors réagir avec un alcène présent dans le milieu dans une cycloaddition de type [2+1], formant directement le cyclopropane et régénérant le catalyseur (**Schéma 27**).

Schéma 27. Mécanisme général de cyclopropanation via un intermédiaire métal-carbène



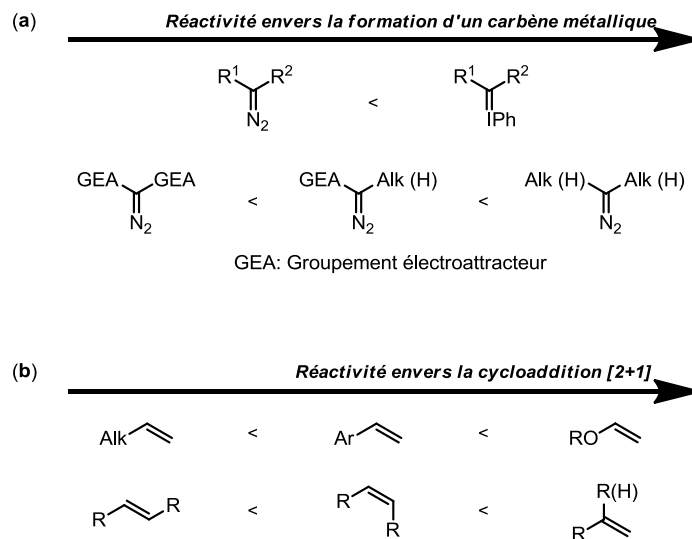
Les métaux de transition les plus couramment utilisés dans ce type de réaction sont le rhodium(II), le cuivre(I/II), le ruthénium(II), l'iridium(III), et le cobalt(II). En utilisant un environnement chiral approprié autour du métal, il sera possible de discriminer les deux faces d'attaques de l'intermédiaire métal-carbène et de contrôler l'approche de l'alcène, pour obtenir le dérivé cyclopropanique correspondant sous forme énantiomérique. Afin d'obtenir la réactivité désirée, il est souvent nécessaire qu'au moins un groupement électroattracteur soit directement lié au composé diazoïque. La nature des substituants sur ce dernier a une énorme influence sur la réactivité de l'intermédiaire métal-carbène formé, et donc souvent, sur la stéréosélectivité de la réaction. Pour cette raison, les intermédiaires formés provenant du composé diazoïque sont subdivisés en trois classes: les carbènes portant un seul groupement électroattracteur (**A**), deux groupements électroattracteurs (**B**) et un groupement électrodonneur (stabilisateur) et un groupement électroattracteur (**C**) (**Schéma 28**).^{47d}

Schéma 28. Différents types d'intermédiaires métal-carbène utilisés en cyclopropanation énantiosélective^{47d}



Dans ce type de réaction, la croyance générale veut que l'étape où les centres chiraux sont formés, la cycloaddition [2+1] entre l'intermédiaire métal-carbène et l'alcène, procède via un état de transition relativement tôt et de manière concertée, mais asynchrone. De plus, une différence stérique considérable entre les deux substituants du composé diazoïque sera souvent nécessaire afin d'obtenir de bons ratios diastéréomériques du cyclopropane résultant. Il est à noter que l'étape limitante de la vitesse dans cette transformation est la formation du carbène métallique. Les composés diazoïques les plus nucléophiles réagiront plus rapidement dans cette étape du mécanisme, et seront donc considérés comme plus actifs de façon globale dans ce type de réaction (**Schéma 29a**). Typiquement, les alcènes nucléophiles (riches en électrons) sont les plus réactifs dans cette transformation, le carbène intermédiaire étant de type Fischer (électrophile). Les substrats typiques dans ces réactions sont des dérivés de styrène, mais les groupements alkyles et alcényles sur la double liaison peuvent être également tolérés. Aussi, la réactivité du système catalytique est souvent très sensible à l'encombrement stérique de l'alcène servant de substrat, et les alcènes terminaux s'avèreront donc plus réactifs que les alcènes internes disubstitués *cis*, qui seront plus réactifs que les alcènes *trans* ou trisubstitués (**Schéma 29b**).

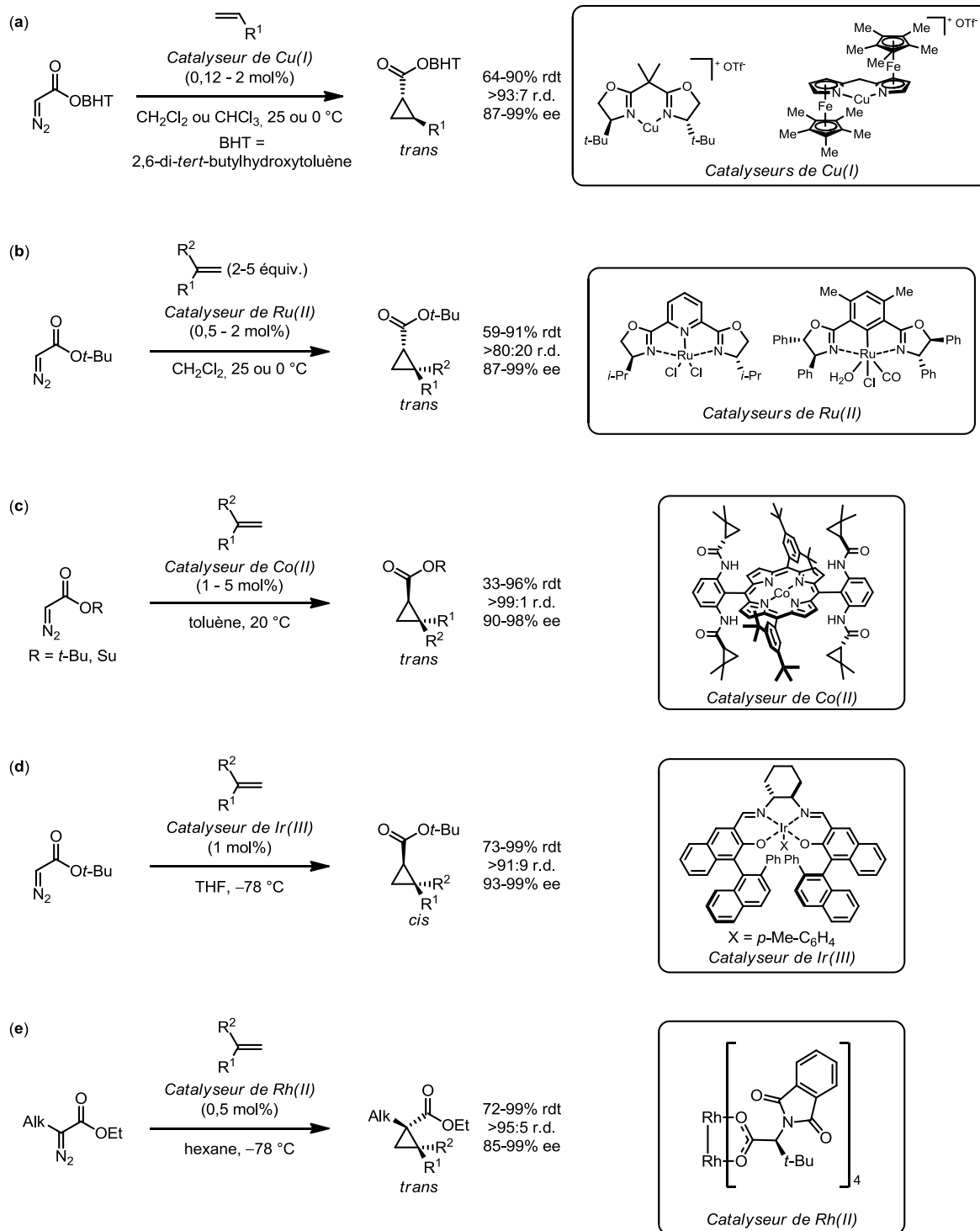
Schéma 29. Tendence réactionnelle des substrats dans les cyclopropanations d'alcènes via un intermédiaire métal-carbène



1.4.2.2.1 Cyclopropanation stéréosélective d'alcènes via un intermédiaire métal-carbène portant un seul groupement électroattracteur (A)

Les précurseurs de carbènes portant un seul groupement électroattracteur (**A**, **Schéma 28**) les plus communs sont les diazoesters, menant à des esters cyclopropane-carboxyliques énantiométriques après réaction avec l'alcène ajouté. Depuis que la première réaction de cyclopropanation asymétrique utilisant des α -diazoesters a été développée en 1966,⁶⁴ une quantité importante de méthodes efficaces est apparue dans la littérature. Si le diastéréoisomère *trans* de ces composés est désiré, les méthodes de choix utilisent des catalyseurs de Cu(I) chiraux de symétrie C_2 (**Schéma 30a**),⁶⁵ des catalyseurs de Ru(II) portant des ligands chiraux tridentates (**Schéma 30b**),⁶⁶ ou un catalyseur de Co(II) lié à une porphyrine chirale (**Schéma 30c**).⁶⁷ Les dérivés cyclopropaniques *cis* énantiométriques correspondants peuvent être efficacement obtenus en utilisant un catalyseur d'iridium(III) chiral (**Schéma 30d**).⁶⁸ Lorsque le α -diazoester est substitué par un groupement alkyle à la position α , la méthode énantiosélective optimale utilise un catalyseur de Rh(II) chiral portant des ligands de type acide aminé *N*-phtaloyle (**Schéma 30e**).⁶⁹

Schéma 30. Réactions de cyclopropanation d'alcènes énantiosélectives utilisant des α -diazooesters^{65,66,67,68,69}

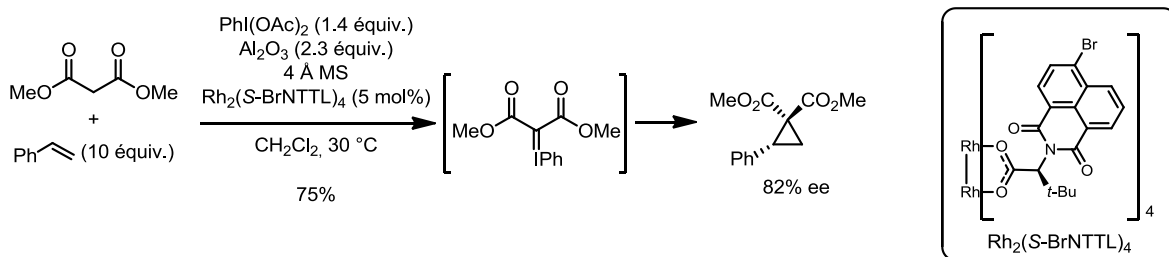


La plupart de ces méthodes ont été développées au cours des vingt dernières années, démontrant l'importance actuelle de ce champ de recherche en chimie organique de synthèse. De façon analogue, ces mêmes catalyseurs ont été utilisés pour la cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant d'autres composés diazoïques mono-accepteurs, tel que des α -diazométhylphosphonates,⁷⁰ des ester α -diazométhylsulfonates⁷¹, des diazosulfones,⁷² et le trifluorométhyl-diazométhane.⁷³

1.4.2.2.2 Cyclopropanation stéréosélective d'alcènes via un intermédiaire métal-carbène portant deux groupements électroattracteurs (**B**)

La cyclopropanation énantiosélective utilisant des précurseurs de carbènes portant deux groupements électroattracteurs (**B**, **Schéma 28**) est un domaine de recherche beaucoup plus jeune, ces transformations ayant été longtemps redoutées en chimie stéréosélective.⁷⁴ La première réaction de ce type pour laquelle de bonnes énantiosélectivités (>80% ee) ont été obtenues a été développée en 2004 par le groupe de Paul Müller et utilisait l'ylure d'iodonium d'un dérivé malonate comme précurseur de carbène et un catalyseur de Rh(II) chiral (**Schéma 31**).^{75,76}

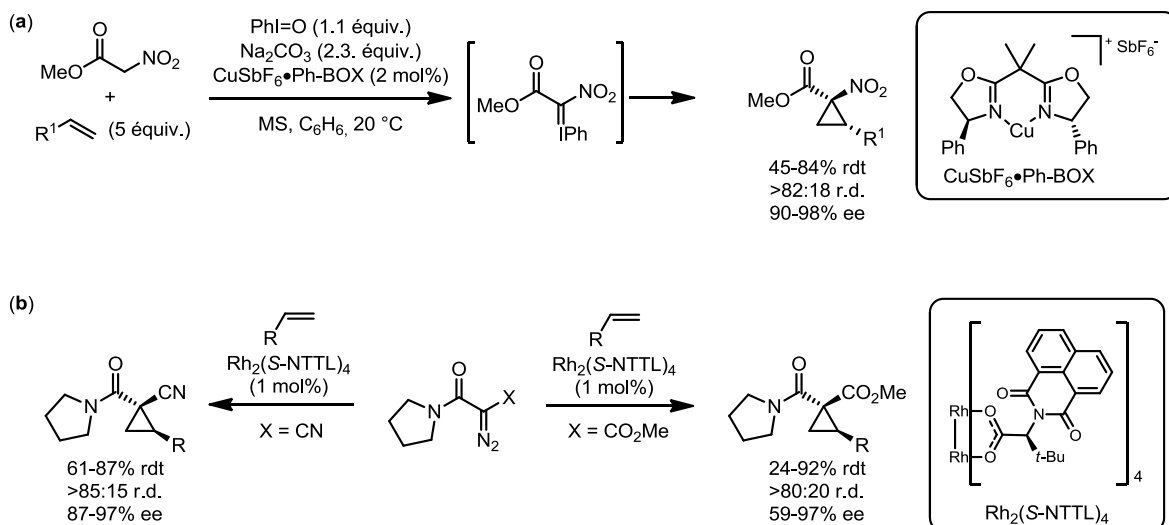
Schéma 31. Première cyclopropanation énantiosélective efficace utilisant un précurseur de carbène di-accepteur : synthèse énantiosélective d'esters 1,1-cyclopropanedicarboxyliques⁷⁵



Le groupe de recherche du professeur Charette s'intéresse à la synthèse de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs depuis quelques années,^{74b,77} initialement pour la synthèse des acides aminés α correspondants. En 2005, nous avons publié la première cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -nitroester comme précurseur de

carbène, menant ultimement à la synthèse énantiosélective de dérivés cyclopropaniques acides aminés *trans* (**Schéma 32a**, travaux de doctorat de Benoît Moreau).⁷⁸ En 2008 et 2009 (durant les travaux décrits dans cette thèse), les études de doctorat de David Marcoux portant sur le caractère *trans*-directeur des amides en cyclopropanation a mené au développement et à la publication de deux méthodes distinctes donnant des énantiosélectivités élevées catalysées par $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$, soit en utilisant des α -cyano-diazoacetamides ou des α -amido-diazoacétates comme substrats (**Schéma 32b**).^{79,20b}

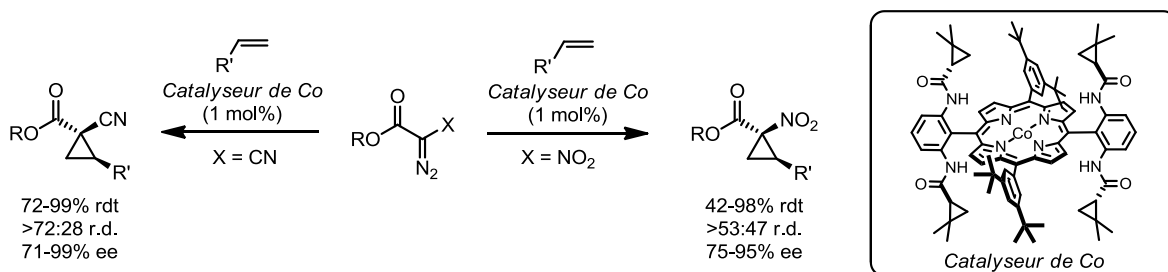
Schéma 32. Cyclopropanations énantiosélectives utilisant des précurseurs de carbènes portant deux groupements électroattracteurs développées par le groupe Charette^{78,79,20b}



Un des buts de la présente thèse consiste au développement de nouvelles réactions de cyclopropanation énantiosélective utilisant d'autres composés diazoïques portant deux groupements électroattracteurs afin d'accéder à différents dérivés utiles. Ces méthodes développées seront expliquées en détails dans les prochains chapitres. Les autres méthodes de la littérature, ayant été publiées dans le même laps de temps que les travaux décrits dans cette thèse par le professeur Zhang, utilisent des catalyseurs de $\text{Co}(\text{II})$ chiraux pour la cyclopropanation énantiosélective d'alcènes avec des α -nitro-diazoacétates ou des α -cyano-diazoacétates comme précurseurs de carbènes (**Schéma 33**).⁸⁰ Malgré le fait que ces réactions soient extrêmement efficaces en termes d'énantiosélectivités et de l'étendue des

produits obtenus, l'accès limité au catalyseur de Co(II) chiral nécessaire dans ces transformations demeure un désavantage considérable.

Schéma 33. Cyclopropanation énantiosélective utilisant des précurseurs de carbènes portant deux groupements électroattracteurs développée par le professeur Zhang⁸⁰



1.4.2.2.3 Cyclopropanation stéréosélective d'alcènes via un intermédiaire métal-carbène portant un groupement électroattracteur et un groupement électrodonneur (C)

Les précurseurs de carbènes portant un groupement électroattracteur et un groupement électrodonneur (C, **Schéma 28**) ont été utilisés avec succès comme substrats dans un nombre important de réactions de cyclopropanation énantiosélective. Le groupement électrodonneur est habituellement une fonctionnalité capable de stabiliser le carbène métallique intermédiaire par résonance, tel qu'un groupement aryle ou alcényle, et le carbène formé est souvent appelé 'carbénolide donneur-accepteur'. Au cours des années, le groupe du professeur Davies, spécialisé dans l'utilisation de ce type de composé diazoïque, a développé plusieurs méthodes efficaces pour la synthèse énantiosélective des dérivés cyclopropaniques *trans* correspondants en utilisant des catalyseurs de Rh(II) chiraux (**Schéma 34**).^{81,17a} Le groupement électroattracteur du composé diazoïque utilisé peut être un ester, une cétone, un phosphonate, un nitrile ou un groupement trifluorométhyle, et d'excellentes énantiosélectivités sont obtenues dans la plupart des cas.

Très récemment, le groupe du professeur Fokin a découvert que les composés 1,2,3-triazoles pouvaient être utilisés comme équivalents de composés diazoïques de manière très efficace en cyclopropanation énantiosélective (**Schéma 35**).⁸² Le carbène intermédiaire est aussi de type C, possédant un groupement électroattracteur (imine) et un groupement

électrodonneur (aryle), mais l'étendue des produits pouvant être synthétisés par cette méthode est sans précédent. En effet, en plus des alcènes terminaux, la réaction peut être effectuée avec des alcènes 1,2-disubstitués *cis* ou *trans*, qui sont souvent perçus comme des substrats problématiques en cyclopropanation via un intermédiaire métal-carbène.

Schéma 34. Cyclopropanation énantiosélective utilisant des précurseurs de carbènes portant un groupement électroattracteur et un groupement électrodonneur développées par le professeur Davies^{81,17a}

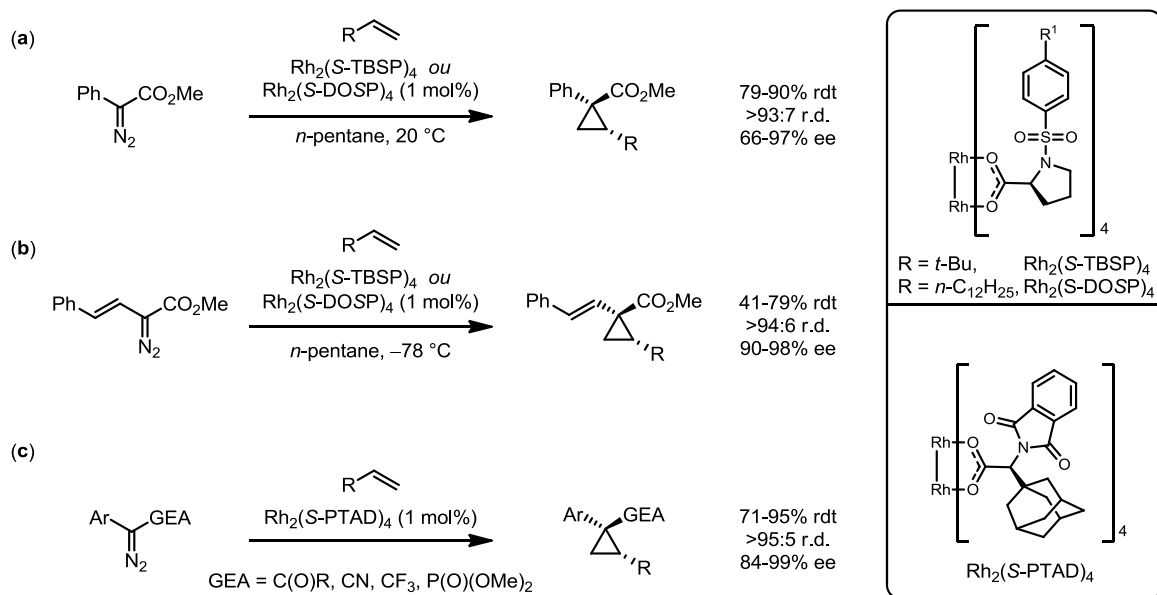
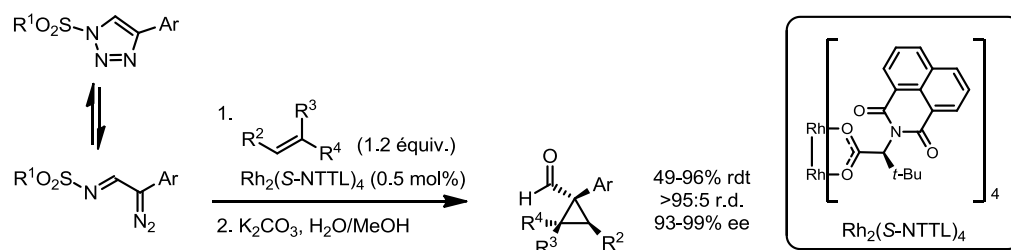


Schéma 35. Cyclopropanation énantiosélective utilisant des 1,2,3-triazoles comme précurseurs de carbènes développée par le professeur Fokin⁸²

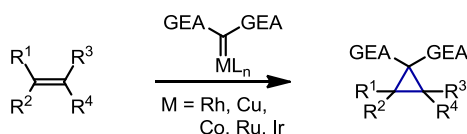


1.4.2.2.4 Synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via un intermédiaire métal-carbène par décomposition de composés diazoïques

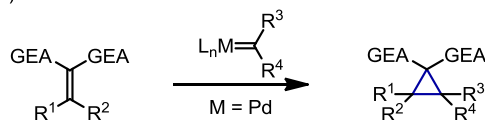
La cyclopropanation via un intermédiaire métal-carbène obtenu par la décomposition de composés diazoïques est une méthode efficace pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs sous forme énanti enrichie. Les deux possibilités rétrosynthétiques envisageables pour ce type de transformation sont illustrées au **Schéma 36**.

Schéma 36. Possibilités rétrosynthétiques envisageables pour l'accès direct aux dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via un intermédiaire métal-carbène

(a) Via un intermédiaire métal-carbène di-accepteur et un alcène neutre



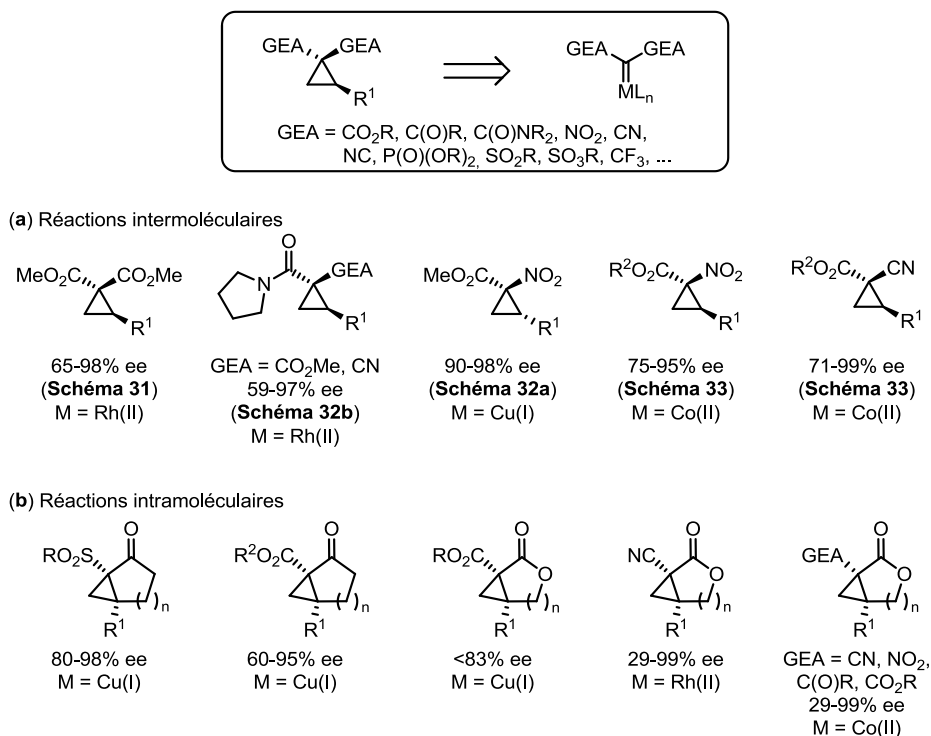
(b) Via un intermédiaire métal-carbène neutre et un alcène di-accepteur



Dans le cas (a), qui est la stratégie utilisée dans cette thèse, un intermédiaire métal-carbène portant deux groupements électroattracteurs formé à partir d'un composé diazoïque di-accepteur réagit avec un alcène neutre pour former le dérivé cyclopropanique correspondant. Tel que démontré à la section 1.4.2.2.2, quelques méthodes catalytiques asymétriques efficaces utilisant cette approche ont récemment été développées, permettant l'accès à certains dérivés cyclopropaniques di-accepteurs sous forme énanti enrichie (**Schéma 37**).^{20b,75,76,78,79,80,83,84,85} Il est à noter que bien qu'elles s'appliquent à cette section, les méthodes développées au cours de cette thèse ne sont pas énumérées ici, puisqu'elles seront d'abord résumées dans la section 1.5, puis développées en profondeur dans les prochains chapitres. Même si le focus de cette thèse portera sur des réactions de cyclopropanations catalytiques asymétriques intermoléculaires, quelques réactions

intramoléculaires énantiosélectives existent utilisant cette stratégie et se doivent d'être notées ici (**Schéma 37b**).

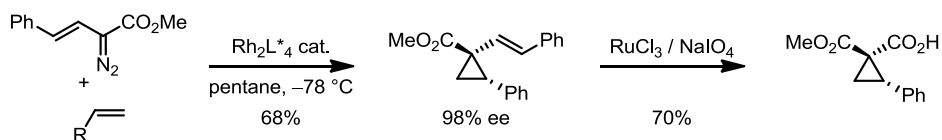
Schéma 37. Bilan des réactions de cyclopropanations catalytiques asymétriques de la littérature via un intermédiaire métal-carbène di-accepteur^{20b,75,76,78,79,80,83,84,85}



Dans le cas (b) du **Schéma 36**, un intermédiaire métal-carbène neutre généré à partir du composé diazoïque correspondant réagit avec un alcène di-accepteur. Bien que ce type de stratégie est répandue avec l'utilisation de catalyseurs de Pd (et parfois certains catalyseurs de Cu), aucune méthode catalytique asymétrique efficace (>80% ee) n'a été développée jusqu'à maintenant, que ce soit avec un alcène di-accepteur ou non.⁸⁶ Cependant, il est important de noter que ce type de méthode peut être utilisé de manière diastéréosélective avec un auxiliaire chiral, qui une fois clivé permet d'obtenir le dérivé cyclopropanique correspondant avec des excès énantiomères élevés.⁸⁷ Cependant, cette approche n'a jamais été utilisée avec succès pour la synthèse de dérivés di-accepteurs.

Il est aussi possible de synthétiser les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs de manière indirecte, en transformant les substituants du cyclopropane suite à une cyclopropanation énantiosélective quelconque. Un exemple efficace d'une telle approche publiée par le professeur Davies, où un groupement styryle est oxydé en acide carboxylique, est illustré au **Schéma 38**.¹⁷

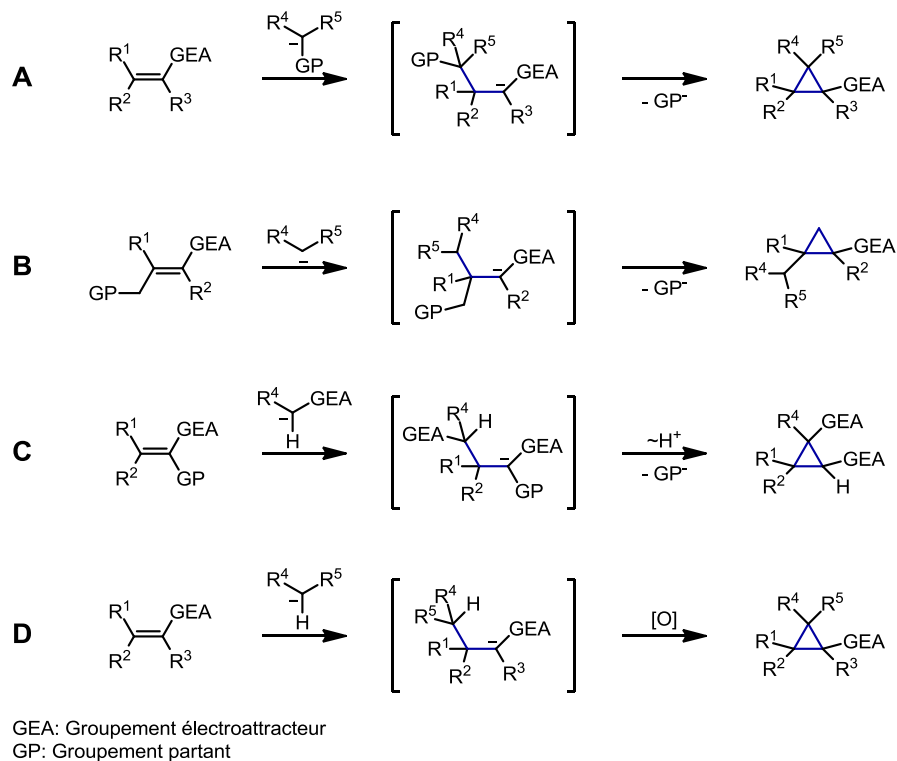
Schéma 38. Synthèse indirecte d'un dérivé cyclopropanique di-accepteur suite à une réaction de cyclopropanation énantiosélective via un intermédiaire métal-carbène¹⁷



1.4.2.3 Cyclopropanation stéréosélective d'alcènes via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC, méthode c, Schéma 20)

La formation stéréosélective de dérivés cyclopropaniques par la méthode (c) (**Schéma 20**), impliquant une addition nucléophile 1,4 sur un système α,β -insaturé suivi d'une réaction de fermeture de cycle, a reçu énormément d'attention de la communauté scientifique lors des vingt dernières années.⁴⁷ Ce type de transformation procède via la formation successive (non-concertée) des liens C-C du cyclopropane dans une même réaction. De ce fait, contrairement aux méthodes (a) et (b) introduites ci-haut, cette stratégie n'est pas stéréospécifique, puisqu'une rotation des liens est possible dans l'intermédiaire ouvert préalablement formé après l'addition 1,4. Bien que ceci peut parfois mener à un mélange de diastéréoisomères, de nombreuses méthodes développées au cours des années se sont avérées efficaces pour la formation stéréosélective d'unités cyclopropane polysubstituées, tel que les dérivés cyclopropaniques 1,2,3-trisubstitués. La plupart du temps, trois centres chiraux sont formés dans la réaction, ce qui peut être rétrosynthétiquement très puissant dans le cas de méthodes stéréosélectives. Suite à l'attaque nucléophile, la fermeture de cycle peut avoir lieu de plusieurs façons, soit par substitution nucléophile intramoléculaire où le groupe partant peut se situer sur l'un ou l'autre des substrats (**Schéma 39, A, B et C**), ou par oxydation de liens C-H (**D**).

Schéma 39. Différentes stratégies pour la formation de dérivés cyclopropaniques via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC)



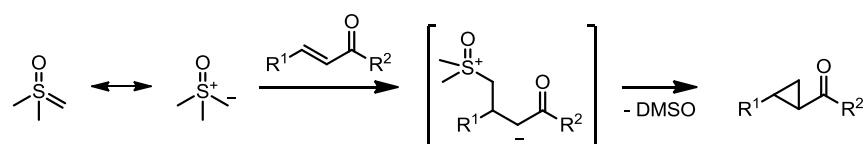
La grande majorité des réactions stéréosélectives formant des dérivés cyclopropaniques via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle procèdent via la voie **A**. Dans ces transformations, la nature du groupe partant a un impact considérable sur la réactivité du système, et donc souvent aussi sur le type de stratégie à utiliser pour la formation stéréosélective des produits désirés. Ces réactions seront donc subdivisées en deux catégories distinctes dépendamment de la nature du substrat, soit **(1)** les réactions de MIRC utilisant des ylures de soufre (section 1.4.2.3.1), et **(2)** les réactions de MIRC utilisant des carbanions α -halogénés (section 1.4.2.3.2).

1.4.2.3.1 Réactions de MIRC utilisant des ylures de soufre

Les ylures utilisés pour les réactions de MIRC sont habituellement dérivés d'hétéroatomes tels que le soufre et le phosphore. La première réaction de MIRC utilisant

des ylures a été rapportée en 1950 par l'utilisation d'ylures de soufre formés à partir de sels de sulfoniums.⁸⁸ L'utilisation de ce genre de procédé pour la formation de dérivés cyclopropaniques a été popularisée dans les années qui suivirent par le professeur Corey, qui a rapporté alors plusieurs exemples de l'utilisation de l'ylure de soufre méthylènediméthylsulfoxonium pour la cyclopropanation de composés α,β -insaturés.⁸⁹ Cette réaction est maintenant nommée « réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky » (**Schéma 40**).^{90,47a}

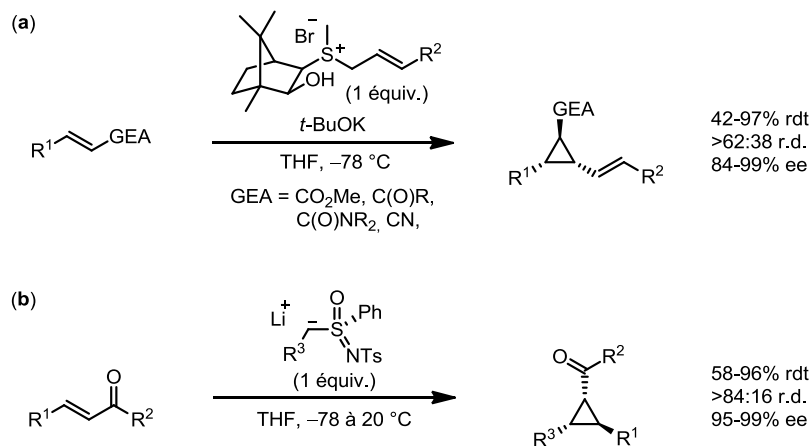
Schéma 40. Mécanisme général de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky



D'autres réactions analogues utilisant cette fois des ylures de composés du groupe V tel que le phosphore,⁹¹ l'arsenic⁹² et le tellurium⁹³ ont également été développées par la suite. Afin d'obtenir le dérivé cyclopropanique produit sous sa forme énanti enrichie, différentes stratégies ont été employées au cours des années. La chiralité peut être soit transmise par l'un des substrats, par l'utilisation d'ylures chiraux en quantité stoechiométrique ou d'un auxiliaire chiral sur l'accepteur de Michael utilisé, ou bien par l'usage d'un catalyseur chiral.

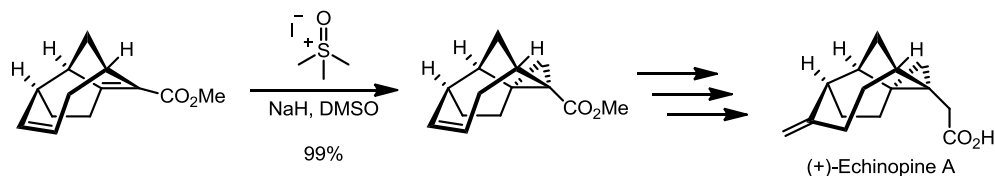
Deux exemples efficaces de l'utilisation d'ylures de soufres chiraux en quantité stoechiométrique pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques trisubstitués énanti enrichis sont illustrés au **Schéma 41**.⁹⁴ Dans le premier cas (**a**), l'ylure de soufre semi-stabilisé utilisé est dérivé du D-(+)-camphor et réagit avec des composés α,β -insaturés, formant les dérivés cyclopropaniques correspondants avec de bonnes stéréosélectivités. Il est à noter qu'une version catalytique de cette réaction est aussi disponible (20 mol% de catalyseur chiral), mais offre de moins bonnes stéréosélectivités. Dans le deuxième cas (**b**), une sulfoximine lithiée énanti enrichie est utilisée comme nucléophile pour la réaction analogue avec des cétones α,β -insaturées.⁹⁵

Schéma 41. Exemples de l'utilisation d'ylures de soufre chiraux en cyclopropanation stéréosélective⁹⁴



Si l'accepteur de Michael utilisé est déjà chiral et énantiométrique, il est parfois possible d'obtenir une réaction diastéréosélective par l'addition d'ylures de soufre non-chiraux. C'est d'ailleurs dans cette optique la réaction de Corey-Chaykovsky est le plus utilisé en synthèse de molécules complexes, souvent avec des substrats cycliques chiraux, où le contrôle conformationnel est facilité. Un exemple récent de cette approche est illustré au **Schéma 42**, dans le cadre de la synthèse totale de la (+)-Echinopine A par le groupe de Magauer.⁹⁶

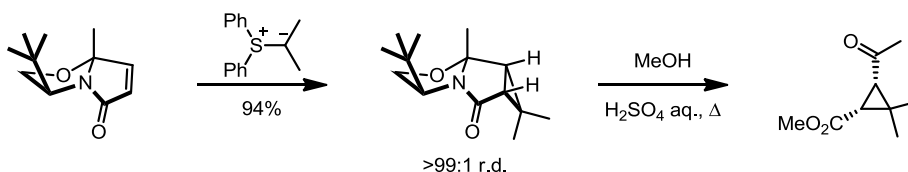
Schéma 42. Utilisation de la réaction de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky de manière diastéréosélective dans la synthèse totale de la (+)-Echinopine A⁹⁶



En utilisant une stratégie de stéréoinduction similaire, de nombreux auxiliaires chiraux cycliques ont été développés au cours des années pour cette réaction.⁹⁷ Suite à la réaction de cyclopropanation diastéréosélective, l'auxiliaire chiral, souvent lié au groupement électroattracteur du substrat, peut être clivé et partiellement récupéré pour une

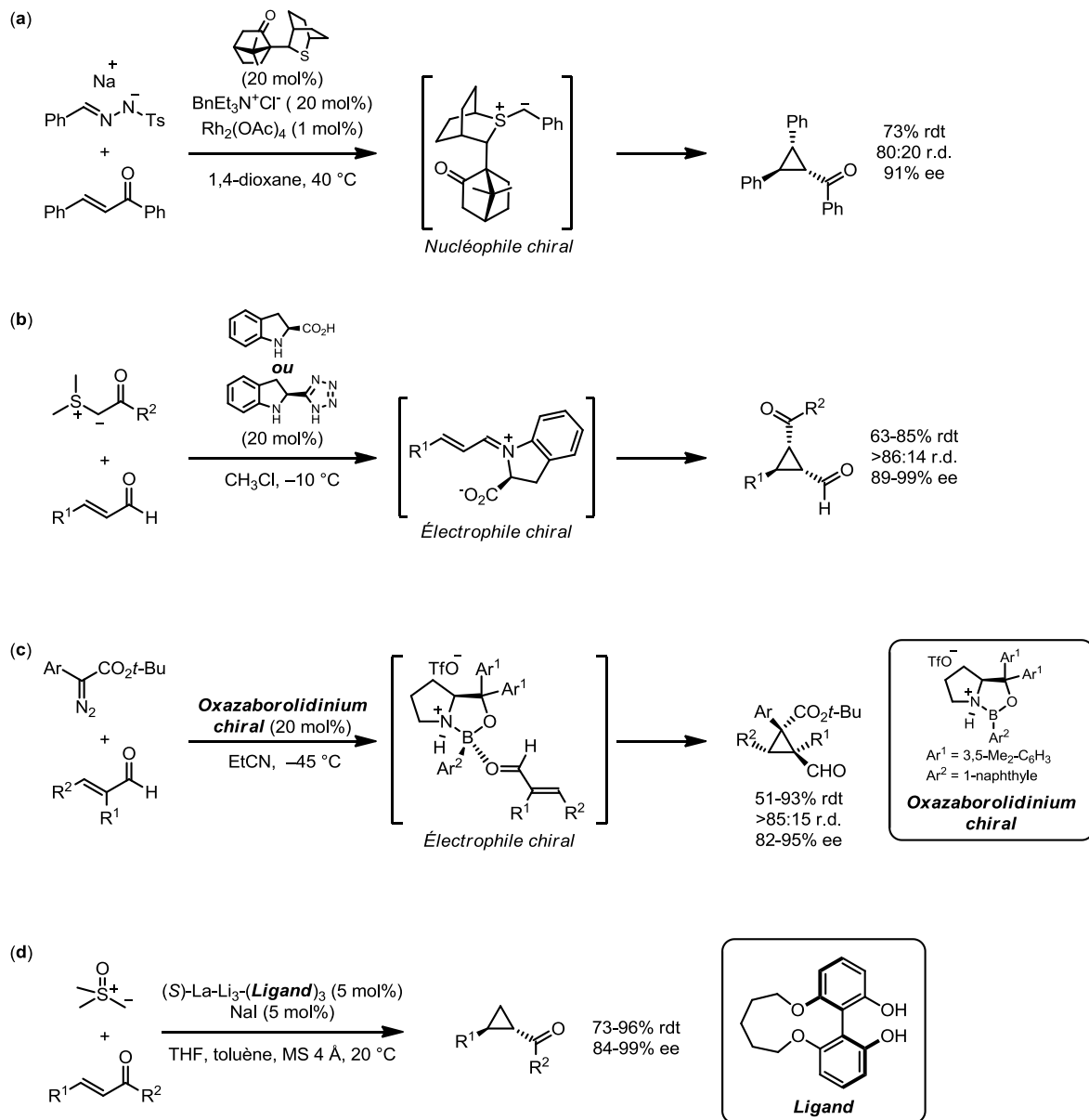
utilisation subséquente. Un exemple efficace d'une telle méthode est illustré au **Schéma 43**.⁹⁸

Schéma 43. Utilisation d'un auxiliaire chiral pour la réaction de Corey-Chaykovsky⁹⁸



Certaines méthodologies permettent l'usage d'une quantité sous-stoechiométrique d'un catalyseur chiral afin d'effectuer la réaction de Corey-Chaykovsky de manière catalytique asymétrique.⁴⁷ Bien que plusieurs réactions de ce type ont été rapportées, les quatre méthodes les plus efficaces, utilisant des stratégies d'énantioinduction distinctes, sont illustrées au **Schéma 44**. Dans la transformation **(a)**, l'ylure de soufre chiral réactif est formé *in situ* en quantité catalytique par réaction entre un thioéther et le carbène de rhodium préalablement formé à partir d'un composé diazoïque (nucléophile chiral).⁹⁹ Suite à la réaction de cyclopropanation, le thioéther chiral est reformé et peut subir d'autres cycles catalytiques. Le groupe du professeur MacMillan a démontré qu'il était aussi possible d'utiliser l'organocatalyse asymétrique de type iminium/énamine dans la réaction de Corey-Chaykovsky afin d'obtenir les dérivés cyclopropaniques énanti enrichis correspondants **(b)** (électrophile chiral).¹⁰⁰ L'électrophile peut également être activé par un acide de Lewis chiral tel qu'un oxazaborolidinium, formant un électrophile chiral en quantité catalytique, pouvant réagir avec un composé diazoïque agissant ici comme ylure **(c)**.¹⁰¹ Une autre méthodologie développée par Shibasaki utilise un catalyseur métallique bifonctionnel afin de lier les deux substrats dans un environnement chiral capable d'induire des énantiosélectivités élevées **(d)**.¹⁰²

Schéma 44. Différentes approches pour les réactions de Corey-Chaykovsky catalytiques asymétriques^{99,100,101,102}

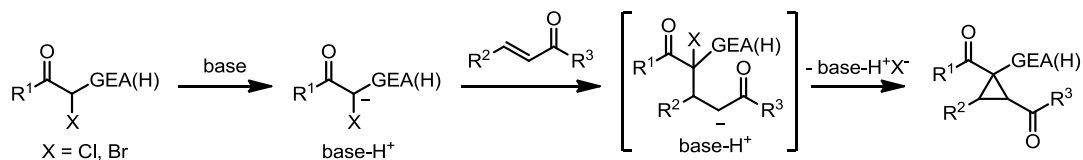


1.4.2.3.2 Réactions de MIRC utilisant des carbanions α -halogénés

Une stratégie plus récente ayant émergée en même temps que l'organocatalyse asymétrique, consiste en l'utilisation de carbanions stabilisés α -halogénés comme substrats,

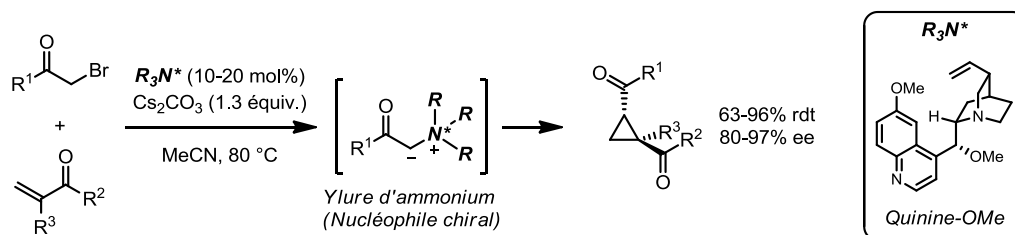
où l'halogène servant de groupe partant lors de l'étape de fermeture de cycle est souvent un atome de chlore ou de brome (**Schéma 45**).

Schéma 45. Mécanisme général de la réaction de MIRC utilisant des carbanions α -halogénés (non-catalysée)



Bien que quelques auxiliaires chiraux ont été développés pour effectuer cette réaction de manière stéréosélective, ces processus sont plutôt rares et souvent peu efficaces en termes d'énantioinduction.¹⁰³ Cependant, plusieurs méthodes catalytiques asymétriques prometteuses ont été développées dans les années 2000. Une stratégie utile popularisée par le groupe du professeur Gaunt consiste en l'utilisation d'une amine nucléophile chirale en quantité catalytique, formant un ylure d'ammonium qui agira comme nucléophile chiral effectif de la réaction. Les amines chirales ajoutées sont souvent des alcaloïdes naturels de la famille *cinchona* (**Schéma 46**).^{104,105,45f}

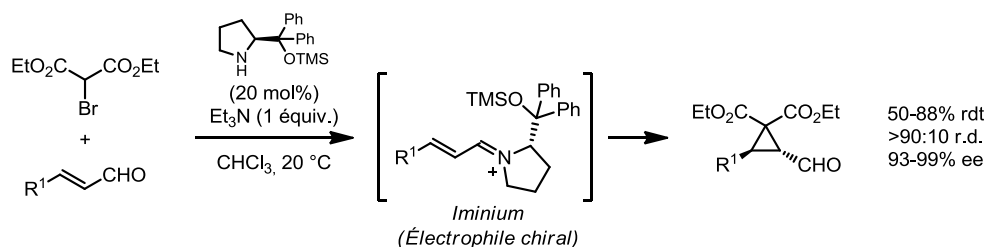
Schéma 46. Réaction de MIRC stéréosélective organocatalytique utilisant des carbanions α -halogénés et un ylure d'ammonium chiral comme intermédiaire^{104,105}



De façon similaire à la réaction de MIRC utilisant des ylures de soufres, l'organocatalyse asymétrique de type iminium/énamine peut être utilisée avec les carbanions α -halogénés en présence d'une base pour obtenir les dérivés cyclopropaniques correspondants sous forme énantioenrichie (**Schéma 47**).^{106,107} Dans ce cas, un dérivé de la proline sert d'organocatalyseur chiral, réagissant avec un aldéhyde α,β -insaturé pour

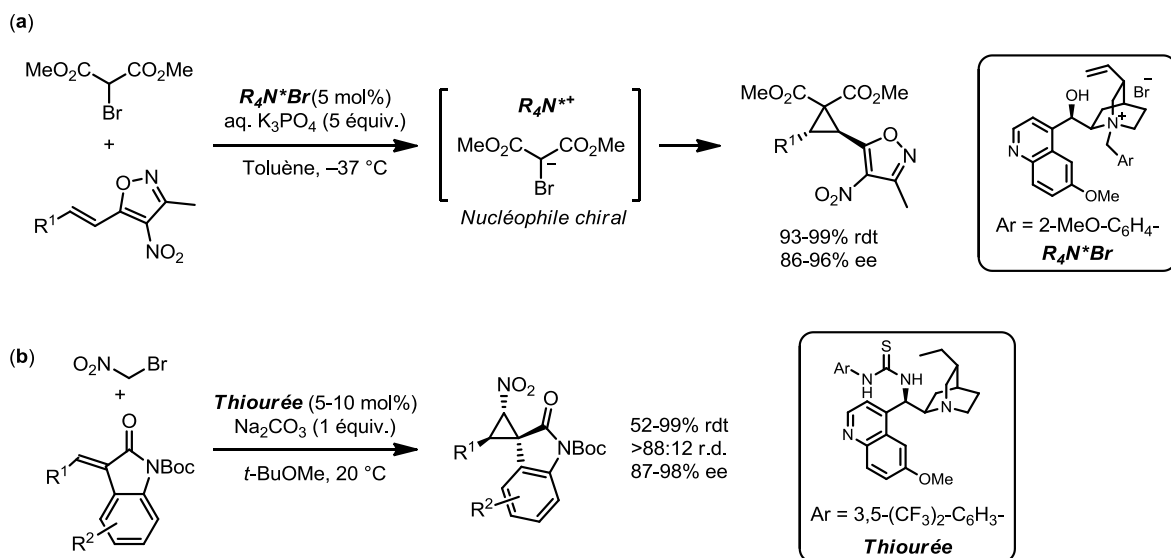
former un intermédiaire iminium en quantité catalytique, l'électrophile chiral effectif de la réaction.

Schéma 47. Réaction de MIRC stéréosélective utilisant des carbanions α -halogénés par organocatalyse de type iminium/énamine^{106,107}



Il est aussi possible d'utiliser l'organocatalyse asymétrique dans cette réaction via d'autres mécanismes d'énantioinduction (**Schéma 48**).¹⁰⁸ Par exemple dans la situation (a), l'organocatalyseur est un agent de transfert de phase servant de contre-ion chiral au nucléophile α -halogéné formé par déprotonation. Dans la situation (b), l'organocatalyseur est une thiourée capable d'activer l'accepteur de Michael par des ponts-H et de lier le nucléophile nitronate α -halogéné en même temps (catalyseur bifonctionnel), formant ainsi un complexe électrophile-nucléophile chiral avant la formation stéréosélective des liens.

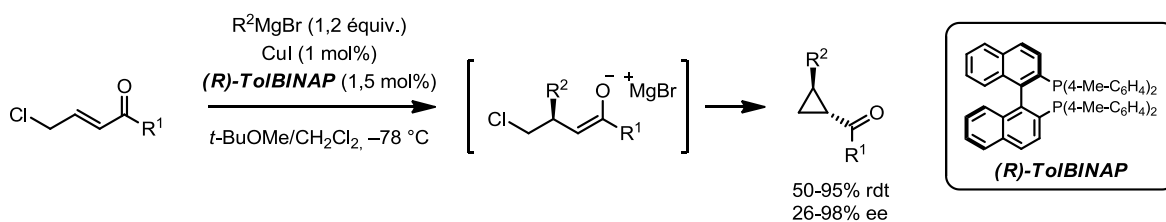
Schéma 48. Réaction de MIRC stéréosélective par organocatalyse utilisant des carbanions α -halogénés par catalyse de transfert de phase (a) et de liens hydrogènes (b)¹⁰⁸



1.4.2.3.3 Autres réactions de MIRC stéréosélectives

Certaines réactions de MIRC stéréosélectives utilisent des accepteurs de Michael possédant un groupement partant en position γ plutôt que sur le nucléophile attaquant. Une méthode récente particulièrement efficace utilisant cette stratégie est illustrée au **Schéma 49**.^{45c,109} Dans cette transformation, une addition énantiosélective 1,4 a d'abord lieu pour former un énolate portant un groupement partant en position γ ; s'ensuit une fermeture de cycle diastéréosélective pour mener aux dérivés cyclopropaniques *trans* correspondants avec de bonnes énantiosélectivités.

Schéma 49. Réaction de MIRC stéréosélective par catalyse avec des complexes de cuivre^{45c,109}



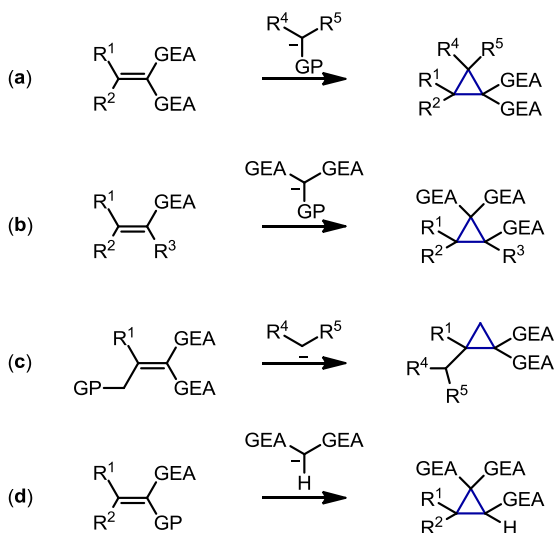
Bien que les réactions de cyclopropanation stéréosélective d'alcènes via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC) aient été plutôt négligées avant l'an 2000 dû au manque de stéréospécificité inhérente à cette transformation, l'émergence de l'organocatalyse asymétrique a démontré qu'il était possible d'obtenir des méthodes de synthèse générales et versatiles, donnant accès à un grand nombre de dérivés cyclopropaniques sous forme énatioenrichie. Il faudra donc s'attendre à voir de plus en plus de méthodologies de ce genre à l'avenir, l'organocatalyse asymétrique étant encore dans son jeune âge.

1.4.2.3.4 Synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC)

La synthèse catalytique asymétrique directe de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via une réaction de MIRC est un domaine de recherche relativement jeune.

Quatre approches rétrosynthétiques sont envisageables pour ce type de réaction (**Schéma 50**). Le groupe partant permettant la fermeture de cycle par substitution nucléophile peut être soit situé sur le nucléophile attaquant (**a** et **b**) ou sur l'accepteur de Michael utilisé (**c** et **d**).

Schéma 50. Possibilités rétrosynthétiques envisageables pour l'accès direct aux dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC)



GEA: Groupement électroattracteur
GP: Groupement partant

Tel que démontré à la section 1.4.2.3.2 (**Schémas 47** et **48a**), seule la stratégie (**b**), où le groupe partant se situe sur le nucléophile possédant deux groupements électroattracteurs, est connue jusqu'à maintenant afin d'obtenir des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs par catalyse asymétrique, probablement dû au fait justement que ce domaine de recherche est aussi jeune. La variété des produits énantiométriques obtenus par cette méthode reste limitée aux composés 1,1-dicarbonylcyclopropane substitués, pour la même raison. De plus, le désavantage rétrosynthétique relié à ce type de stratégie non-concertée en synthèse stéréosélective pousse parfois les gens à valoriser l'utilisation des réactions de Simmons-Smith (section 1.4.2.1) ou via un intermédiaire métal-carbène (section 1.4.2.2), plutôt que les réactions de

MIRC (section 1.4.2.3). Néanmoins, les quelques méthodes stéréosélectives existantes utilisant la réaction de MIRC organocatalytique asymétrique sont prometteuses, et l'on doit s'attendre à ce que ce domaine de recherche prenne de l'ampleur dans les années à venir.

1.4.2.4 Bilan sur les méthodes existantes pour la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs

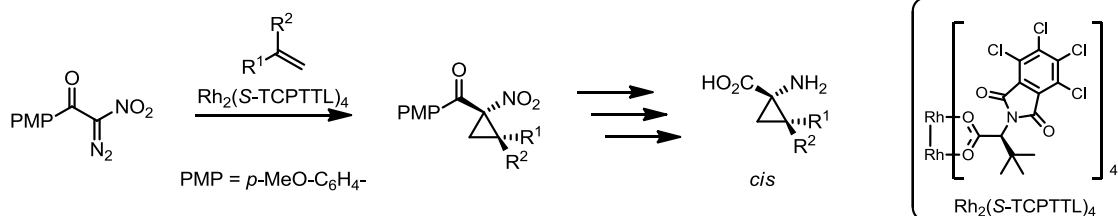
Bien qu'il existe un nombre important de méthodes stéréosélectives efficaces pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques de toute sorte, la formation directe des dérivés di-accepteurs correspondants demeure un défi considérable. D'abord, la réaction de Simmons-Smith n'est habituellement pas adéquate pour un accès direct, tel qu'expliqué à la section 1.4.2.1.2. L'utilisation de la réaction de MIRC organocatalytique énantiosélective utilisant des carbanions α -halogénés portant deux groupements électroattracteurs s'est avérée efficace jusqu'à maintenant, mais reste limitée à quelques dérivés 1,1-dicarbonylcyclopropaniques (section 1.4.2.3.4). Les recherches effectuées concernant la cyclopropanation catalytique énantiosélective via un intermédiaire métal-carbène se sont concentrées jusqu'à maintenant principalement sur l'utilisation de composés diazoïques possédant un seul groupement électroattracteur (sections 1.4.2.2.1 et 1.4.2.2.3), l'utilisation de composés diazoïques di-accepteurs pour cette transformation ayant longtemps été redoutée.⁷⁴ Cependant, quelques méthodologies particulièrement efficaces de ce type ont été développées par la suite dans les années 2000, démontrant la viabilité d'une telle approche pour la synthèse stéréosélective des dérivés di-accepteurs (voir **Schéma 37**, section 1.4.2.2.4). De plus, l'émergence marquée d'une panoplie de nouvelles applications de ces dérivés en tant qu'intermédiaires synthétiques énantioenrichis, particulièrement dans le domaine des cycloadditions formelles, continue de motiver notre groupe de recherche ainsi que d'autres chimistes à développer de nouvelles réactions catalytiques asymétriques pour leur formation (section 1.3.1).

1.5 But de la thèse et historique des découvertes effectuées

L'objectif général de mes travaux de doctorat a été de développer de nouvelles réactions catalytiques asymétriques pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs via un intermédiaire métal-carbène, ainsi que d'investiguer le mécanisme de stéréoinduction de ces transformations. Bien que notre groupe s'est intéressé à ce sujet depuis quelques années,^{74b} nous n'avions réussi à développer qu'une seule réaction énantiosélective efficace de ce type au début de mon doctorat (septembre 2007), utilisant un carbène métallique portant un groupement nitro et un ester.⁷⁸ Cette méthode, développée par Benoît Moreau, nous a permis d'accéder à différents dérivés cyclopropaniques d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACC) *trans* sous leur forme énantioenrichie, des composés attrayants dû à leur importance en chimie médicinale.

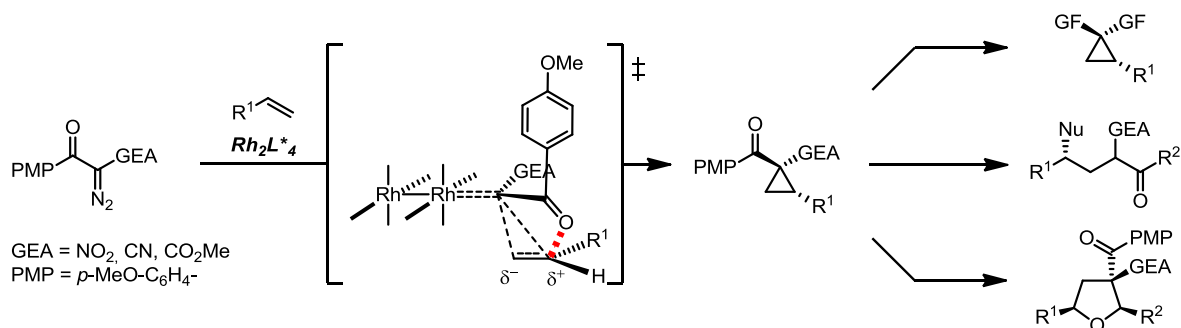
Le mandat qu'il m'a été donné au début de mon doctorat était de développer une méthode énantiosélective permettant d'accéder aux dérivés *cis* correspondants (**Chapitre 2, Schéma 51**). Pour ce faire, nous avons eu recours à la catalyse avec des complexes de rhodium(II) et à des substrats de type α -nitro-diazoacétophénones. Suite à une optimisation approfondie des conditions réactionnelles, nous avons pu obtenir une méthode générale donnant des énantiosélectivités élevées pour la synthèse des dérivés cyclopropaniques *cis* correspondants, qui ont pu être transformés en acides aminés énantioenrichis via une réaction de Baeyer-Villiger et une réduction du groupement nitro.

Schéma 51. Chapitre 2 : Synthèse énantiosélective de dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACCs) *cis*



Différentes études mécanistiques expérimentales subséquentes ont permis de déterminer les facteurs responsables de la stéréosélectivité élevée obtenue dans cette réaction; ces travaux ont révélé que le groupement PMP (*p*-méthoxyphényl) est responsable de la stéréoinduction efficace de ce système (**Chapitre 3, Schéma 52**). Ceci a mené au design rationnel et au développement de deux autres méthodes distinctes de cyclopropanation énantiosélective, soit utilisant des α -cyano-diazoacétophénones ou des β -céto-diazoesters. Nous avons aussi démontré que les produits correspondants peuvent être obtenus sous forme énantiopure après recristallisation, et utilisés dans une panoplie d'applications synthétiques, tel que la substitution nucléophile par des amines ou des organocuprates, la cycloaddition formelle, et de multiples modifications des groupements fonctionnels sur le cyclopropane.

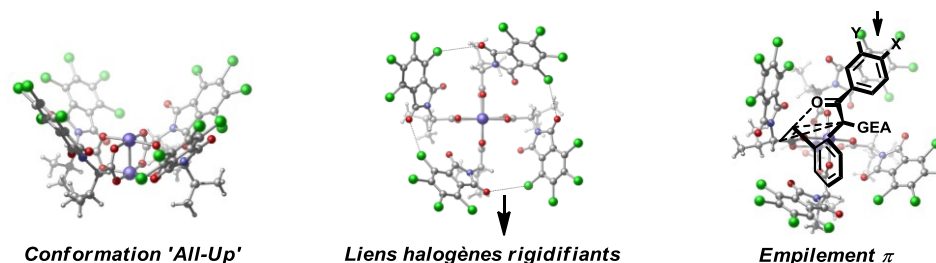
Schéma 52. Chapitre 3 : Contrôle de la stéréosélectivité par l'utilisation d'une PMP-céto-ène: synthèse énantiosélective des dérivés α -cyanocétones et β -cétoesters



Dans cette étude, nous avons eu à optimiser l'environnement chiral autour du métal par la modification de la structure des ligands utilisés, afin de maximiser l'excès énantiomère obtenu. Afin d'acquérir une compréhension plus approfondie du mécanisme de stéréoinduction de ces catalyseurs dans notre système, nous avons effectué une étude structurale des complexes de Rh(II) chiraux utilisés, plus particulièrement au niveau de leurs propriétés conformationnelles (**Chapitre 4, Schéma 53**). Ces travaux ont révélé qu'une conformation de type 'All-Up', précédemment jugée non-compétente dans la littérature, était nécessaire à l'obtention d'une énantioinduction élevée dans notre système,

et que celle-ci pouvait être rigidifiée par des liaisons halogènes intramoléculaires dans le complexe.

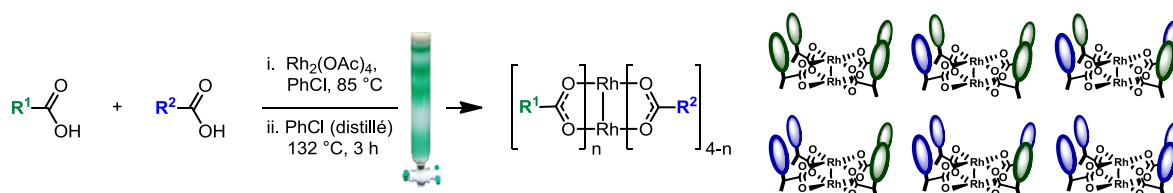
Schéma 53. Chapitre 4 : Étude conformationnelle des complexes de tétracarboxylate de Rh(II) chiraux et implications au niveau du mécanisme de stéréoinduction



Intrigués par ces résultats et afin d'approfondir cette étude, nous avons voulu accéder aux catalyseurs de Rh(II) hétéroleptiques analogues, c'est-à-dire contenant plus d'un type de ligand chiral. Vu qu'il n'existait pas de méthode de synthèse générale de ce type de complexe dans la littérature, nous avons développé une méthodologie permettant leur synthèse divergente (**Chapitre 5, Schéma 54**). La clé de cette méthode réside dans la compréhension des propriétés chromatographiques de ces complexes permettant leur isolement, qui sont fortement influencées par la présence d'halogènes dans leur structure. Ces complexes ont été utilisés pour étudier davantage l'influence des liaisons halogènes rigidifiant le catalyseur sur son efficacité d'énantioinduction dans nos réactions. Nous avons également pu démontrer que ces complexes hétéroleptiques peuvent permettre d'optimiser la structure d'un catalyseur pour augmenter l'excès énantiomère obtenu dans une réaction de cyclopropanation énantiosélective. La compréhension de leur mécanisme d'énantioinduction acquise dans notre système (**Chapitre 4**), ainsi que le développement d'une méthode de synthèse générale des dérivés hétéroleptiques parents (**Chapitre 5**), a d'énormes implications sur le domaine de la catalyse asymétrique de façon générale. En effet, en plus de la cyclopropanation, ces mêmes catalyseurs de Rh(II) chiraux sont utilisés dans d'autres réactions importantes passant par un intermédiaire métal-carbène, dont des réactions énantiosélectives d'insertion C-H ou X-H,¹¹⁰ d'aziridination,^{110p,111} ou de cycloaddition dipolaire.¹¹² Ces recherches pourront donc aussi permettre de comprendre le

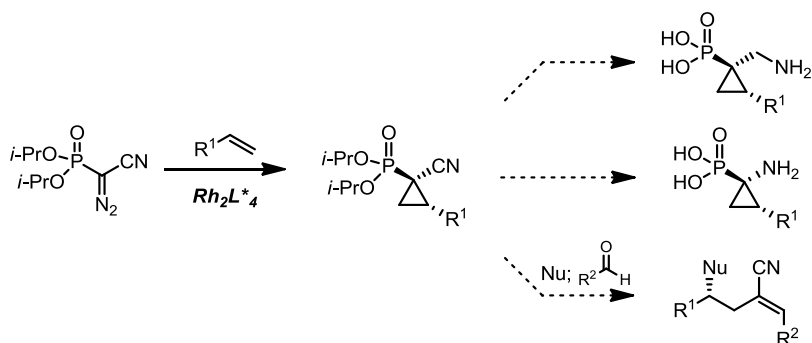
comportement général de ces catalyseurs pour ces réactions, permettant un design plus rapide et efficace de nouveaux catalyseurs dans des transformations futures.

Schéma 54. Chapitre 5 : Synthèse et applications de catalyseurs de Rh(II) chiraux hétéroleptiques



Nous nous sommes par la suite attardés au développement de réactions de cyclopropanation énantiosélectives analogues utilisant un α -cyano-diazophosphonate, dû à la versatilité potentielle des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs obtenus par une telle méthode (**Chapite 6, Schéma 55**). Après optimisation, cette réaction s'est avérée extrêmement efficace, tant dans sa version racémique qu'énantiosélective, en terme de rendements, de stéréosélectivité, et de l'étendue des produits pouvant être synthétisés. Il est à noter que cette méthode constitue la première réaction de cyclopropanation stéréosélective utilisant des diazophosphonates di-accepteurs.

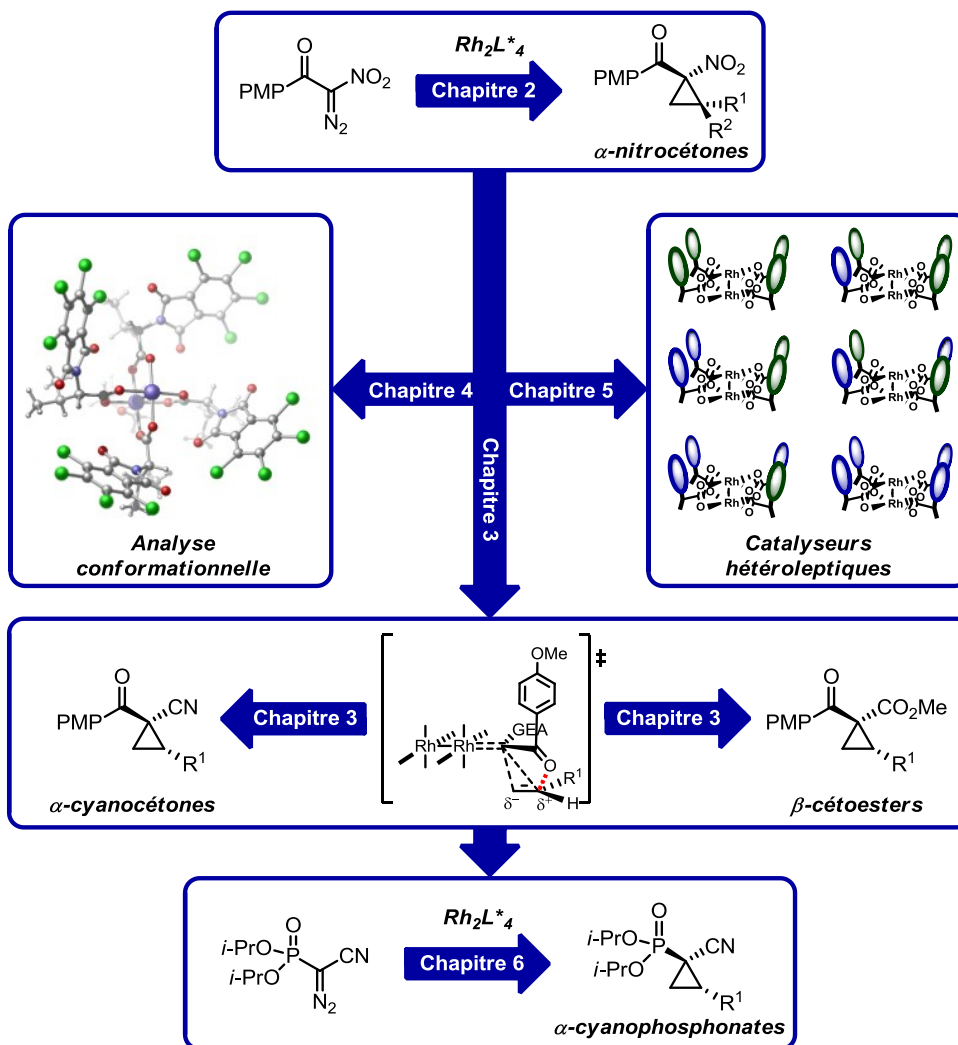
Schéma 55. Chapitre 6 : Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -cyano-diazophosphonates par catalyse avec des complexes de Rh(II)



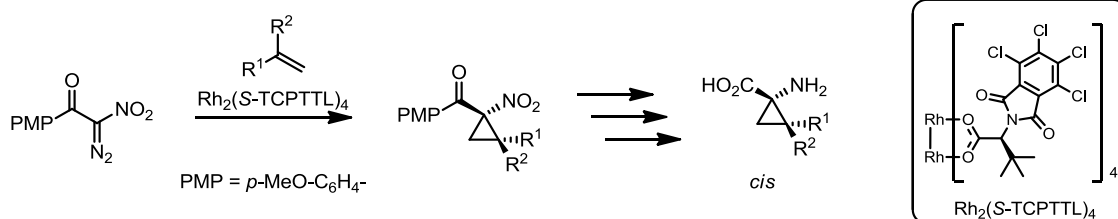
Le **Schéma 56** résume le contenu de ces recherches et illustre les liens logiques entre les différents chapitres de cet ouvrage. Tel qu'il est possible de le constater, la réaction de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -nitro-

diazoacétophénones (**Chapitre 2**) constitue le point de départ central de ces travaux, ayant permis d'abord d'acquérir plus d'information sur la structure et le mécanisme d'énantioinduction des catalyseurs de Rh(II) (**Chapitres 4 et 5**), puis de développer trois autres méthodologies connexes (**Chapitres 3 et 6**), ouvrant l'accès à une vaste étendue de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs énanti enrichis.

Schéma 56. Résumé schématique de la thèse



Chapitre 2 Synthèse énantiosélective de dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACC) *cis*



Références principales:

Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383.¹¹³
Moreau, B.; Alberico, D.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3487.¹¹⁴

2.1 Les dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACC)

2.1.1 Structure et occurrence naturelle des dérivés d'ACC

Les dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (dérivés d'ACC), aussi appelés acides 2,3-méthanoaminés, font partie de la grande famille des dérivés cyclopropaniques d'acides aminés (DCAA), des acides aminés non-protéinogéniques trouvant leurs applications principalement en chimie médicinale. Les DCAA possèdent à la fois une fonction amine et acide carboxylique espacés par un certain nombre de carbones, et inclus un cyclopropane dans leur structure. Ce dernier peut y être placé de différentes manières, affectant leurs propriétés et définissant les différentes sous-classes de ces composés (**Figure 2**). Les molécules de cette famille les plus souvent utilisées sont les dérivés cyclopropaniques d'acides α -aminés (**a**) incluant les ACC,¹¹⁵ et ceux d'acides β -aminés (**b**, aussi appelés β -alanines).¹¹⁶

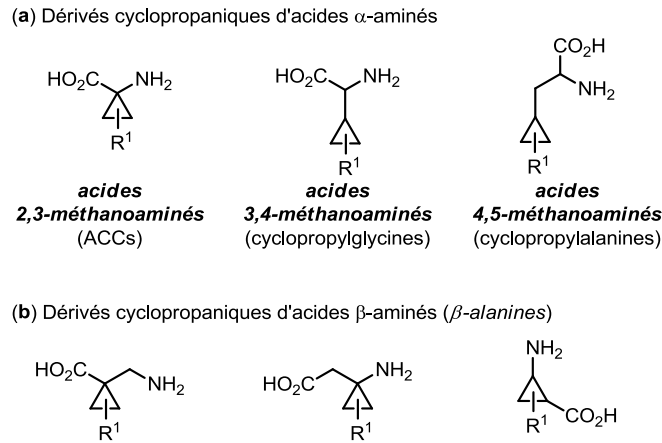


Figure 2. Différents types de dérivés cyclopropaniques d'acides aminés

Parmi ces composés, les dérivés d'ACC sont de loin les plus étudiés, surtout pour leurs propriétés conformationnelles en chimie des peptides (section 2.1.2). Le composé le plus simple de cette famille d'acides aminés est l'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique (ACC, $R^1 = H$), un composé naturel achiral retrouvé dans toutes les plantes vertes servant de précurseur synthétique de l'éthylène, une phytohormone (**Figure 3a**). En effet, l'éthylène des plantes entreposé dans cet acide aminé sert à la régulation de différents processus essentiels, dont la maturation des fruits, la germination, la sénescence, l'abscission, et les réponses aux différents stress appliqués par leur environnement.¹¹⁷ Au besoin, l'enzyme EFE («Ethylene-Forming Enzyme») sera sécrétée par la plante et pourra réagir avec l'ACC, relâchant ainsi une molécule d'éthylène qui ira jouer son rôle de phytohormone. Bien que cet acide aminé a été isolé pour la première fois en 1957,¹¹⁸ son mécanisme d'action précis demeure incertain et est encore le sujet de plusieurs études.¹¹⁷ Une autre molécule naturelle contenant l'unité ACC, la carnosadine (**b**), a été isolée à partir de l'algue rouge *Grateloupia carnosa* en 1984.¹¹⁹ Ce composé a été utilisé en chimie médicinale comme mime peptidique conformationnellement rigide d'arginine.¹²⁰ L'acide coronamique (**c**) est un précurseur biosynthétique de la coronatine (**d**), un produit isolé pour la première fois en 1977 du *Pseudomonas coronafaciens* var. *atropurpurea* et du *Pseudomonas syringae* pv. *Glycinea*.¹²¹ Ce composé est une phytotoxine bactérienne induisant la décoloration (chlorose) de l'ivraie italien et l'expansion des cellules des

pommes de terre, et inhibant l'élongation des racines des germes de blé. Les dérivés naturels UK-63052 (e, où R = *s*-Bu, Me, *i*-Pr), appartenant à la famille quinomycine, sont les composantes d'un complexe antimicrobien antibiotique, isolés de *Streptomyces braegensis* subsp. *Japonicus*.¹²² Cette famille de composés a démontré une activité antitumorale *in vitro* importante contre différentes lignées cellulaires, ainsi qu'une activité *in vivo* contre la leucémie murine.¹²³

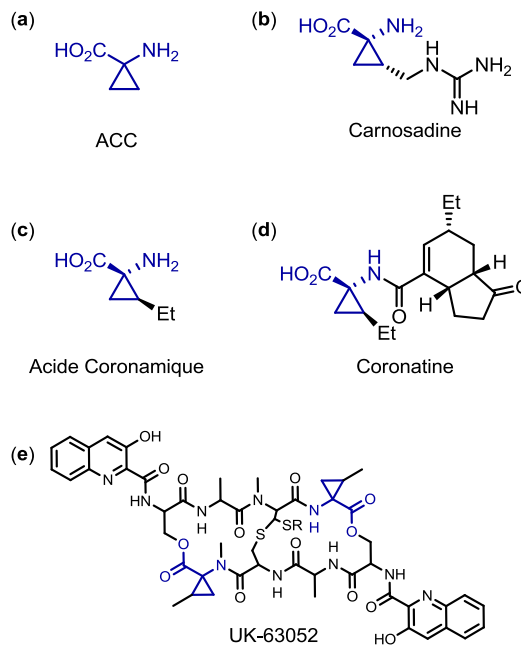


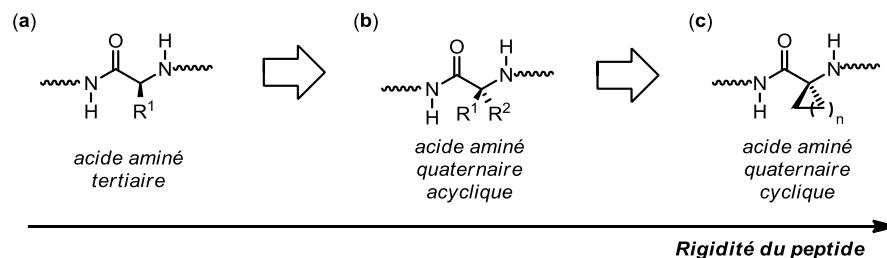
Figure 3. Exemples de dérivés d'ACC naturels^{115a}

2.1.2 Utilités des dérivés d'ACC en chimie médicinale

Les dérivés d'ACC constituent des outils importants en chimie médicinale, servant entre autres à modifier et étudier les propriétés d'un peptide bioactif.^{115a,124,125} En effet, l'utilisation de peptides étant une pratique de plus en plus courante dans l'industrie pharmaceutique, de nombreux efforts sont consacrés au développement d'analogues plus actifs et plus résistants. Pour ce faire, les chimistes ont souvent recours à des mimes d'acides aminés pouvant rigidifier une conformation active du peptide ou augmenter sa stabilité, tout en gardant les fonctionnalités essentielles de la chaîne latérale. Dans ce

domaine de recherche, il est courant de remplacer les acides aminés protéinogéniques d'un peptide natif par d'autres unités, afin d'en affecter les propriétés conformationnelles. Cette procédure est souvent cruciale pour étudier son mécanisme d'action ou pour augmenter sa puissance en tant que médicament. En effet, dans ce type d'étude, l'on cherche à savoir quelle est la conformation active du peptide natif, puis on essaie de la rigidifier par des modifications dans sa structure. Pour ce faire, il est possible de ralentir la rotation des liens en remplaçant les acides aminés protéinogéniques (tertiaires, **Schéma 57a**) du peptide natif par des acides aminés quaternaires acycliques (**b**) ou cycliques (**c**, dérivés α,α -cycloaliphatiques). Dans cette dernière classe, qui inclue les dérivés d'ACC ($n = 1$), il a été déterminé que la taille du cycle a une influence importante sur l'hydrophilicité du peptide, influant sur la force de liaison au récepteur visé.¹²⁶ De plus, cette procédure augmente la stabilité métabolique du peptide puisque son hydrolyse par des protéases menant à sa dégradation est alors ralentie. Si la conformation rigidifiée par cette modification est la conformation active du peptide, alors sa puissance envers son récepteur en est augmentée, dû à un coût entropique de liaison moindre.

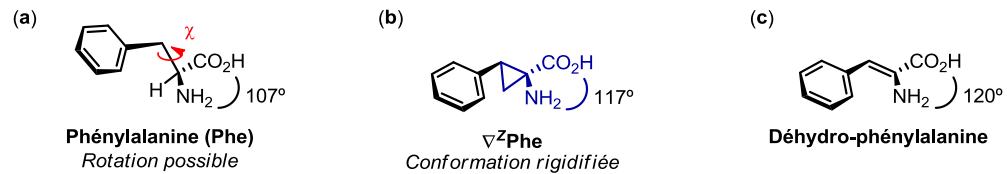
Schéma 57. Rigidification de la chaîne principale des peptides par l'utilisation d'acides aminés quaternaires



L'introduction d'un substituant sur le cyclopropane contenu dans l'ACC permet de mimer toute une gamme d'acides aminés protéinogéniques, ce substituant agissant alors comme chaîne latérale rigide possédant une orientation définie.¹²⁵ Bien qu'il existe un nombre important d'approches efficaces visant à rigidifier la chaîne principale des peptides, cette application des dérivés d'ACC est en effet une des seules manières de rigidifier

également leurs chaînes latérales (**Schéma 58**). Dans ce cas, l'angle dièdre χ est alors fixé à environ 0° (isomère *Z*) ou 120° (isomère *E*).

Schéma 58. Rigidification de la chaîne latérale des peptides par l'utilisation de dérivés d'ACC

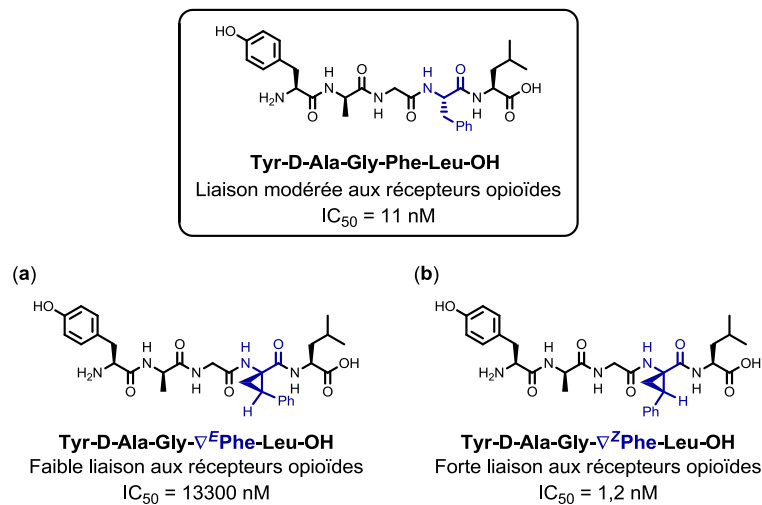


De plus, tel qu'illustré au **Schéma 58**, l'utilisation d'un dérivé d'ACC a une influence sur l'angle N-C $_{\alpha}$ -CO, ce qui peut induire un changement dans la structure secondaire du peptide dans lequel l'ACC est introduit. En effet, dépendamment de la séquence peptidique étudiée et de la nature de l'acide aminé mimé, il a été démontré que les dérivés d'ACC substitués peuvent induire un tour β ,^{125k,n,s,w} un tour γ ,^{125b-d,j,o,q,t,v} ou une hélice α .^{125m}

Il est à noter que l'introduction d'un substituant mimant la chaîne latérale de l'acide aminé vient y ajouter deux centres chiraux, par rapport au cas de l'ACC. Dans une telle situation, il est possible d'identifier quelle orientation de la chaîne latérale dans le peptide est optimale en remplaçant un acide aminé protéinogénique de la séquence par l'ACC substitué correspondant et en testant séparément les différents diastéréoisomères possibles. Un exemple d'une telle étude, où les peptides ont été testés de manière *in vitro* pour leur liaison aux récepteurs opioïdes, est illustré au **Schéma 59**.^{125r,127} Dans ce cas, l'unité phénylalanine (Phe) contenue dans le peptide natif étudié a été remplacée soit par les isomères *E* ou *Z* de l'ACC substitué correspondant, la 2,3-méthanophénylalanine (∇^E Phe ou ∇^Z Phe). Le mime peptidique contenant l'isomère *E* possède une activité au moins 1000 fois moindre vis-à-vis les récepteurs opioïdes (**a**), tandis que celui contenant l'isomère *Z* possède une activité environ 10 fois plus importante (**b**). Cette recherche suggère que la conformation adoptée par la chaîne latérale de l'unité Phe du peptide natif est cruciale à

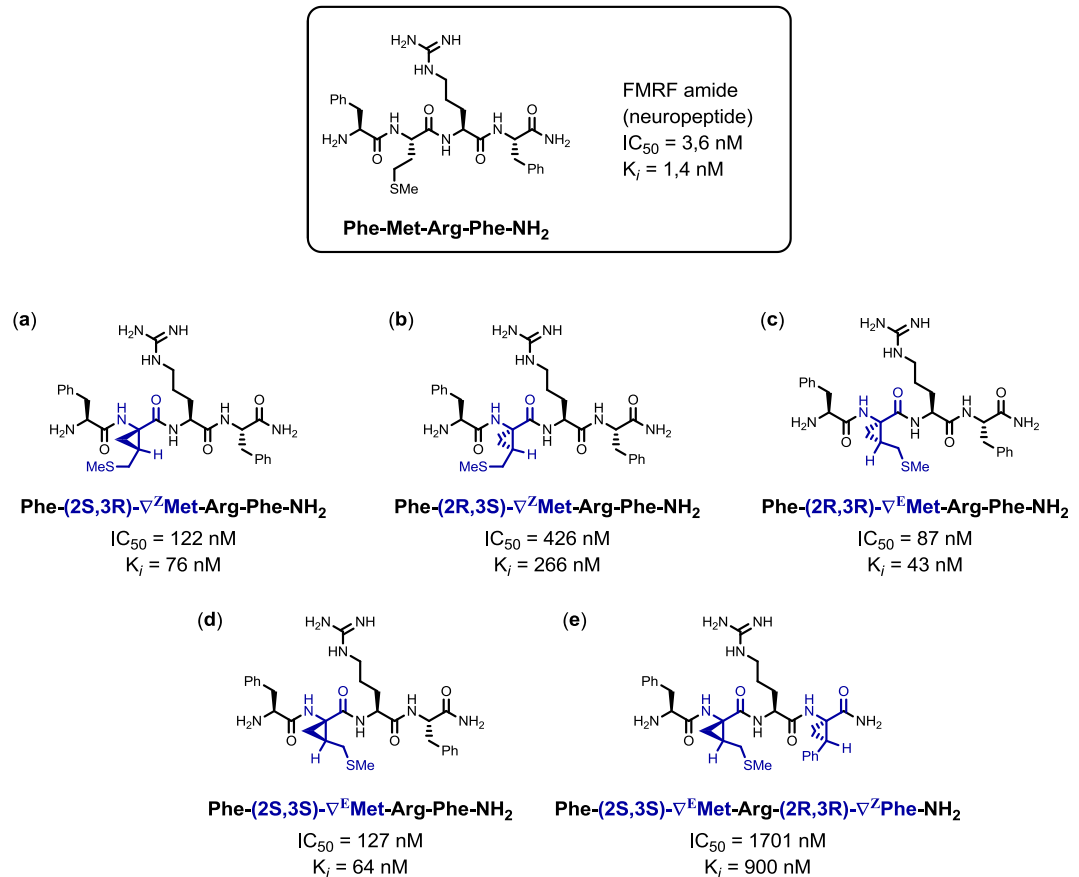
l'activité globale de ce dernier, permettant une liaison plus forte au récepteur lorsque l'angle χ se situe à environ 0° (∇^Z Phe, cas **b**). Il est donc possible d'émettre l'hypothèse que la conformation active du peptide au récepteur possède un angle χ se rapprochant de 0° . Dans ce cas, la différence d'activité observée entre le peptide natif et le cas (**b**) illustre le coût entropique à surmonter pour que la chaîne latérale de l'unité Phe se place dans une telle orientation avant la liaison au récepteur.

Schéma 59. Identification de la conformation active des chaînes latérales d'un peptide par l'utilisation de dérivés d'ACC substitués^{125r,127}



Le groupe du professeur Burgess se spécialise dans l'utilisation de ce type d'acide aminé pour étudier le comportement de différents peptides envers les récepteurs opioïdes. Dans l'étude présentée au **Schéma 60**, la méthionine contenue dans le peptide natif (FMRF amide) a indépendamment été remplacée par les 4 diastéréoisomères possibles du dérivé d'ACC substitué correspondant, la 2,3-méthanométhionine ∇ Met (**a**, **b**, **c**, **d**), puis tous ces mimes peptidiques ont été testés de manière *in vitro* et *in vivo*.¹²⁸ Tel que le démontre les résultats issus des études *in vitro* caractérisant la force de liaison au récepteur (**Schéma 60**), aucun des quatre peptidomimétiques synthétisés n'a démontré une liaison plus forte au récepteur que le peptide natif (FRMF amide). Ceci suggère que la conformation active du peptide n'implique pas un angle χ de l'unité méthionine qui soit près de 0° ou de 120° .

Schéma 60. Étude structure-activité du neuropeptide FRMF amide par l'utilisation de dérivés d'ACC substitués¹²⁸

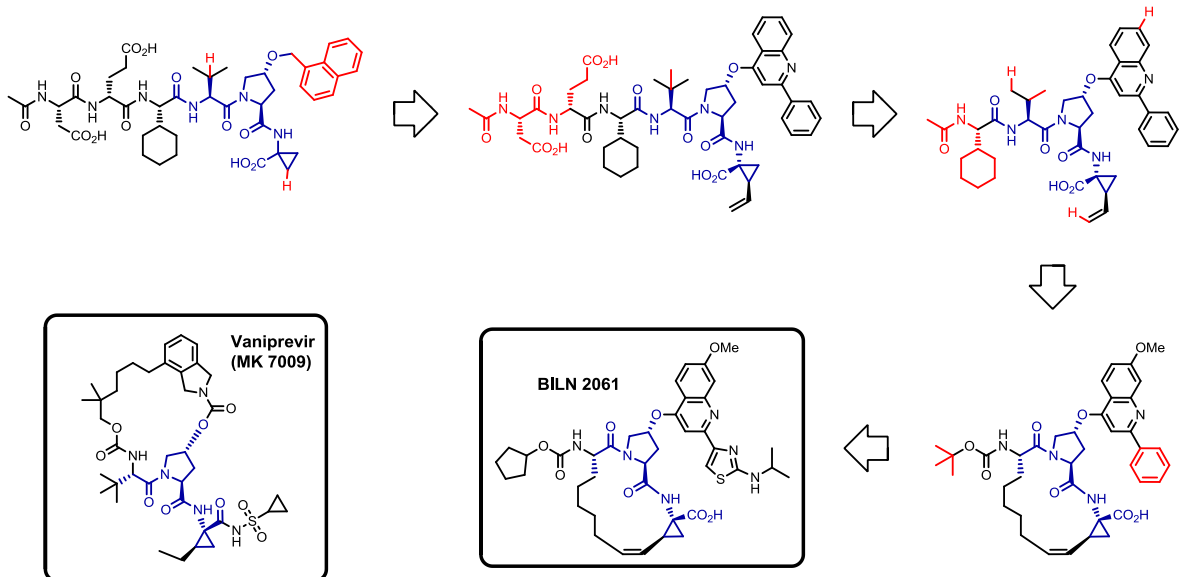


Cependant, les auteurs notent que les courbes dose-réponse obtenues de l'étude *in vivo*, mesurées par des signes d'abstinence de morphine chez des rats, démontrent qu'ils possèdent tous une activité supérieure par rapport au peptide natif, ce qui peut sembler contradictoire à l'étude *in vitro*. Cette divergence des résultats obtenus de manière *in vitro* et *in vivo* s'explique par une plus grande stabilité métabolique des mimes peptidiques contenant l'unité ∇ Met. En effet, cette unité n'est pas aussi bien reconnue et/ou hydrolysée aussi rapidement par les protéases provoquant la dégradation du peptide, menant à un temps de demi-vie de ce dernier significativement accru en milieu biologique. De façon encore plus surprenante, le fait de remplacer un autre acide aminé de la séquence (Phe) par son mime cyclopropanique correspondant provoque une chute supplémentaire en termes de

force de liaison au récepteur, mais augmente encore plus son activité *in vivo*, dû à une stabilité métabolique accrue (e). De manière générale, cette étude démontre la stabilité métabolique accrue des dérivés d'ACC substitués, ainsi que la possibilité d'utiliser ces derniers pour le développement mimes peptidiques plus actifs *in vivo*.

Les dérivés d'ACC ont également été utilisés de manière intensive par la compagnie Boehringer Ingelheim au début des années 2000, puis un peu plus tard par Merck, lors du développement d'inhibiteurs de la protéase HCV NS3, en vue de la découverte et commercialisation d'un médicament contre l'hépatite C.¹²⁹ Tel qu'illustré au **Schéma 61**, la structure du composé actif a été optimisée au cours des années afin d'augmenter sa stabilité métabolique et sa puissance, pour finalement obtenir la structure optimale pseudopeptidique du composé BILN 2061.

Schéma 61. Optimisation structurelle pour le développement d'inhibiteurs de la protéase HCV NS3 contenant un dérivé d'ACC¹²⁹

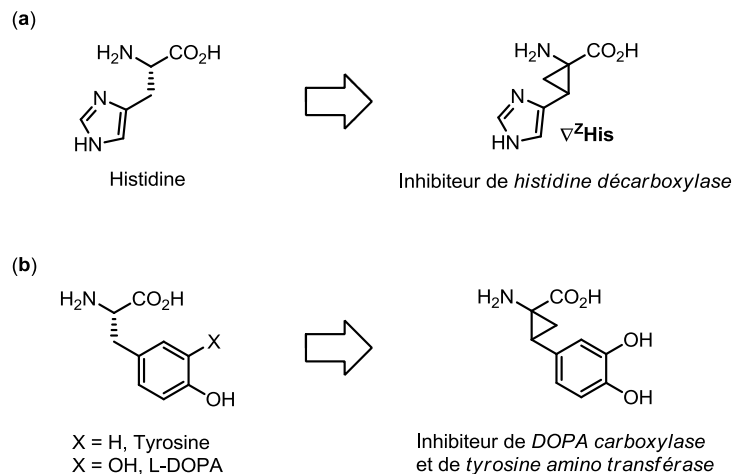


Au cours de ce processus, l'hexapeptide initial contenant un dérivé d'ACC a été réduit en un tripeptide, et un macrocycle a été introduit dans la structure afin de rigidifier sa conformation globale. Il est à noter que les chercheurs de cette étude ont déterminé que

l'unité hydroxyproline-ACC (dessinée en bleue), présente du début à la fin, était absolument nécessaire pour l'activité biologique. La compagnie Merck a également développé un médicament de structure très similaire pour le traitement de l'hépatite C (Vaniprevir ou MK-7009), actuellement en phase clinique, où la présence d'un macrocycle ainsi que d'une unité hydroxyproline-ACC est aussi optimale (**Schéma 61**).¹²⁹

Dû à leur ressemblance structurelle aux acides aminés protéinogéniques, les dérivés d'ACC substitués peuvent agir comme inhibiteurs réversibles des enzymes responsables de leur dégradation. En effet, leur similarité structurelle permet une liaison aussi efficace, sinon plus forte, au site actif de ces protéases. Cependant, tel que mentionné plus tôt, ces acides aminés sont beaucoup plus résistants à la dégradation métabolique. Comme les dérivés d'ACC substitués peuvent se lier spécifiquement au site actif de l'enzyme sans se faire dégrader (ou de façon moins rapide), ils sont des candidats idéaux comme inhibiteurs compétitifs. Deux exemples de ce type de situation sont illustrés au **Schéma 62**.¹³⁰ En effet, la 2,3-méthanohistidine est un inhibiteur de l'histidine décarboxylase (**a**), et de la même façon, le dérivé cyclopropanique correspondant au L-DOPA est un inhibiteur des enzymes DOPA carboxylase et tyrosine amino transférase (**b**).

Schéma 62. Les dérivés d'ACC substitués comme inhibiteurs compétitifs de la dégradation d'acides aminés protéinogéniques¹³⁰



2.2 Méthodes de synthèse stéréosélective des dérivés d'ACC substitués

En raison des multiples applications des dérivés d'ACC substitués en chimie médicinale, de nombreux efforts sont voués au développement de méthodes synthétiques efficaces pour leur formation.¹¹⁵ Ces composés possèdent dans leur structure au moins deux centres stéréogéniques, et il a été démontré à maintes reprises que la stéréochimie relative et absolue du dérivé d'ACC substitué utilisé a une importance capitale sur l'activité biologique du composé dans lequel il est inclus. De ce fait, diverses stratégies ont été explorées pour leur formation stéréosélective. Étant donné que ce chapitre se concentre sur le développement de nouvelles méthodes énantiosélectives pour leur formation, l'emphase de cette section sera mise sur les réactions de la littérature menant à leur isolement sous forme énantioenrichie.

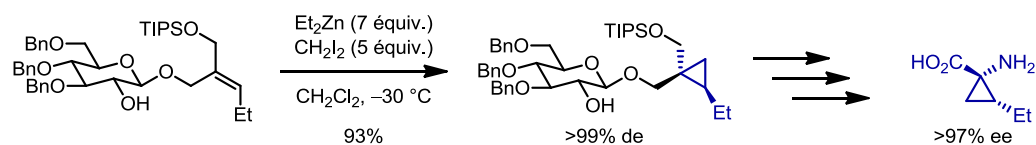
2.2.1 Méthodes utilisant une quantité stoechiométrique de réactif chiral

L'utilisation d'auxiliaires chiraux pour la formation stéréosélective de dérivés d'ACC est une pratique assez répandue dans la littérature, en partie dû au manque de généralité des méthodes catalytiques asymétriques existantes (voir section 2.2.2). Bien que l'utilisation d'auxiliaires chiraux permet souvent l'accès à un éventail plus varié de dérivés d'ACC énantioenrichis, leur clivage ainsi que la dérivatisation au dérivé cible nécessite souvent plusieurs étapes synthétiquement non-productives, rendant tout le processus beaucoup plus fastidieux. Une des stratégies de ce type des plus efficaces implique l'utilisation de réactions de cyclopropanation diastéréosélective, où l'un des deux substrats impliqués est flanqué d'un auxiliaire chiral énantio pur qui pourra être clivé de façon efficace par la suite. Des exemples représentatifs de ce type d'approches via des réactions de cyclopropanations conventionnelles sont illustrés au **Schéma 63**, soit par l'utilisation d'une réaction de Simmons-Smith (**a**),⁶² via un intermédiaire métal-carbène issu d'un

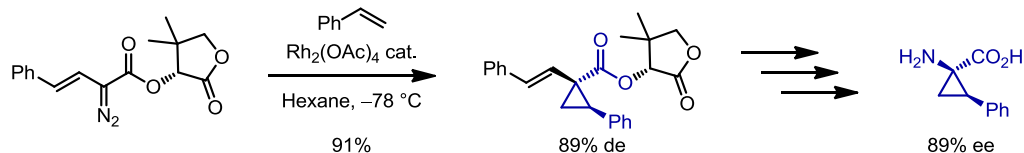
composé diazoïque **(b)**,¹³¹ ou via un séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC, **c**).^{91q,132}

Schéma 63. Exemples de la synthèse énantiosélective de dérivés d'ACC via des réactions diastéréosélectives de cyclopropanation via des méthodes conventionnelles^{62,131,132}

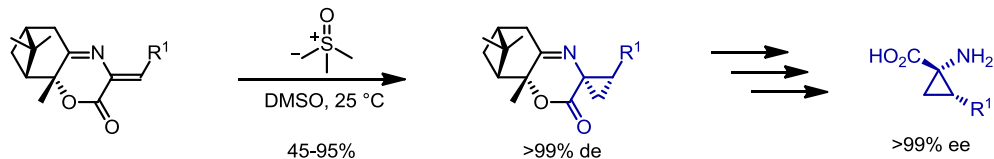
(a) Via un intermédiaire halométhylmétal (réaction de Simmons-Smith)



(b) Via un intermédiaire métal-carbène par décomposition de composés diazoïques

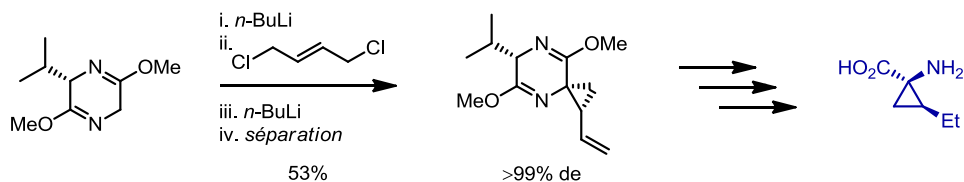


(c) Via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC)



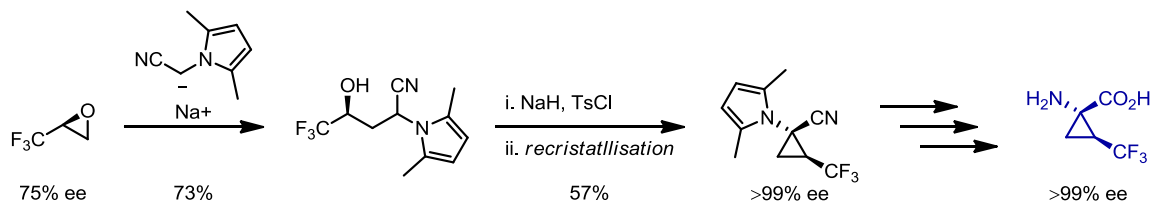
Le groupe du professeur Schöllkopf se spécialise dans l'utilisation d'auxiliaires chiraux de type éthers bis-lactimes pour la synthèse énantiosélective d'acides aminés non-protéinogéniques de toute sorte. En ce qui concerne la synthèse des dérivés d'ACC, il est possible d'effectuer une double alkylation de ce genre de substrat en utilisant le 1,4-dichlorobut-2-ène comme di-électrophile (**Schéma 64**).¹³³ Cette réaction procède via deux substitutions nucléophiles consécutives menant au dérivé vinylocyclopropane correspondant, qui après hydrogénation et clivage de l'auxiliaire, donne accès au dérivé d'ACC substitué par un groupement éthyle.

Schéma 64. Synthèse énantiosélective d'un dérivé d'ACC par une double alkylation d'un éther bis-lactime chiral¹³³



Plutôt que d'utiliser un auxiliaire chiral clivable, il est possible d'effectuer une réaction de cyclopropanation stéréospécifique en utilisant un substrat chiral énantioenrichi. Dans l'exemple présenté au **Schéma 65**, un époxyde chiral énantioenrichi est d'abord ouvert par l'addition d'un anion de type α -aminonitrile protégé, puis la nature stéréospécifique de la réaction S_N^2 subséquente permet la formation stéréosélective du dérivé d'ACC substitué correspondant.¹³⁴

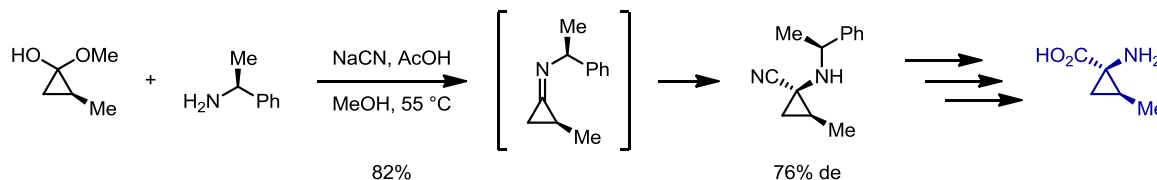
Schéma 65. Synthèse énantiosélective d'un dérivé d'ACC via une fermeture de cycle stéréospécifique¹³⁴



Une autre stratégie consiste à utiliser un dérivé cyclopropanique énantioenrichi pouvant servir de précurseur synthétique d'un acide aminé de type ACC. Une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse d'acides aminés est la réaction de Strecker, où une imine subit une addition nucléophile par un anion cyanure. Bien que l'utilisation de cette transformation représente un défi considérable dans le cas des dérivés d'ACC, un exemple efficace de cette stratégie est démontré au **Schéma 66**.¹³⁵ Dans ce cas particulier, une amine chirale énantioenrichie réagit avec un hémiacétal pour former l'imine servant de substrat dans la réaction de Strecker diastéréosélective subséquente. Bien qu'il s'agit d'un cas de double différenciation, les auteurs ont noté que la stéréochimie absolue de l'amine utilisée n'avait

presque pas d'influence sur la face d'attaque de l'anion cyanure sur l'imine, qui est majoritairement contrôlée par le centre chiral déjà présent sur le cyclopropane.

Schéma 66. Synthèse énantiosélective d'un dérivé d'ACC par une réaction de Strecker diastéréosélective¹³⁵

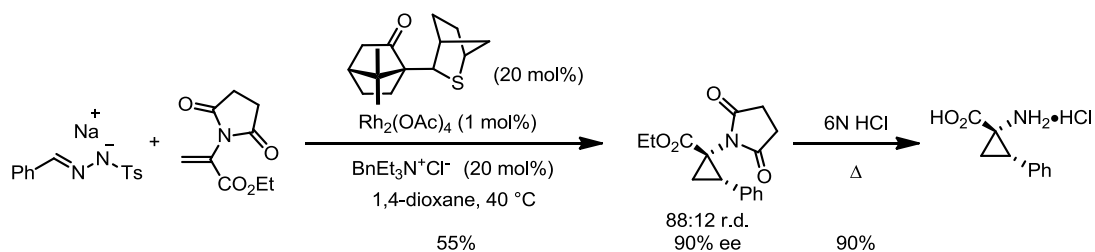


2.2.2 Méthodes catalytiques asymétriques

Dans les vingt dernières années, l'utilisation de la catalyse asymétrique pour la synthèse énantiosélective de composés chiraux est devenue monnaie courante dans la littérature, dû aux avantages évidents qu'offre ce type de stratégie par rapport à l'utilisation de réactifs chiraux en quantité stoechiométrique (section 2.2.1). Malgré ce fait, il n'existe que très peu d'exemples de cette pratique pour la synthèse de dérivés d'ACC substitués.

Le groupe du professeur Aggarwal a développé une méthode élégante utilisant un thioéther chiral en quantité catalytique en combinaison avec un catalyseur de Rh(II) achiral (**Schéma 67**, analogue au **Schéma 44a**).⁹⁹

Schéma 67. Utilisation d'un thioéther chiral pour la formation catalytique asymétrique de dérivés d'ACC⁹⁹

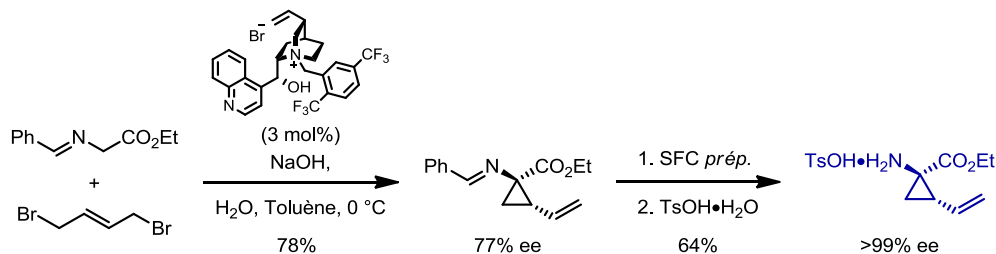


Cette transformation consiste en la formation d'un carbène métallique qui pourra réagir avec le thioéther pour former un ylure de soufre chiral, actif dans une réaction de

cyclopropanation de type MIRC avec un déhydroacide aminé protégé. Bien que cette méthode fournisse un accès rapide aux dérivés d'ACC sous forme énantiométrique, le rendement moyen et le fait d'utiliser 20 mol% du thioéther chiral demeurent des aspects à améliorer.

Dû à l'importance des dérivés d'ACC substitués par un groupement vinyle ou éthyle en chimie médicinale (section 2.1.2), la compagnie Merck a développé une méthode à faible coût pour la production de cette unité, en vue du développement de sa synthèse sur une échelle industrielle (**Schéma 68**).^{129k} De façon semblable à la réaction présentée au **Schéma 64**, cette transformation procède via deux substitutions nucléophiles consécutives d'un équivalent de glycine sur un dérivé 1,4-dihalobut-2-ène. L'organocatalyseur ajouté sert de contre-ion du nucléophile attaquant (agent de transfert de phase), fournissant un environnement chiral adéquat pour la formation énantiosélective du dérivé cyclopropanique voulu. Bien que l'excès énantiomère du produit initial n'est que de 77% ee et que les énantiomères doivent alors être séparés par chromatographie préparative SFC sur phase stationnaire chirale, les chimistes de chez Merck ont calculé que cette méthode demeure la plus économique pour l'obtention du dérivé d'ACC sous sa forme énantiopure. Ce travail démontre clairement qu'il y a place à l'amélioration pour le développement futur de méthodes plus efficaces pour la formation stéréosélective de ces unités.

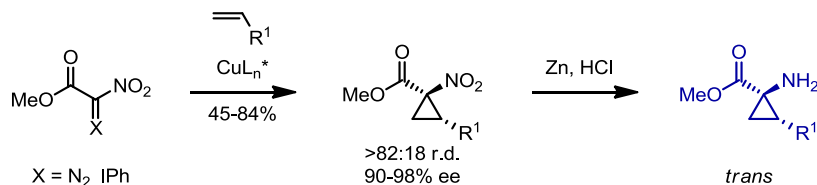
Schéma 68. Synthèse organocatalytique asymétrique d'un dérivé d'ACC via une double alkylation d'un dérivé de glycine^{129k}



Les réactions de cyclopropanation catalytiques asymétriques procédant via un intermédiaire métal-carbène, étant relativement bien développées dans la littérature, sont

des moyens efficaces pour accéder aux dérivés d'ACC substitués. En effet, suite à la réaction de cyclopropanation, il est parfois possible d'effectuer des manipulations de groupements fonctionnels pour obtenir les fonctions amine et acide carboxylique du dérivé d'ACC voulu (voir section 1.3.1.1, **Schéma 4**). Le groupe de recherche du professeur André Charette s'intéresse à ce type de stratégie depuis quelques années, plus précisément en utilisant des composés α -nitro diazocarbonylés comme précurseurs de dérivés d'ACC. Le groupement nitro est réduit en amine suite à la réaction de cyclopropanation, pour arriver à l'acide aminé C-protégé (**Schéma 69**).

Schéma 69. Utilisation d'un précurseur de carbène de type α -nitroester pour la synthèse catalytique asymétrique de dérivés d'ACC *trans* (travaux de Ryan Wurz et Benoît Moreau)^{77,78}



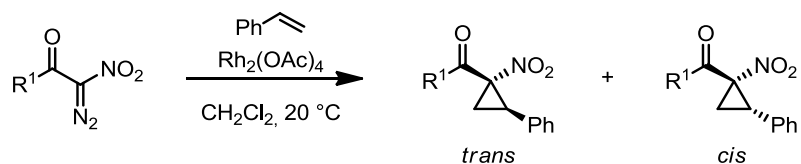
Ryan Wurz, un ancien doctorant de notre groupe, a initié ce programme de recherche avec le développement d'une méthode de synthèse viable d'une grande variété de ces composés sous leur forme racémique.⁷⁷ Un nombre considérable de conditions ont été explorées pour le développement d'une version énantiosélective de cette réaction à l'époque, en vain.^{74b} Benoît Moreau a réussi, en 2005, à développer la première cyclopropanation catalytique asymétrique efficace de ce type, en utilisant un ylore d'iodonium dérivé du méthylnitroacétate et un catalyseur de Cu(I) chiral (**Schéma 69**, voir aussi **Schéma 32a**).⁷⁸ Dans cette réaction, le diastéréoisomère *trans* du dérivé cyclopropanique est obtenu sélectivement et avec de bons excès énantiomères. Un des buts à la base de cette thèse de doctorat est le développement d'une méthode catalytique asymétrique complémentaire et analogue utilisant des composés α -nitro diazocarbonylés, mais cette fois pour un accès sélectif au diastéréoisomère *cis*. Les prochaines sections de ce chapitre décrivent le développement de cette méthodologie de façon détaillée.

2.3 Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -nitro-diazocétones par catalyse avec des complexes de Rh(II)

2.3.1 Modèle de Doyle et accès au diastéréoisomère *cis*

Afin de renverser la diastéréosélectivité de la réaction de cyclopropanation développée par Benoît Moreau, il faut d'abord comprendre la raison initiale d'une telle sélectivité pour cet isomère. Une publication clé pour la compréhension de ce résultat est une étude publiée en 1990 par le professeur Dailey, dans laquelle différents composés α -nitro diazométhanes ont été utilisés comme précurseurs de carbène dans la cyclopropanation d'alcènes par catalyse avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.¹³⁶ Ryan Wurz a poursuivi cette étude dans les années 2000 en testant d'autres composés de ce type dans les mêmes conditions.¹³⁷ Afin de simplifier cette analyse, seulement les résultats impliquant l'utilisation de composés α -nitro diazocarbonylés avec le styrène seront discutés. Les résultats combinés de ces deux études sont résumés au **Tableau 1**.

Tableau 1. Influence de la nature du carbonyle sur la diastéréosélectivité observée pour la cyclopropanation de composés α -nitro diazocarbonylés^{136,137}



Entrée	R ¹	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b
1	OEt	80	12:88
2	O <i>i</i> -Pr	78	25:75
3	Me	77	22:78
4	<i>t</i> -Bu	55	80:20
5	Ph	74	84:16
6	PMP ^c	71	88:12

^aRendement isolé du mélange de diastéréoisomères. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cPMP = *p*-OMe-C₆H₄.

Tel qu'il est possible de le constater, la nature du groupement R^1 a une énorme influence sur la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, lorsqu'un α -nitroester ou une α -nitrocétone non-encombré est employé, le diastéréoisomère *trans* est majoritaire, tandis que l'utilisation d'une cétone encombrée et/ou basique mènera majoritairement à l'isomère *cis*. Cette tendance est expliquée par les auteurs comme étant une combinaison de deux effets différents, de nature stérique et électronique. Plus le groupement R^1 est encombrant et/ou basique, plus la réaction sera diastéréosélective pour le produit *cis*. Afin de mieux comprendre ces deux effets, une analyse de l'état de transition de la formation du cyclopropane est nécessaire. La plupart des experts dans ce domaine s'accordent pour dire que la cyclopropanation utilisant des composés diazocarbonylés implique un état de transition de type [2+1] (ou chélétropique), où le carbène formé est stabilisé par le catalyseur de Rh, et où la formation des deux liens σ se fait de manière concertée, mais asynchrone (les deux liens ne se forment pas à la même vitesse).^{63a} Ce caractère asynchrone vient polariser la double liaison de l'alcène impliqué, faisant apparaître des charges partielles à l'état de transition. Ce dernier est considéré comme relativement tôt, ressemblant un peu plus aux produits de départs qu'au dérivé cyclopropanique final. De plus, l'approche de l'alcène se fera de manière à faire pointer son substituant le plus gros (ici, Ph) vers l'extérieur du complexe, afin de minimiser l'encombrement avec le mur de ligands liés au catalyseur de Rh (**Figure 4**).⁶³

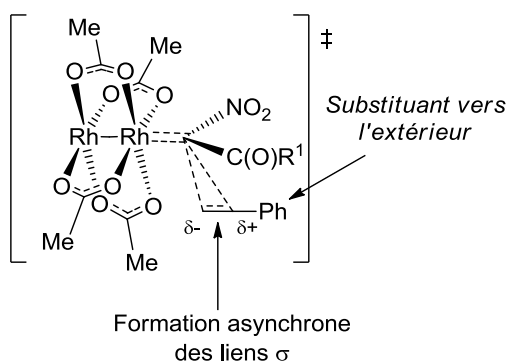
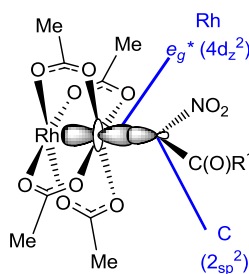


Figure 4. Allure générale de la cycloaddition [2+1] entre le carbène de Rh et l'alcène, sans tenir compte de la conformation de l'alcène ou du carbène

Il est important de noter que cet état de transition demeure simpliste, et ne peut expliquer en soi la tendance de diastéréosélectivité observée au **Tableau 1**. En effet, pour ce faire, il est nécessaire de prendre en compte les conformations exactes de l'alcène et du carbène, qui ne sont pas définies à la **Figure 4**. Les orbitales moléculaires σ et π du carbène métallique sont représentées à la **Figure 5**.¹³⁸ La liaison σ Rh-C doit être vue comme une liaison dative (donation de C vers Rh), impliquant une interaction entre l'orbitale pleine $2sp^2$ du carbone et l'orbitale vide $e_g^*(4d_z^2)$ du complexe de Rh (**a**). La liaison π est le résultat d'une rétrodonation de Rh vers C, entre l'orbitale pleine $4d_{xz}$ du Rh et l'orbitale vide $2p_x$ du carbone. Afin de permettre cette dernière interaction stabilisante, les substituants du carbène devront se placer en conformation éclipsée par rapport aux ligands carboxylates, malgré le fait que l'encombrement stérique soit plus important dans cette conformation (**Figure 5b**).

(a) Représentation de l'orbitale moléculaire $\sigma_{\text{Rh-C}}$ (donation de C vers Rh)



(b) Représentation de l'orbitale moléculaire $\pi_{\text{Rh-C}}$ (rétrodonation de Rh vers C)

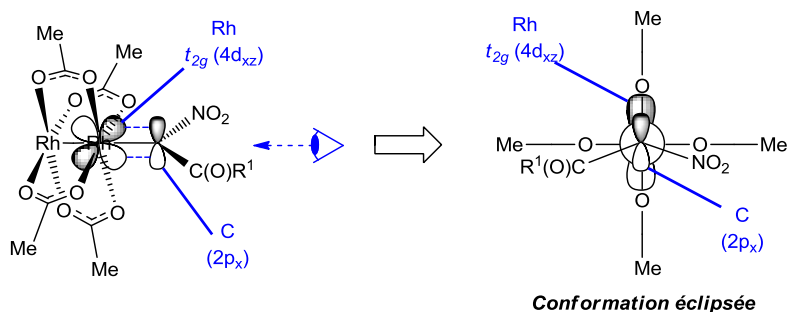


Figure 5. Représentations des orbitales moléculaires liantes du carbène σ Rh-C (**a**) et π Rh-C (**b**)

De plus, il est important de noter que ce type de carbène est électrophile (carbène de Fischer), et deux formes de résonance distinctes, chacune étant présente de façon importante, doivent être prises en compte (**Figure 6**). Une charge partielle positive est située sur l'atome de carbone, tandis que l'atome de Rh porte une charge partielle négative pouvant être délocalisée sur l'autre atome de Rh du complexe par le bris du lien σ Rh-Rh. Cet autre atome de Rh est d'ailleurs souvent perçu comme un 'puits électronique' pouvant stabiliser les complexes intermédiaires des réactions de type métal-carbène. Une preuve expérimentale additionnelle de l'électrophilie de ce type de carbène de Rh est que les alcènes les plus réactifs dans cette réaction de cyclopropanation sont les alcènes nucléophiles, riches en électrons (voir aussi **Schéma 29**).⁶³

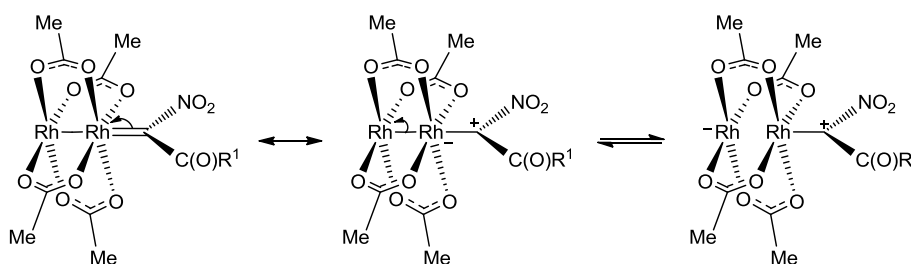


Figure 6. Formes de résonance majeures du carbène métallique

Les carbènes métalliques dérivés de composés α -diazocarbonylés peuvent théoriquement exister dans plusieurs conformations distinctes, se distinguant par la qualité du recouvrement orbitalaire entre les orbitales π Rh-C et π C-O. Deux situations extrêmes sont représentées à la **Figure 7**. Les conformations dites 'in-plane' indiquent un recouvrement orbitalaire total, les deux orbitales π étant alors pleinement conjugués (**a**). Les conformations 'out-of-plane', à l'opposé, représentent une situation où aucune communication orbitalaire n'existe entre les systèmes π Rh-C et π C-O (**b**). Il a été déterminé par des calculs DFT que les conformations les plus stables de ces carbènes de rhodium (avec le diazoacétate de méthyle (MDA) et $ML_n=Rh_2(HCO_2)_4$) sont de type 'out-of-plane' (**b**), et que c'est également dans cette conformation qu'ils réagissent, que ce soit dans des réactions de cyclopropanation ou des réactions d'insertion C-H.^{138a,139}

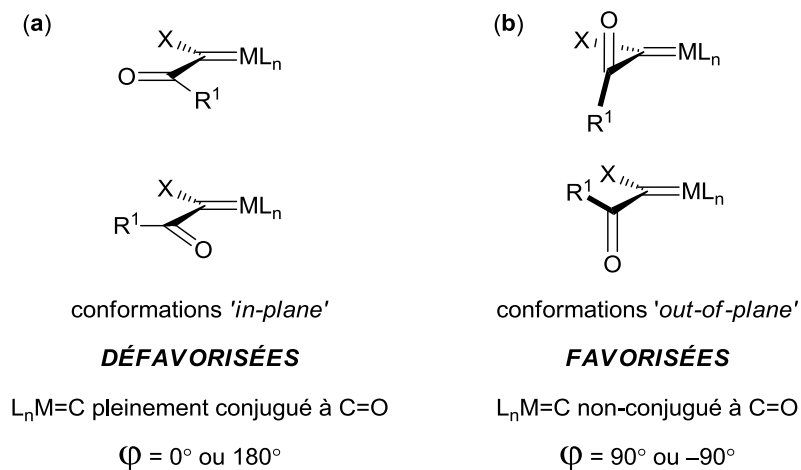


Figure 7. Conformations possibles des intermédiaires de type métal-carbène dérivés de composés diazocarbonylés^{138a,139}

Dans notre cas, le groupement X est un nitro (NO_2), isoélectronique à un groupement carboxylate (CO_2^-), pouvant également adopter soit une conformation 'in-plane' ou 'out-of-plane', ce qui vient augmenter le nombre de possibilités conformationnelles du carbène (**Figure 8**). Dans cette situation, trois types de conformations sont possibles, soit 'in-in' (**a**), où le nitro et le carbonyle sont conjugués avec le carbène, 'in-out' (**b**), où seulement un des deux groupements électroattracteurs est conjugué, et 'out-out' (**c**), où aucun des deux n'est conjugué avec le carbène. David Marcoux a proposé qu'avec des dérivés 1,1-dicarboxyliques, la conformation 'in-in' était énergétiquement trop élevée pour exister, tandis que la conformation 'out-out' (**c**) était non-réactive, dû à l'encombrement stérique relativement élevé de cette conformation à l'approche de l'alcène.^{20,79,140} Il a alors proposé que la conformation 'in-out' (**b**) était réactive et présente à l'état de transition. Sébastien Goudreau, utilisant un modèle légèrement différent issu d'une analyse poussée des tendances de diastéréosélectivités observées avec une panoplie de composés diazoïques, a conclu que la conformation 'out-out' est bel et bien la conformation réactive de ce type de carbène, lorsque sa structure le permet.¹⁴¹ Dans notre cas, que la conformation réactive soit 'in-out' (**b**) ou 'out-out' (**c**) importe peu, puisque le résultat de l'analyse de notre système réactionnel sera le même.

Cependant, il est important de noter que dans tous les cas, la conformation réactive du carbène possède au moins un des deux groupements (NO_2 ou $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$) en position ‘out-of-plane’ (cas **b** ou **c**), ce qui sera très important lors de l’analyse de l’approche de l’alcène (*vide infra*). De plus, notons que ce genre d’analyse peut s’appliquer à différents autres carbènes de type 1,1-di-accepteurs, tel qu’il sera présenté dans les chapitres 3 et 6.

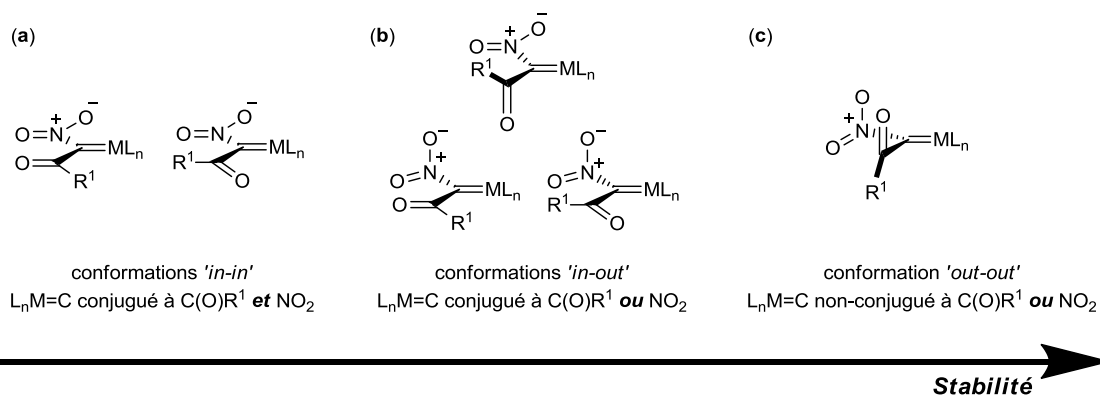


Figure 8. Conformations possibles de carbènes métalliques dérivés de composés α -nitro diazocarbonylés

Pour une analyse plus complète de la réaction de cyclopropanation, certaines considérations orbitales générales s’appliquant à ce type de cycloaddition [2+1] doivent être prises en compte lors de l’approche de l’alcène (**Figure 9**). Comme dans toutes les réactions de cycloadditions, deux interactions orbitales stabilisantes principales sont en jeu, soit entre la HOMO de l’alcène et la LUMO du carbène (**a**), ou entre la HOMO du carbène et la LUMO de l’alcène (**b**). Puisque dans ce cas le carbène est électrophile (carbène de Fischer) et fortement polarisé, sa LUMO est de basse énergie et l’interaction apportant la contribution majeure sur la vitesse de la réaction est donc celle présentée à la **Figure 9a**. Bien que l’interaction HOMO-LUMO décrite dans la **Figure 9b** est d’importance moindre pour la vitesse globale de la réaction, elle y contribue quand même. Cette interaction peut donc influencer dans une certaine mesure la position relative des liens $\text{Rh}=\text{C}$ du carbène et $\text{C}=\text{C}$ de l’alcène, étant maximale lorsque ces liens sont parallèles.

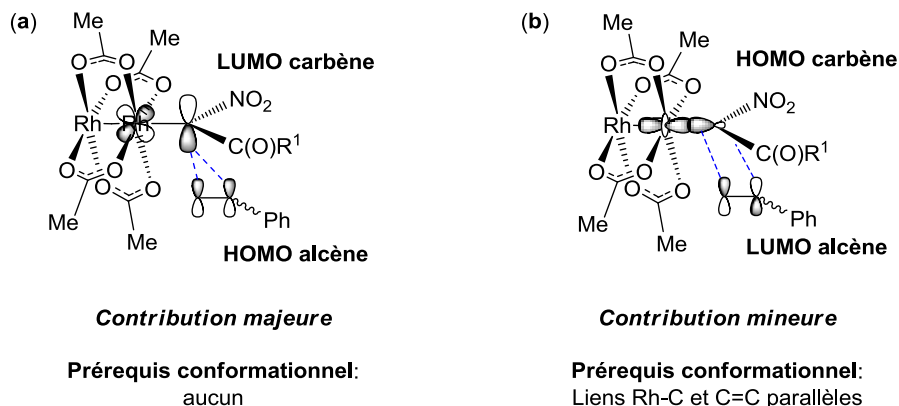


Figure 9. Contributions orbitales principales entre l'alcène et le carbène métallique à l'état de transition de la cycloaddition [2+1], (a) entre la HOMO de l'alcène et la LUMO du carbène (b) entre la HOMO du carbène et la LUMO de l'alcène.

La position du substituant de l'alcène par rapport à ceux du carbène métallique est un élément déterminant pour la compréhension du mécanisme de stéréoinduction de ce type de réaction. Au cours des années, les professeurs Doyle et Davies ont proposé des modèles différant simplement d'après l'emplacement du substituant de l'alcène (ici, Ph) et de l'angle adopté par la double liaison par rapport au lien Rh=C (**Figure 10**). Bien que ces modèles ont été calculés et développés avec des systèmes de type styryle-ester (X = styryle, R¹ = OMe) ou simplement de type ester (X = H, R¹ = OEt) plutôt que α -nitrocarbonyle (X = NO₂) comme dans notre cas, il semble raisonnable d'assumer que le même genre d'analyse est également viable ici.^{17,63,139a,142} D'abord, il faut savoir que les ligands carboxylates à proximité du carbène sont littéralement considérés comme un 'mur', et l'alcène s'approchant doit disposer ses substituants vers l'extérieur du complexe, afin de minimiser les contacts avec ce 'mur'. Dans le modèle initialement proposé par Davies en 1996 (a), la liaison C=C de l'alcène est presque perpendiculaire à la liaison Rh=C du carbène, où la présence d'une interaction HOMO-LUMO tel que celle présentée à la **Figure 9b** est presque nulle.¹⁷ Ce modèle a été proposé majoritairement sur la base du fait que les alcènes 1,2-disubstitués *trans* ne sont pas réactifs dans ce type de transformation. Suite à des calculs DFT, le groupe du professeur Davies révisa son modèle en 2003, positionnant cette

fois la liaison C=C de manière parfaitement parallèle au lien Rh=C **(b)**.^{139a} Le modèle proposé par Doyle en 1984, puis un peu plus tard par Casey **(c)**,¹⁴³ où la liaison C=C de l'alcène est placée à environ 30° de celle du carbène, est celui préconisé dans notre groupe, puisque plus adéquat que les deux autres tant au niveau stérique qu'électronique. En effet, c'est dans cette conformation que le groupement Ph reçoit le moins de répulsion stérique, soit de la part du groupement X ou du groupement C(O)R¹. De plus, ce modèle est le seul pouvant expliquer tous les résultats de diastéréosélectivité obtenus dans la littérature en cyclopropanation catalysée au Rh, peu importe la structure du carbène métallique.¹⁴¹

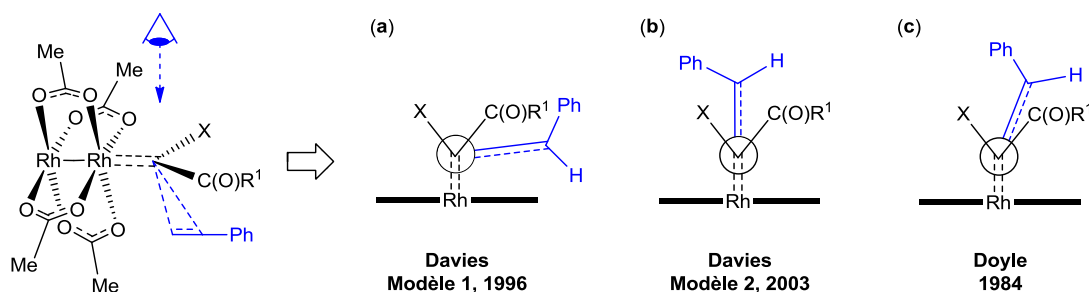


Figure 10. Modèles proposés par Davies et Doyle illustrant la position de l'alcène par rapport au carbène à l'état de transition

En appliquant le modèle proposé par Doyle (**Figure 10c**) à notre système, on obtient deux états de transition en compétition, résultant en la formation de chacun des deux diastéréoisomères du produit (**Figure 11**). Il est clair d'après ce modèle que plus R¹ sera stériquement encombré, plus l'état de transition **(a)** sera défavorisé, augmentant le ratio *cis:trans* observé dans le produit. Cet effet stérique est bel et bien observé, d'après les résultats présentés au **Tableau 1**. Par exemple, l'utilisation d'un ester éthylique (C(O)R¹ = CO₂Et) mène à un ratio *cis:trans* de 12:88, tandis que l'utilisation d'un ester isopropylique plus encombré (C(O)R¹ = CO₂*i*-Pr) augmente la proportion de l'isomère *cis* de manière significative à 25:75 (entrée 1 vs 2).

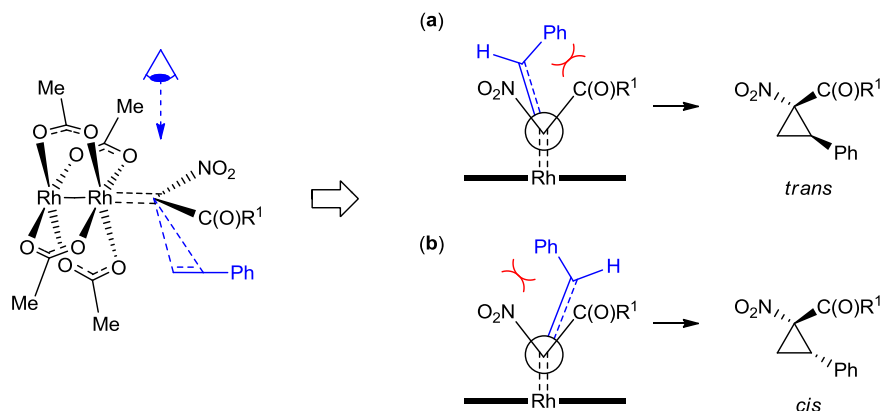


Figure 11. Transposition du modèle de Doyle aux α -nitrocarbonylés : effet de l'encombrement stérique relatif des substituants NO_2 et C(O)R^1

Cependant, l'on doit également se demander pourquoi dans les entrées 1-3 du **Tableau 1** le diastéréoisomère *trans* est obtenu majoritairement, puisque le groupement NO_2 devrait être plus petit que tous les groupements C(O)R^1 rapportés. Selon les aspects stériques de ce modèle on devrait donc toujours obtenir le diastéréoisomère *cis*, ce qui n'est pas le cas. Dans son modèle, le professeur Doyle proposa un effet stéréoélectronique entre un doublet du carbonyle du groupement C(O)R^1 , agissant ici comme HOMO, et l'orbitale antiliante π^* de l'alcène approchant, agissant ici comme LUMO (**Figure 12**, dessiné en rouge). Cette interaction est stabilisante pour l'état de transition, et n'est accessible que si le carbone α de l'alcène, où le gros lobe de sa LUMO est localisé, se trouve du côté rapproché du carbonyle. En stabilisant cet état de transition, la sélectivité observée pour le diastéréoisomère résultant en est automatiquement augmentée. Plus le carbonyle utilisé est basique, plus la HOMO de cette interaction, l'orbitale non-liante n_{O} , sera d'énergie élevée, rendant cette interaction HOMO-LUMO encore plus stabilisante et menant à une meilleure sélectivité pour le diastéréoisomère issu de cet état de transition. Selon le modèle de Doyle, on peut donc en conclure que plus le groupement C(O)R^1 sera encombré (effet stérique déstabilisant, **Figure 11**) et/ou basique (effet électronique stabilisant, **Figure 12**), plus ce groupement 'dirigera' le substituant de l'alcène en position *trans* par rapport à lui-même dans le produit final. On l'appelle alors un groupement '*trans*-directeur'.

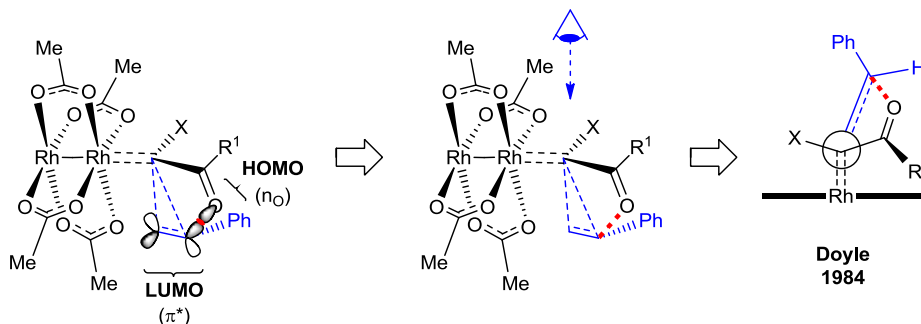


Figure 12. Effet stéréoélectronique stabilisant à l'état de transition proposé par Doyle

Lorsque le groupement $X = \text{NO}_2$ comme dans notre cas, il pourra y avoir également une stabilisation analogue entre le NO_2 et la LUMO de l'alcène approchant, menant à l'autre diastéréoisomère. Cet aspect isoélectronique des deux groupements électroattracteurs amène donc une compétition inhérente au système pour la formation de chacun des isomères. La différence stérique et/ou électronique entre les deux groupements électroattracteurs doit donc être suffisamment importante pour permettre la formation sélective d'un des isomères *cis* ou *trans* du produit. En combinant les facteurs conformationnels discutés dans les **Figures 4-9** ainsi que le modèle de Doyle, on obtient deux états de transition en compétition pouvant expliquer tous les résultats du **Tableau 1** (**Figure 13**). Lorsque $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ est un ester ou une cétone non-encombrée (entrées 1-3), l'état de transition présenté à la **Figure 13a**, où le groupe NO_2 agit comme groupement *trans*-directeur, est dominant dû à une plus grande basicité de Lewis du groupement NO_2 par rapport à $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ (effet stéréoélectronique de Doyle). Le produit majeur de la réaction est alors le produit *trans*. En utilisant une cétone plus encombrée et/ou plus basique ($\text{R}^1 = t\text{-Bu}$, Ph, PMP, entrées 4-6), il est possible de renverser cette diastéréosélectivité vers le produit *cis* (**Figure 13b**). Le groupement $\text{C}(\text{O})\text{R}^1$ est alors un groupement *trans*-directeur plus efficace que NO_2 , dû à une combinaison des effets stériques et électroniques du modèle de Doyle. Bien que seule l'attaque de l'alcène sur la face α du carbène est représentée à la **Figure 13**, l'attaque analogue sur sa face β a également lieu, formant l'autre énantiomère du produit en quantité égale puisque $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ est un catalyseur achiral.

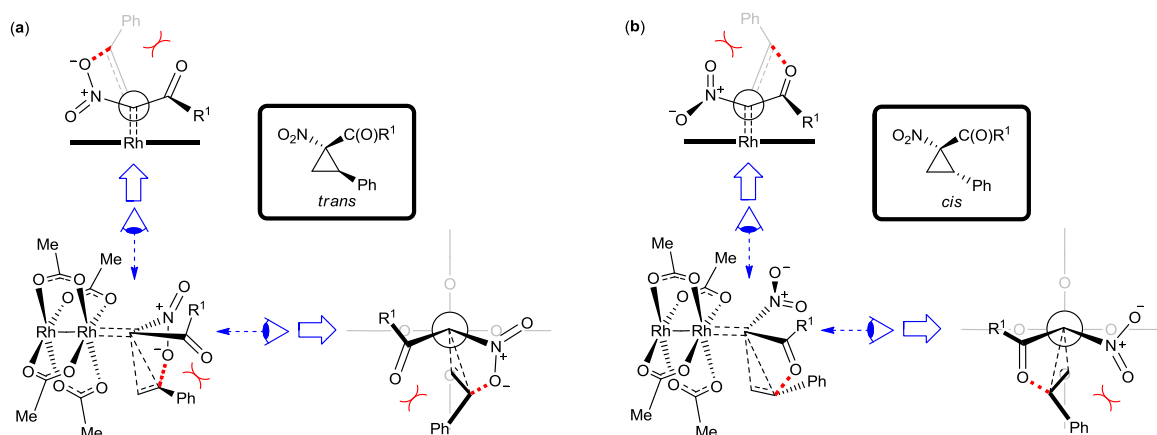
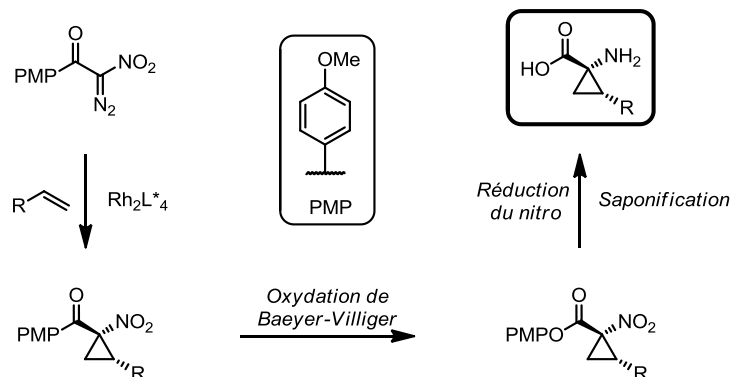


Figure 13. États de transition menant aux isomères *trans* (a) et *cis* (b) (Tableau 1)

Afin d'accéder aux diastéréoisomères *cis* des dérivés d'ACC via une méthode catalytique asymétrique en utilisant des composés α -nitro diazocarbonylés, notre stratégie est de prendre avantage de ce renversement de la diastéréosélectivité présentée au **Tableau 1**. Par exemple, l'utilisation d'une *p*-méthoxyphénylcétone ($C(O)R^1 = C(O)PMP$, entrée 6), donnant majoritairement le produit *cis* avec une bonne sélectivité, pourrait permettre d'atteindre ce but par le développement d'une méthode catalytique asymétrique correspondante utilisant ce substrat. Suite à la réaction de cyclopropanation, nous avons envisagé que l'accès aux dérivés d'ACC énantiorenrichis *cis* correspondants serait possible via l'interconversion des groupements NO_2 et $C(O)PMP$ en groupements NH_2 et CO_2H , respectivement. Pour ce faire, la cétone doit être transformée en ester via une oxidation de Baeyer-Villiger régiosélective, puis la réduction du groupement nitro en amine suivi d'une saponification devrait mener à une synthèse efficace des acides aminés correspondants (**Schéma 70**). Les différentes sous-sections suivantes décrivent le développement de cette séquence réactionnelle.

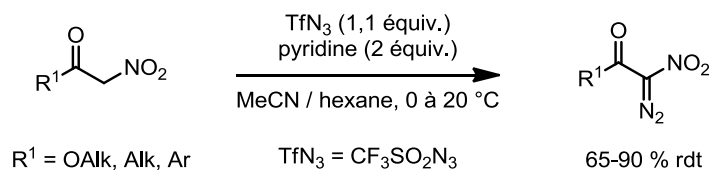
Schéma 70. Séquence synthétique envisagée pour la synthèse catalytique asymétrique de dérivés d'ACC *cis* par l'utilisation de composés α -nitro diazocarbonylés



2.3.2 Optimisation des conditions réactionnelles

La chimie des composés α -nitro diazocarbonylés est un domaine de recherche très peu exploré dans la littérature, partiellement dû aux faibles rendements obtenus par les méthodes existantes pour la synthèse des composés diazoïques.¹⁴⁴ Au début des années 2000, en quête d'une stratégie viable pour la synthèse de dérivés d'ACC, Ryan Wurz a grandement contribué à faciliter l'accès à ces composés par le développement d'une méthode efficace consistant en une réaction de transfert diazoïque de Regitz, à partir des composés α -nitrocarbonylés correspondants et de TfN₃ en présence d'une base (**Schéma 71**).^{77a}

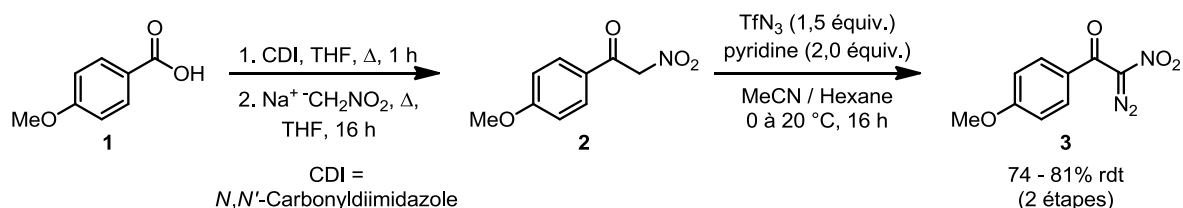
Schéma 71. Méthode développée par Ryan Wurz pour la synthèse de composés α -nitro diazocarbonylés^{77a}



Cette méthode étant efficace tant pour les dérivés esters que cétones, nous l'avons utilisé pour la synthèse de notre composé diazoïque désiré (**3**). Le composé α -nitrocétone

de départ **2** est synthétisé à partir de l'acide 4-méthoxybenzoïque (**1**) commercialement disponible par activation avec CDI et addition-élimination d'un équivalent de méthylnitronate de sodium, le tout en un seul pot (**Schéma 72**). Le composé **2** est utilisé tel quel sans purification, étant habituellement suffisamment pur après quelques extractions. Afin de maximiser le rendement, nous avons constaté à force de faire cette procédure qu'il valait mieux utiliser 1,5 équivalent de TfN₃ plutôt que 1,1, pour obtenir un rendement global de 74 à 81% sur deux étapes.

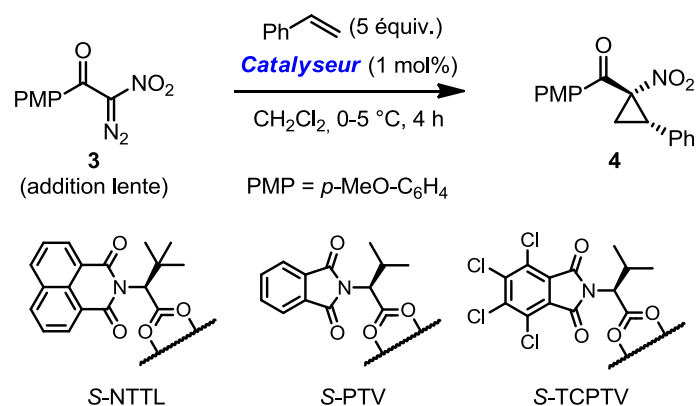
Schéma 72. Synthèse du composé diazoïque **3** à partir de l'acide 4-méthoxybenzoïque



Afin d'obtenir une réaction catalytique énantiosélective viable et efficace, il importe de bien choisir l'environnement chiral du catalyseur, nécessaire à une bonne énantioinduction. Puisque bien peu d'information est connue sur le mécanisme d'énantioinduction des catalyseurs de rhodium chiraux, nous avons d'abord sommairement établi par essai et erreur quelle structure générale du ligand serait optimale dans notre système réactionnel (**Tableau 2**). Le CH₂Cl₂ a d'abord été choisi comme solvant à 0-5 °C en effectuant une addition lente du composé diazoïque **3**, qui sont des conditions typiques en cyclopropanation par catalyse avec des complexes de Rh(II). Très peu de diversité structurale est disponible dans les catalyseurs chiraux de la littérature. Ce type de ligand étant basé sur des acides aminés, les seules unités modulables sont le groupement protecteur de l'azote ainsi que la chaîne latérale du carbone α. Les catalyseurs Rh₂(*S*-NTTL)₄ et Rh₂(*S*-PTV)₄ ont fourni le produit avec des énantiosélectivités médiocres, tandis que l'utilisation du catalyseur polychloré Rh₂(*S*-TCPTV)₄ a donné des résultats encourageants à 71% ee. Il est vraiment surprenant de constater à quel point la substitution d'hydrogènes contenus dans Rh₂(*S*-PTV)₄ par des atomes de Cl provoque un changement

drastique dans l'énantiosélectivité de la réaction (entrée 3 vs 4). De plus, bien que la croyance générale veuille que le niveau de diastéréosélectivité de la réaction soit presque exclusivement établi par la nature des substituants du carbène métallique, les résultats du **Tableau 2** montrent que le catalyseur peut aussi influencer la diastéréosélectivité de cette réaction de manière importante, que ce soit de manière négative (entrée 1 vs 2-3) ou positive (entrée 1 vs 4).

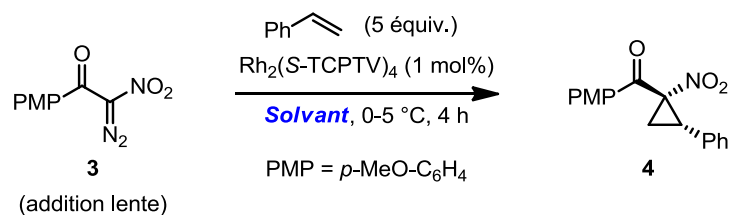
Tableau 2. Tests préliminaires pour la détermination d'une structure générale adéquate du catalyseur chiral utilisé pour la cyclopropanation énantiosélective



Entrée	Catalyseur	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b	ee (%) ^c
1	Rh ₂ (OAc) ₄	75	88:12	-
2	Rh ₂ (S-NTTL) ₄	58	61:39	28
3	Rh ₂ (S-PTV) ₄	61	66:34	4
4	Rh ₂ (S-TCPTV) ₄	72	91:9	71

^aRendement isolé du mélange de diastéréoisomères. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement.

Puisque ce type de réaction est connu pour fonctionner dans une multitude de solvants réactionnels et que ces derniers ont souvent une influence marquée sur l'énantiosélectivité obtenue,⁶³ nous avons décidé d'effectuer à ce point une optimisation exhaustive de ce paramètre, en utilisant Rh₂(S-TCPTV)₄ comme catalyseur à 0-5 °C (**Tableau 3**).

Tableau 3. Optimisation du solvant réactionnel

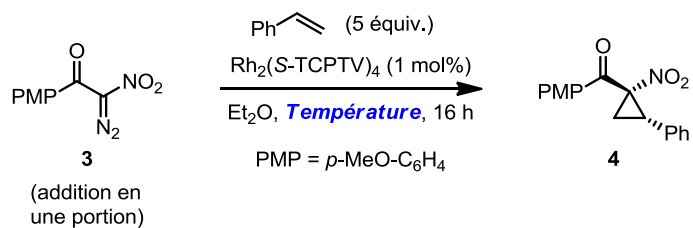
Entr\u00e9e	Solvant	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	72	91:9	71
2	EtOAc	67	92:8	78
3	Pentane:EtOAc (1:1)	64	93:7	82
4	Benz\u00e8ne:EtOAc	61	81:19	20
5	Tolu\u00e8ne	66	86:14	65
6	PhCl	25	82:18	40
7	PhOMe	9	88:12	42
8	THF	0	-	-
9	DME	27	97:3	86
10	Dioxane:EtOAc	64	95:5	82
11	<i>t</i> -BuOMe	57	94:6	86
12	MeNO ₂	61	88:12	68
13	MeNO ₂ :Et ₂ O	65	92:8	82
14	Et ₂ O:EtOAc (1:1)	64	93:7	86
15 ^d	Et ₂ O	64	93:7	87
16 ^e	Et ₂ O	68	94:6	87

^aRendement isol\u00e9 du m\u00e9lange de diast\u00e9roisom\u00e8res. ^bD\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel. ^cD\u00e9termin\u00e9 par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale apr\u00e8s isolement. ^dLe compos\u00e9 diazo\u00efque **3** a \u00e9t\u00e9 additionn\u00e9 sur 5 minutes en solution dans Et₂O. ^eLe compos\u00e9 diazo\u00efque **3** a \u00e9t\u00e9 additionn\u00e9 en une portion \u00e0 l'\u00e9tat solide.

De fa\u00e7on g\u00e9n\u00e9rale, les solvants de faible polarit\u00e9 non-aromatiques tels que Et₂O, EtOAc, *t*-BuOMe et DME ont donn\u00e9 les meilleures \u00e9nantios\u00e9lectivit\u00e9s (entr\u00e9es 2, 9, 11, 15), tandis que les solvants aromatiques tels que le benz\u00e8ne, le tolu\u00e8ne, le chlorobenz\u00e8ne (PhCl) et l'anisole (PhOMe) font chuter de mani\u00e8re importante les exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e8res obtenus comparativement au CH₂Cl₂ (entr\u00e9es 4-7). Certains solvants tels que le THF et l'anisole (PhOMe) n'\u00e9taient pas compatible avec notre syst\u00e8me r\u00e9actionnel, ces derniers

réagissant avec le carbène métallique intermédiaire pour former un mélange complexe de produits. Bien que la stéréosélectivité optimale a été obtenue avec DME (97:3 r.d., 86% ee), le rendement de la réaction (27%) était trop bas pour décider de continuer avec ce solvant. Le fait d'utiliser Et₂O à la place nous a permis d'effectuer une addition du substrat **3** en une portion à l'état solide, puisque ce dernier n'y est que faiblement soluble (entrée 16). En effet, cette situation permet de mimer l'effet de concentration d'une addition lente, et rend la procédure beaucoup plus pratique.

En catalyse asymétrique de façon générale, le fait de baisser la température et de se rendre à la limite de la réactivité du système permet un meilleur contrôle sur les vitesses relatives des états de transition diastéréomérique impliqués (contrôle cinétique), ce qui résulte souvent en de meilleures stéréosélectivités. Nous avons déterminé que dans ce système, la température optimale était de -50 °C, que ce soit au niveau du rendement, de la diastéréosélectivité et de l'énantiosélectivité observée (**Tableau 4**, entrée 7, et **Figure 14**). En continuant d'abaisser la température (entrées 8-9), la réaction est significativement ralentie et la stéréosélectivité obtenue commence à diminuer. Dans notre cas, le fait d'abaisser la température a permis aussi d'augmenter le rendement de la réaction. En effet, le plus faible rendement obtenu à 0 °C était dû aux multiples chemins de décomposition non-désirés des carbènes intermédiaires substitués par NO₂.^{136,144d,145} Heureusement, ces réactions non-désirées semblent être ralenties davantage que la réaction de cyclopropanation en abaissant la température du milieu réactionnel, menant globalement à un meilleur rendement du dérivé cyclopropanique **4** désiré. De plus, on remarque que l'énantiosélectivité demeure relativement similaire entre -20 °C et -50 °C, ce qui permettra plus de liberté au niveau des conditions, pour certains alcènes moins réactifs par exemple.

Tableau 4. Optimisation de la température du milieu réactionnel

Entrée	Température (°C)	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b	ee (%) ^c
1	20	47	91:9	82,8
2	0	68	94:6	87,3
3	-10	82	93,5:6,5	88,4
4	-20	80	96:4	89,4
5	-30	81	97:3	90,2
6	-40	79	98:2	90,7
7	-50	82	98:2	91,1
8	-60	82	98:2	90,3
9 ^d	-70	67	97:3	87,3

^aRendement isolé du mélange de diastéréoisomères. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^d48 h de réaction.

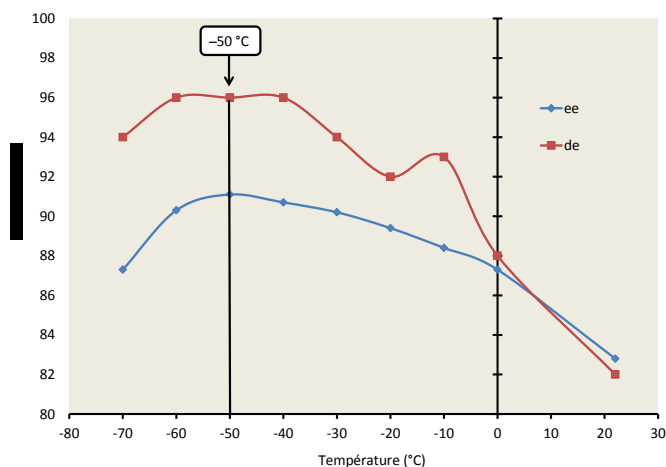
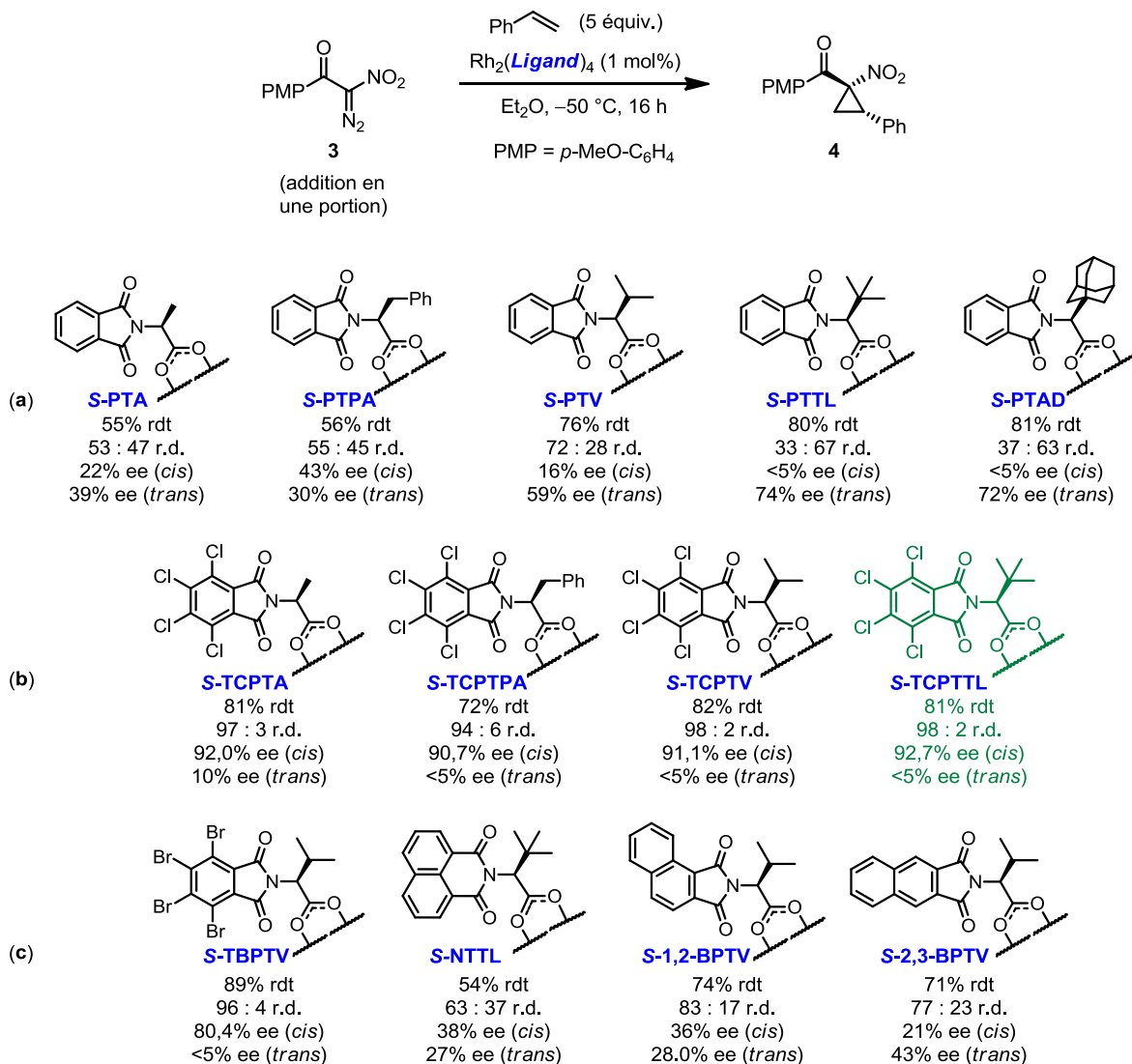


Figure 14. Graphique démontrant l'influence de la température du milieu réactionnel sur la stéréosélectivité de la réaction

Afin de maximiser l'excès énantiomère de la méthode générale, nous avons par la suite optimisé de façon plus détaillée la structure du catalyseur dans ces conditions (**Schéma 73**). Pour ce faire, nous avons synthétisé plusieurs types de carboxylates de Rh(II), différant par la nature du groupement protecteur sur l'azote, et la chaîne latérale de l'acide aminé utilisé. Le groupe phthaloyle donne de façon générale de très faibles énantiosélectivités pour le produit *cis*, bien que la modification de la chaîne latérale de l'acide aminé semble affecter la stéréosélectivité de manière importante (**a**). Avec certains de ces catalyseurs tels que Rh₂(*S*-PTTL)₄ ou Rh₂(*S*-PTAD)₄, la diastéréosélectivité de la réaction en est même inversée, le produit *trans* étant majeur avec une assez bonne énantiosélectivité (72-74% ee), tandis que le produit *cis* mineur est presque racémique. Ces résultats démontrent clairement que l'environnement chiral utilisé peut avoir une influence marquée sur le pouvoir *trans*-directeur du groupement utilisé à cette fin (dans ce cas-ci, 4-méthoxybenzoyle). L'utilisation d'un groupement protecteur de type tétrachlorophthaloyle provoque un changement drastique dans l'efficacité de stéréoinduction du système (**b**). En effet, ces catalyseurs fournissent des énantiosélectivités et des diastéréosélectivités nettement supérieures comparativement à leurs analogues non-halogénés, et cette fois, la nature de la chaîne latérale n'a pas vraiment d'influence sur les sélectivités obtenues. De plus, notons que le produit *trans*, nettement mineur avec ces catalyseurs, est presque racémique dans tous les cas. Le complexe Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ a été sélectionné comme catalyseur optimal dans cette étude, offrant une énantiosélectivité légèrement supérieure aux autres (93% ee). Nous avons également explorés plusieurs autres groupes protecteurs de type imide souvent retrouvés dans la littérature, tel qu'un tétrabromophthaloyle (*S*-TBPTV), un 1,8-naphtaloyle (*S*-NTTL), un 1,2-naphtaloyle (*S*-1,2-BPTV) ou un 2,3-naphtaloyle (*S*-2,3-BPTV), mais aucun de ces catalyseurs n'a fourni une énantiosélectivité supérieure aux catalyseurs chlorés (**c**). Il est intéressant de constater que le Rh₂(*S*-TBPTV)₄ donna une énantiosélectivité se rapprochant de ces derniers (80% ee), avec une bonne diastéréosélectivité, montrant que la présence d'halogènes sur le groupement phthaloyle utilisé a un impact positif important sur la stéréosélectivité. Ces résultats ont initié une

analyse conformationnelle détaillée de ce type de complexe, qui sera discutée au **chapitre 4**. Le focus du présent chapitre demeure sur le développement d'une méthode de synthèse de dérivés d'ACC substitués énantiométriques.

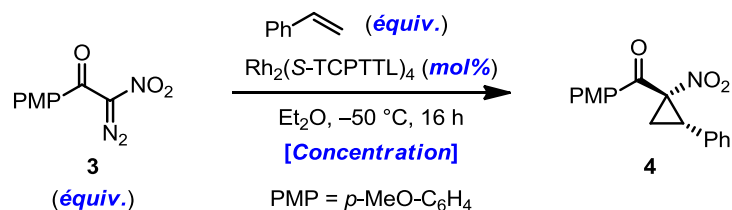
Schéma 73. Optimisation détaillée de la structure du catalyseur de Rh(II) chiral



Ayant déterminé la structure du catalyseur qui sera utilisé pour la méthode, nous avons alors optimisé les derniers détails des conditions réactionnelles, incluant la concentration ainsi que les quantités relatives de composé diazoïque **3**, d'alcène, et de

catalyseur afin d'obtenir le meilleur compromis entre le rendement, la stéréosélectivité, et le coût associé à cette réaction (**Tableau 5**).

Tableau 5. Optimisation de la concentration et des quantités de catalyseur, alcène et composé diazoïque **3** utilisées



Entrée	Conc. (M)	Équiv. 3	Équiv. Styène	Catalyseur (mol%)	Rdt (%) ^a	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b	ee (%) ^c
1	0,07	1	5	1	81	98:2	92,7
2	0,01	1	5	1	61	98:2	92,8
3	0,20	1	5	1	79	98:2	92,1
4	0,07	1	2	1	57	98:2	92,2
5	0,07	1	1	1	41	99:1	92,6
6	0,07	2	1	1	48	99:1	92,0
7	0,07	4	1	1	70	99:1	92,0
8	0,07	1	5	2	80	99:1	92,7
9	0,07	1	5	0,5	80	98:2	93,1
10	0,07	1	5	0,2	82	98:2	93,0
11	0,07	1	5	0,1	80	98:2	92,8
12 ^d	0,07	1	5	0,05	65	98:2	91,4
13	0,07	1	5	0	0	-	-

^aRendement isolé du mélange de diastéréoisomères. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^dRéaction non-terminée après 16 h, finie à t.a.

Globalement, il semble qu'aucun de ces paramètres n'a d'influence notable sur la stéréosélectivité de la réaction, donc il s'agit ici de conserver un rendement de réaction élevé tout en tentant de diminuer la quantité de réactifs/catalyseur utilisée. Le fait de baisser ou d'augmenter la concentration n'a pas permis d'augmenter le rendement (entrées 1-3), nous avons donc décidé de rester à 0,07M. Il semble qu'un large excès d'un des réactifs

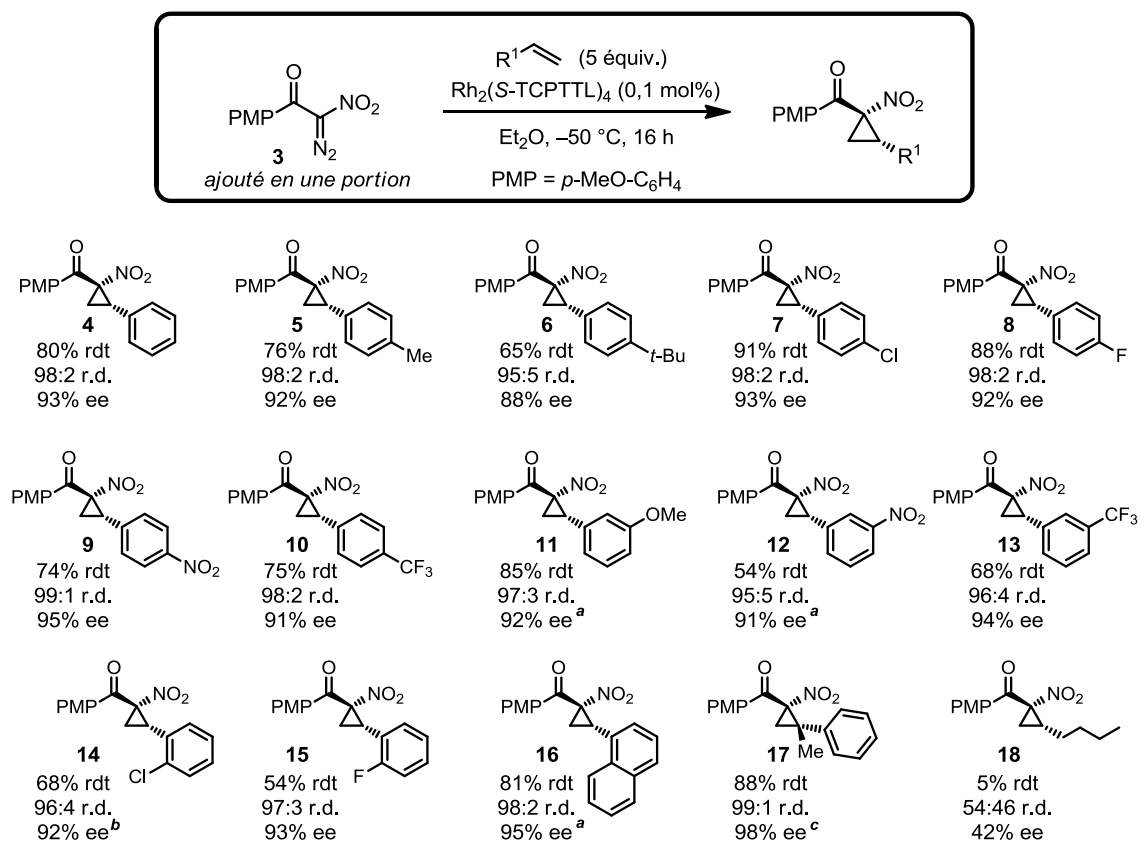
(composé diazoïque **3** ou styrène) soit absolument nécessaire à l'atteinte d'un rendement élevé (entrée 1 vs 4-7). Dans notre cas l'alcène utilisé est moins précieux que le composé **3**, donc nous avons décidé de rester à 5 équivalents d'alcène et un équivalent **3** pour la méthode générale. Il faut noter qu'il est habituellement possible de récupérer à au moins 90% l'excès d'alcène utilisé pour la réaction. Dans l'éventualité où cet alcène est très dispendieux, il est intéressant de constater que le rendement peut rester relativement élevé en utilisant un excès du composé diazoïque **3** (70%, entrée 7). La quantité de catalyseur utilisée a pu être diminuée jusqu'à 0,1 mol% sans abaissement significatif du rendement isolé, ce qui est un point très avantageux pour la méthode, vu le prix élevé du Rh (entrée 11).

2.3.3 Étendue des produits obtenus par la méthode

Avec ces conditions optimales en main, nous avons entrepris l'exploration de l'étendue des alcènes pouvant être utilisés comme substrats dans cette réaction (**Schéma 74**). Les dérivés de styrène substitués en *para*, *meta* et *ortho* sont bien tolérés, donnant de bonnes stéréosélectivités dans tous les cas. Pour certains de ces alcènes, les conditions réactionnelles ont dû être légèrement modifiées afin de maximiser la stéréosélectivité et /ou le rendement observé (produits **11**, **12**, **14**, **16**). Il est à noter que les styrènes possédant un groupement électrodonneur en *para* ne sont pas compatibles pour l'obtention du dérivé cyclopropanique voulu, puisque ce type d'hyperconjugaison avec la cétone α -nitrocyclopropylique augmente sa propension vers l'ouverture de cycle. Dans le cas du 4-méthoxystyrène par exemple, le produit est si instable que son isolement, même en évitant la chromatographie flash, n'a pas été possible. De même, les différents dérivés cyclopropaniques provenant de 1,3-diènes, étant moins stables dû à une hyperconjugaison similaire, n'ont pu être isolés en quantité appréciable. La réaction fonctionne très bien avec le α -méthylstyrène, formant le dérivé cyclopropanique 1,1,2,2-tétrasubstitué **17** avec une excellente stéréosélectivité. Les alcènes terminaux aliphatiques, quant à eux, ne sont pas compatibles dans ce système, tant au niveau du rendement que de la stéréosélectivité

observée (voir **18**). En effet, ce type d'alcène est beaucoup moins réactif que les styrènes en cyclopropanation via un intermédiaire métal-carbène (voir **Schéma 29**, section 1.4.2.2), la HOMO (orbitale π) étant beaucoup moins énergétiquement élevée dû au manque de conjugaison, ralentissant significativement l'étape de cycloaddition [2+1]. De plus, il faut noter que seuls les alcènes terminaux sont assez réactifs dans ce système, tel qu'il est souvent observé en cyclopropanation procédant via un intermédiaire métal-carbène.⁶³

Schéma 74. Étendue des alcènes tolérés comme substrats dans la réaction de cyclopropanation



^a En utilisant 1 mol % de $Rh_2(S-TCPTTL)_4$

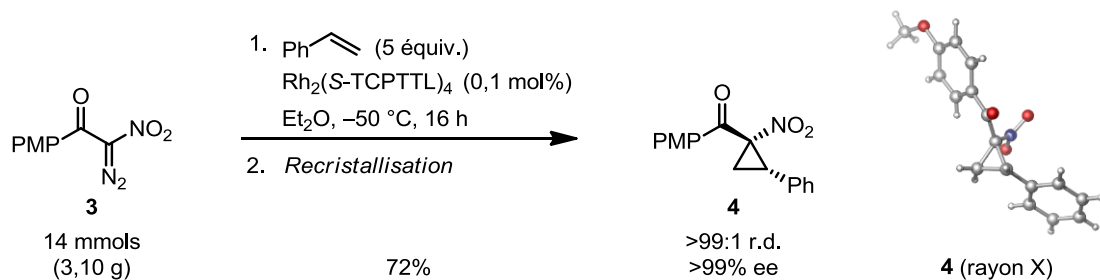
^b Température de réaction: $-40\text{ }^\circ C$

^c Résultats après purification par recristallisation

2.4 Dérivatisation des α -nitrocétones énanti enrichies en dérivés cyclopropaniques d'acides α -aminés

Avec cette méthode de cyclopropanation catalytique énantiosélective efficace utilisant le composé diazoïque **3**, nous avons voulu valider l'hypothèse à la base de ce projet, voulant que les produits résultants (**4-18**) sont des précurseurs synthétiques viables pour la synthèse de dérivés d'ACC énanti enrichis. Pour ce faire, nous avons d'abord élu le composé **4** comme substrat modèle ($R^1 = \text{Ph}$), ce dernier pouvant mener à la synthèse d'un analogue conformationnellement rigide de la phénylalanine ($\nabla^Z\text{Phe}$). Il a été possible d'appliquer la réaction de cyclopropanation développée sur plus grande échelle pour la synthèse du composé **4** (14 mmol de **3**), puis une recristallisation subséquente du produit initialement obtenu (98:2 r.d., 93% ee) a permis son obtention sous sa forme diastéréo- et énantio pure, avec un bon rendement global (**Schéma 75**). De plus, nous avons pu obtenir une structure rayon-X du produit, afin de confirmer sa configuration relative (*cis*).

Schéma 75. Synthèse de **4** sur plus grande échelle et accès au produit énantio pur

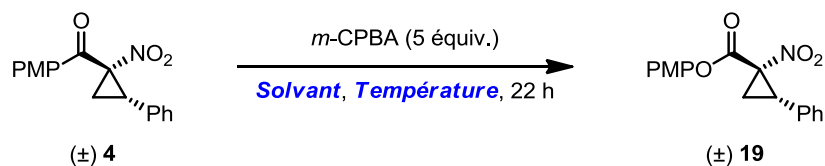


2.4.1 Réaction de Baeyer-Villiger

Afin de synthétiser le dérivé d'ACC correspondant à **4**, nous avons envisagé de transformer la fonction PMP-cétone en ester correspondant **19** via une réaction de Baeyer-Villiger régiosélective. Cette réaction a précisément été optimisée avec succès sur le substrat **4** sous sa forme racémique par une ancienne stagiaire post-doctorale de notre groupe, Dr. Wei Lin (**Tableau 6**).¹⁴⁶ Bien que les conditions classiques d'une réaction de

Baeyer-Villiger n'ont pas donné de résultats encourageant (entrées 1-2), il a été possible d'obtenir l'ester **19** en bon rendement en utilisant un mélange de solvant tel que *i*PrOH:CH₂Cl₂:PBS, à reflux. Il a été aussi déterminé que le pH de la solution tampon utilisée (PBS) joue un rôle crucial dans la réactivité, étant optimal à pH 7,5 (entrée 3 vs 4).

Tableau 6. Résumé de l'optimisation de la réaction de Baeyer-Villiger sur le substrat **4** (Travaux du Dr. Wei Lin)¹⁴⁶

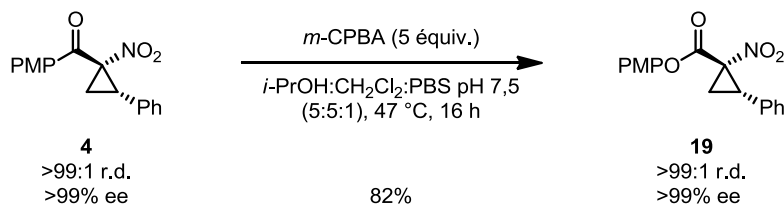


Entrée	Solvant ^a	Température (°C)	4 restant (%) ^b	Rdt 19 (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	20	90	10
2	CH ₂ Cl ₂	40 (reflux)	90	10
3	<i>i</i> PrOH:CH ₂ Cl ₂ : PBS1 (5:5:1)	20	87	13
4	<i>i</i> PrOH:CH ₂ Cl ₂ : PBS2 (5:5:1)	20	70	30
5	<i>i</i> PrOH:CH ₂ Cl ₂ : PBS2 (5:5:1)	60 (reflux)	6	86

^a**PBS1**: Tampon phosphate aqueux (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄), **pH 10,9**. **PBS2**: Tampon phosphate aqueux (NaH₂PO₄/Na₂HPO₄), **pH 7,5**. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel.

En se basant sur ces conditions développées par le Dr. Wei Lin, nous avons effectué la réaction de Baeyer-Villiger sur le composé **4** énantiopur obtenu par notre méthode (**Schéma 76**). Afin de maximiser le rendement isolé de l'ester **19**, nous avons ajusté légèrement ces conditions, effectuant la réaction à 47 °C durant 16h, pour obtenir l'ester **19** sous sa forme énantiopure avec 82% de rendement.

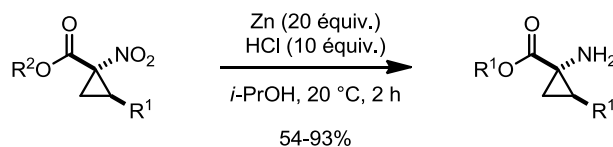
Schéma 76. Réaction de Baeyer-Villiger pour l'obtention de l'ester **19** énantiopur



2.4.2 Réduction du groupement nitro: In vs Zn

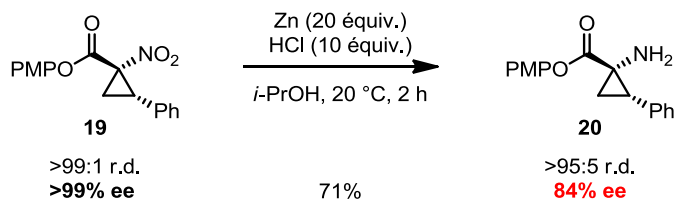
À partir de l'ester **19** énantiopur, nous avons envisagé obtenir l'amino-ester *cis* correspondant, un dérivé d'ACC C-protégé, via une réduction chimiosélective du groupement nitro. Bien que ce type de transformation ne pose habituellement pas de problème dû la facilité de réduction de ce groupement fonctionnel,¹⁴⁷ les substrats de type nitrocyclopropylcarboxylates, tel que **19**, ne peuvent être réduits par hydrogénation avec des métaux pouvant effectuer des additions oxydantes tel que le palladium. En effet, le produit d'ouverture du cyclopropane, résultant d'une addition oxydante du Pd dans un de ses liens C-C, est observé majoritairement dû à la polarisation importante de ce lien dans un tel substrat.^{77d} Ryan Wurz a réussi à contourner ce problème en utilisant plutôt du Zn⁰ en quantité surstoéchiométrique avec des α -nitroesters *trans* racémiques, afin d'obtenir l'amino ester correspondant avec de bons rendements (**Schéma 77**). Contrairement aux réactions d'hydrogénation utilisant du Pd, ce type de réducteur procède habituellement via un mécanisme radicalaire, impliquant plusieurs transferts séquentiels d'électrons libres du Zn⁰ vers l'unité NO₂ du substrat, formant dans ces conditions du ZnCl₂ et l'amine désirée.

Schéma 77. Réduction de dérivés cyclopropaniques α -nitroesters racémiques utilisant du Zn⁰ (Travaux de Ryan Wurz)^{77d}



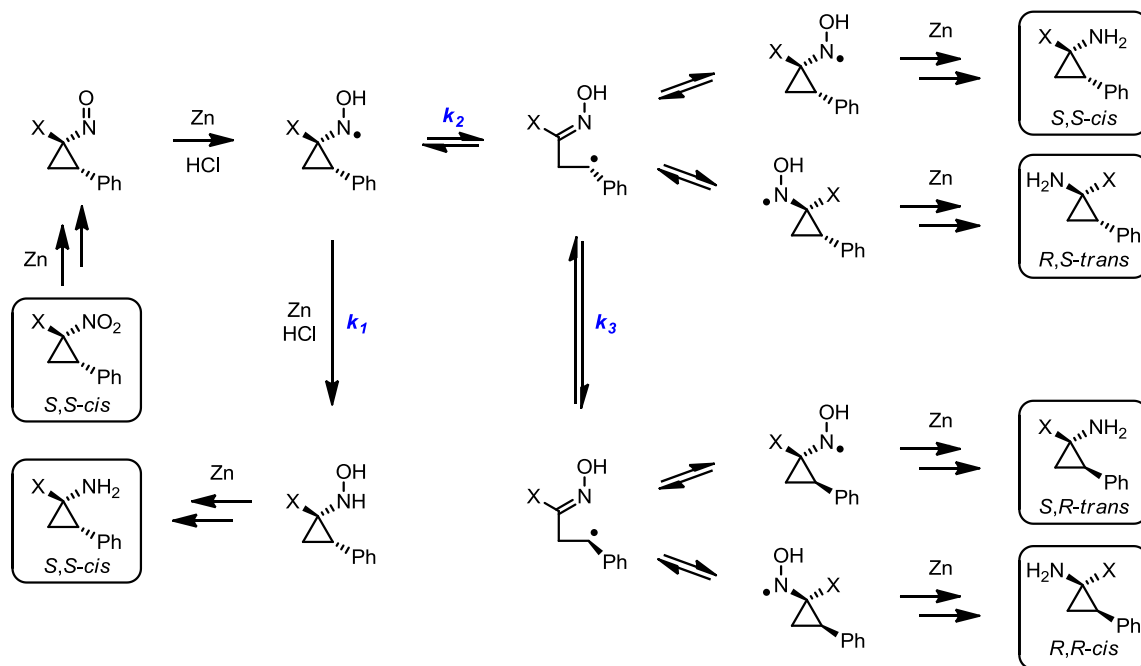
En appliquant ces conditions à notre substrat énantio-pur **19**, nous avons été surpris de constater que l'amino-ester obtenu **20** ne possédait plus qu'un excès énantiomère de 84% (**Schéma 78**).

Schéma 78. Réduction par le Zn^0 du composé énantio-pur **19** en amino-ester **20**



Ce résultat suggère la présence d'un mécanisme compétitif de racémisation opérant dans les conditions réactionnelles. La seule manière que ce type de composé peut racémiser est par l'ouverture du cycle, suivi par des rotations de liens et une refermeture de cycle. Dans ces conditions, l'on doit s'attendre à un mécanisme radicalaire. Une hypothèse viable implique la formation d'un radical centré sur l'atome d'azote dans un des intermédiaires réactionnels, pouvant engendrer une ouverture réversible du cyclopropane (**Schéma 79**). Suite à cette ouverture (k_2), une inversion du centre chiral portant le radical peut se produire (k_3). À partir de ces deux intermédiaires ouverts, il peut en théorie y avoir formation des quatre diastéréoisomères possibles du produit amino-ester. Ceci résulte globalement en un abaissement du ratio de diastéréoisomères, et en une racémisation de chacun de ces diastéréoisomères, par rapport au substrat. Durant le développement de cette réaction avec des substrats racémiques, Ryan Wurz avait d'ailleurs noté des changements dans les ratios de diastéréoisomères obtenus, par rapport à ceux du substrat. Bien que cette hypothèse mécanistique demeure viable, il reste surprenant que le cyclopropane se referme suite à l'ouverture, puisque ce type de mécanisme est très semblable à celui d'une horloge radicalaire, impliquant habituellement une ouverture irréversible du cycle (voir **Schéma 1**, section 1.1). Afin d'éviter ce chemin réactionnel et de prévenir l'épimérisation des centres chiraux, il s'agit de trouver des conditions efficaces pour la réduction du nitro où $k_1 \gg k_2, k_3$. En d'autres termes, il faut que la réaction intermoléculaire de réduction du radical azoté (k_1) soit beaucoup plus rapide que l'ouverture intramoléculaire du cyclopropane (k_2).

Schéma 79. Mécanisme proposé de l'épimérisation des centres chiraux observée lors de la réduction de nitrocyclopropanes



Afin de vérifier la validité de ce mécanisme, nous avons pu déterminer que ni le substrat **19 (a)** ni le produit **20 (b)** ne racémise significativement dans ces conditions, suggérant que cet effet observé durant la réduction est bel et bien dû à une réaction non-désirée sur un intermédiaire réactionnel, et non à l'instabilité de **19** ou **20** (**Schéma 80**). Dans les deux cas, notons que ZnCl_2 , un acide de Lewis produit dans la réaction, a été utilisé plutôt que Zn^0 , dû au fait que la réduction du substrat **19** par ce dernier est trop rapide pour permettre d'induire une réaction partielle et d'en récupérer une quantité substantielle, même en effectuant le parachèvement après 2 minutes.

Afin de pallier à ce problème, nous avons d'abord exploré l'effet de la nature de l'acide utilisé, mais aucun des acides inorganiques testés n'ont donné des résultats plus encourageants que ceux obtenus avec HCl (**Tableau 7**, entrées 1-5). En effet, certains d'entre eux ont même provoqué un abaissement important du ratio de diastéréoisomères, ce que nous n'avions pas observé avec le HCl, dans ce cas.

Schéma 80. Tests évaluant la stabilité du substrat **19** (a) et du produit **20** (b) vis-à-vis la racémisation dans les conditions réactionnelles

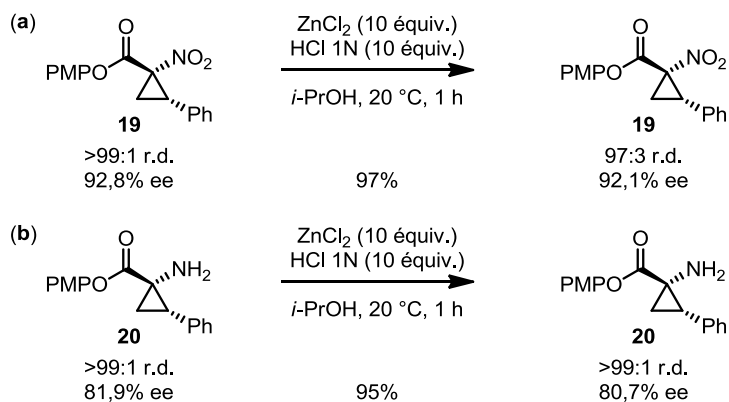
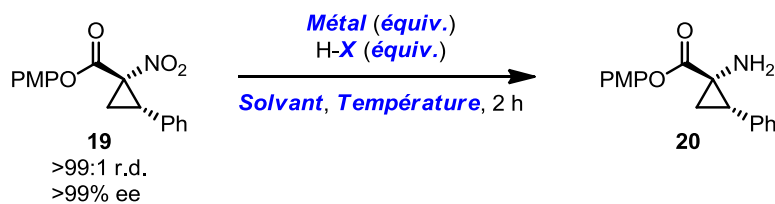


Tableau 7. Minimisation de la racémisation observée durant la réduction par l'usage d'indium (In) au lieu du zinc (Zn)



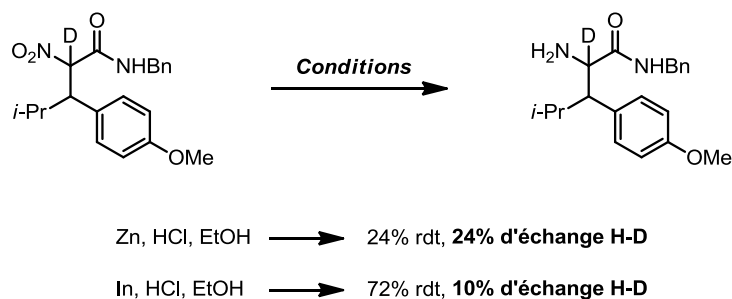
Entrée	Métal (équiv.)	HX (équiv.)	Solvant	Température (°C)	Rdt (%) ^a	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b	ee (%) ^c
1	Zn (20)	HCl (10)	<i>i</i> -PrOH	20	71	>95:5	84
2	Zn (20)	H ₂ SO ₄ (10)	<i>i</i> -PrOH	20	32	70:30	82
3	Zn (20)	HBr (10)	<i>i</i> -PrOH	20	87	95:5	78
4	Zn (20)	AcOH (10)	<i>i</i> -PrOH	20	26	65:35	85
5	Zn (20)	HClO ₄ (10)	<i>i</i> -PrOH	20	71	67:33	81
6	Fe (10)	HCl (40)	<i>i</i> -PrOH	20	0	-	-
7	In (10)	HCl (36)	THF	20	76	90:10	94
8	In (20)	HCl (36)	THF	20	81	>95:5	95
9	In (20)	HCl (36)	THF	0	80	80:20	94
10	In (20)	HCl (36)	THF	45	72	>95:5	94

^aRendement isolé. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après benzylation avec PhC(O)Cl.

Nous avons ensuite décidé d'explorer différents métaux capables de réduire les groupements nitro aliphatiques par un mécanisme radicalaire analogue au Zn, tel que le fer et l'indium (entrées 6-10).¹⁴⁷ Bien que le fer ne soit pas réactif avec ce substrat (entrée 6), l'indium s'est avéré adéquat pour minimiser la racémisation, et nous avons pu isoler le produit amino-ester **20** presque diastéréopur à 95% ee, avec un bon rendement (entrée 8). De plus, il faut noter que le fait d'abaisser ou d'augmenter la température du milieu n'a pas permis de minimiser davantage la racémisation (entrée 9-10).

La raison initiale du choix de l'indium pour minimiser la racémisation provient en fait d'une étude effectuée par le groupe de Castle en 2005, ayant pour but de synthétiser des acides aminés α -deutérés (**Schéma 81**).¹⁴⁸ En comparant le zinc et l'indium en tant que réducteurs du groupement nitro dans des conditions très similaires aux nôtres, ils ont noté que l'utilisation d'indium défavorisait un échange H-D à la position α .

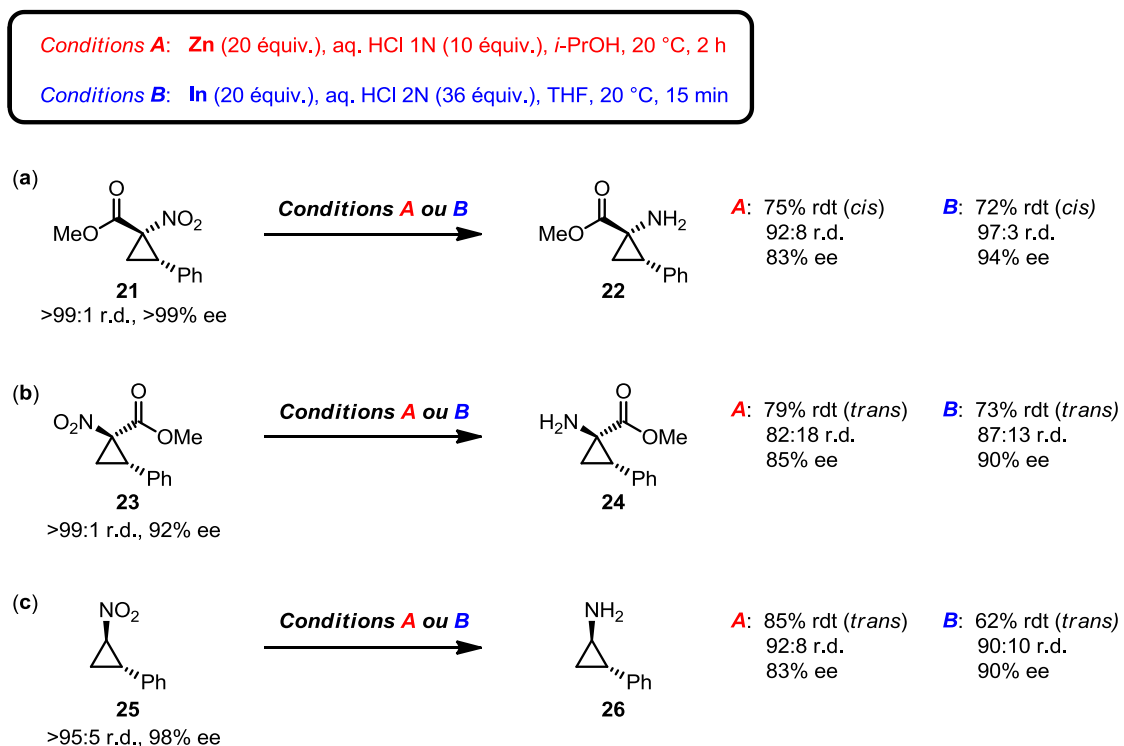
Schéma 81. Comparaison du zinc et de l'indium comme réducteurs d'une α -nitroamide deutérée¹⁴⁸



En voyant cette étude, nous avons émis l'hypothèse que la réaction de réduction utilisant l'indium devait être simplement plus rapide qu'avec le zinc, ne laissant pas le temps à l'échange H-D de se produire. En effet, bien qu'elle n'a pas été effectuée avec un dérivé nitrocyclopropanique, cette étude suggère que nous sommes dans la situation désirée où $k_1 \gg k_2$ (**Schéma 79**), c'est-à-dire où le radical azoté initialement formé se fait réduire très rapidement par l'indium et n'a donc pas le temps de provoquer l'ouverture réversible du cyclopropane pouvant mener à sa racémisation.

Après avoir pris conscience de cet effet de la nature du métal sur l'excès énantiomère observé de l'amine résultante, nous avons voulu explorer la généralité d'un tel type de réactivité en effectuant une étude comparative (Zn vs In) sur différents dérivés nitrocyclopropaniques énantiorenrichis précédemment synthétisés dans notre groupe par Benoît Moreau et le Dr. Dino Alberico (**Schéma 82**).¹¹⁴ Tel qu'il est possible de le constater, l'utilisation de l'indium comme réducteur (conditions **B**), bien qu'offrant habituellement un rendement légèrement moins élevé, prévient de manière significative la racémisation avec les nitrocyclopropanes carboxylates, qu'ils soient *cis* (**21**) ou *trans* (**23**) (**a** et **b**). De plus, on peut noter que ce phénomène est observable pour la synthèse d'une cyclopropylamine à partir d'un dérivé nitrocyclopropanique (**c**).

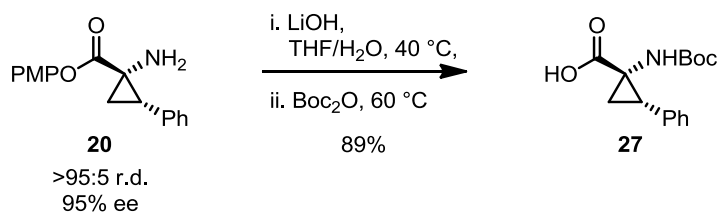
Schéma 82. Comparaison des méthodes au zinc et à l'indium pour la réduction de différents dérivés nitrocyclopropaniques énantiorenrichis¹¹⁴



Avec l'amino-ester **20** en mains, nous avons pu finalement obtenir le dérivé d'ACC énantiorenrichi *cis* *N*-Boc- ∇^Z Phe (**27**) par une saponification de l'ester en utilisant LiOH,

suivie d'une protection de l'acide aminé résultant en carbamate *tert*-butylique (**Schéma 83**). De plus, le fait de passer de l'acide aminé *C*-protégé **20** inconnu à l'acide aminé *N*-Protégé **27** connu nous a permis de confirmer sa configuration absolue par comparaison du pouvoir rotatoire avec la littérature, qui concorde avec ce que nous avons obtenu par rayon-X (*S, S*, voir **Schéma 75**).

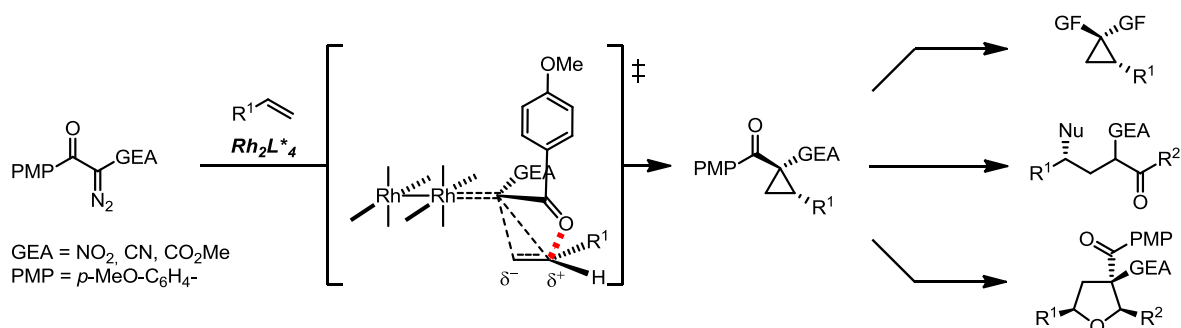
Schéma 83. Synthèse du dérivé d'ACC énantiomériquement enrichi *N*-Boc- ∇^Z Phe (**27**) à partir de l'amino-ester **20**



2.5 Conclusion

En somme, nous avons réussi à établir une route synthétique viable et efficace pour la formation de dérivés d'ACC *cis* avec des énantiosélectivités élevées. Pour ce faire, nous avons d'abord développé une réaction de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes catalysée au Rh(II) utilisant le composé diazoïque **3** (section 2.3), puis nous avons pu transformer le dérivé cyclopropanique obtenu en dérivé d'ACC via une oxydation de Baeyer-Villiger, suivi d'une réduction chimiosélective du groupement nitro (section 2.4). La réaction de cyclopropanation développée est sans précédent dans la littérature, et a ouvert la porte à plusieurs méthodes énantiosélectives connexes, tel qu'il sera discuté dans au **chapitre 3**. Le développement de la réduction chimiosélective du groupement nitro nous a permis de découvrir un effet de racémisation précédemment inconnu dans la littérature, impliquant l'ouverture radicalaire du cyclopropane dans un intermédiaire réactionnel. Cette route synthétique développée, bien qu'étant viable seulement pour la synthèse des dérivés d'ACC *cis* aromatiques, compétitionne de façon efficace avec la méthode de choix actuelle de la littérature développée par le groupe du professeur Davies.¹⁷

Chapitre 3 Contrôle de la stéréosélectivité par l'utilisation d'une PMP-cétone: synthèse énantiosélective des dérivés α -cyanocétones et β -cétosters



Référence principale:

Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972.¹⁴⁹

3.1 Étude expérimentale du mécanisme de stéréoinduction

Bien qu'un nombre relativement important de réactions de cyclopropanation catalysées par des complexes de Rh(II) chiraux ont été développées au cours des dernières années, très peu d'information n'est connue quant au fonctionnement de ces catalyseurs au niveau de leur mécanisme de stéréoinduction. La majorité des évidences apportées jusqu'à maintenant implique des calculs DFT. Bien que cette technique est très utile et devient de plus en plus perfectionnée, permettant d'établir les énergies relatives de différents états des molécules étudiées, de nombreuses approximations sont encore nécessaires pour les études mécanistiques plus complexes. Tout d'abord, un catalyseur modèle simplifié doit souvent être utilisé afin d'obtenir des temps de calcul raisonnables. De plus, ce type d'étude computationnelle tient rarement compte des interactions intermoléculaires pouvant survenir en solution (e.g. effets de solvants), assumant que l'espèce ou l'état étudié se trouve dans un vide absolu. L'utilisation de telles approximations peut parfois altérer significativement les énergies relatives des états étudiés, introduisant une différence importante entre les calculs et la réalité. Afin de confirmer les informations obtenues par calculs DFT, il est

souvent souhaitable d'effectuer en parallèle une étude mécanistique s'appuyant sur des résultats expérimentaux (ou vice-versa). Cependant, ce genre d'étude est quasi inexistante dans le domaine de la cyclopropanation utilisant des complexes de rhodium(II). Un des buts de cette thèse est d'effectuer une étude mécanistique expérimentale de notre système réactionnel utilisant des composés diazoïques di-accepteurs. Suite à la compréhension du mécanisme de stéréoinduction, une extrapolation à différents systèmes similaires peut être envisagée, accélérant une modélisation efficace des substrats/catalyseurs à utiliser pour de nouvelles réactions stéréosélectives. Le présent chapitre porte sur notre étude expérimentale vérifiant l'existence de l'effet stéréoélectronique du modèle de Doyle (voir section 2.3.1), et permettant la proposition d'un modèle viable de stéréoinduction pour la cyclopropanation d'alcènes utilisant des α -nitro diazoacétophénones et le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ présenté au chapitre 2. Cette compréhension accrue du système a pu par la suite être appliquée dans le développement de deux méthodologies de cyclopropanation énantiosélectives connexes, soit utilisant une α -cyano diazoacétophénone et un β -céto diazoester (section 3.2). Les produits résultants ont pu être obtenus sous leur forme énantio pure par recristallisation, et dérivatisés en une variété de composés chiraux synthétiquement utiles via des réactions de Baeyer-Villiger, de manipulation de groupements fonctionnels, de substitutions nucléophiles, ou de cycloaddition formelle (section 3.3).

3.1.1 Diastéréosélectivité et effet stéréoélectronique du modèle de Doyle

Le modèle proposé par Doyle en 1984, servant à expliquer le mode de diastéréosélection des réactions de cyclopropanations catalysées au rhodium(II) (section 2.3.1), implique entre autres la présence d'un effet stéréoélectronique à l'état de transition entre un doublet libre du substituant du carbène et l'orbitale π^* de l'alcène approchant (voir **Figure 12**). Bien que cette hypothèse soit raisonnable et explique l'inversion de diastéréosélectivité observée avec les composés α -nitro diazocarbonylés, aucune étude expérimentale n'a su appuyer cette proposition de façon inéquivoque. En 2008, notre

groupe de recherche a commencé à s'intéresser à l'exploitation de cette interaction pour le développement de nouvelles méthodes de cyclopropanations stéréosélectives efficaces (travaux présents et travaux de David Marcoux). Plusieurs résultats expérimentaux obtenus durant ce temps ont servi à prouver la présence de cet effet stéréoélectronique à l'état de transition, du moins avec les composés diazoïques di-accepteurs. Ces résultats, ainsi que d'autres évidences de la littérature pointant dans la même direction, sont résumés dans les prochaines sous-sections.

3.1.1.1 Évidences conformationnelles

Tel que mentionné précédemment à la section 2.3.1 (**Figure 7**), plusieurs études suggèrent que la conformation de type *out-of-plane* est la plus stable des carbènes métalliques dérivés de composés α -diazocarbonylés. Selon des calculs DFT, il s'agit également de la conformation réactive de ces carbènes, et donc présente à l'état de transition dans les réactions de cyclopropanation avec des alcènes.^{139a} Bien qu'un carbène de Rh(II) n'a jamais pu être cristallisé ou isolé jusqu'à maintenant, certaines évidences expérimentales appuient cette théorie.

D'abord, un carbène de ruthénium réactif dans des réactions de cyclopropanation avec des alcènes a été isolé par le groupe de Nishiyama, et sa structure rayon-X obtenue montrent que les groupements carbonyles sont placés dans une conformation *out-of-plane* presque parfaite (**Figure 15**).^{139b} Ce résultat suggère que cette conformation est la plus stable pour ce carbène de Ru. En faisant l'analogie avec le carbène de Rh(II) correspondant réagissant de façon similaire, il est raisonnable de penser que cette conformation est également la plus stable dans notre cas.

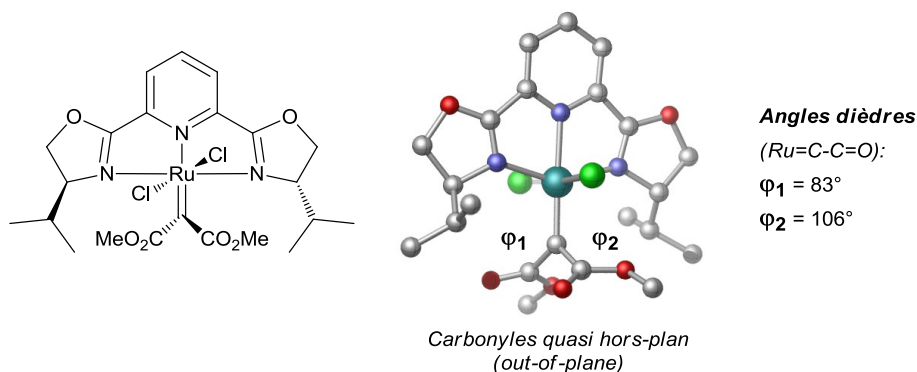
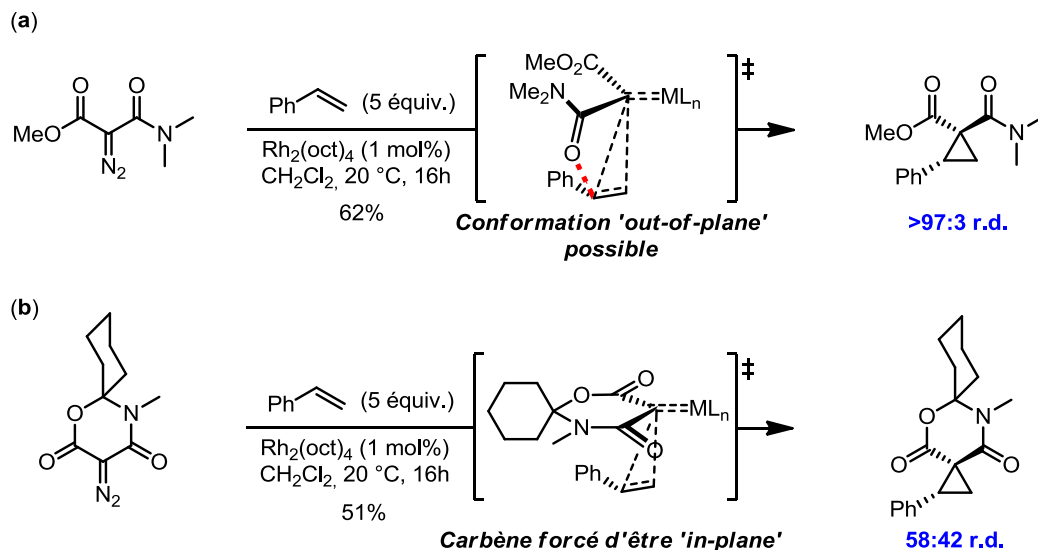


Figure 15. Structure rayon-X d'un carbène de Ru(II) obtenu par le groupe de Nishiyama^{139b}

Le Dr. David Marcoux s'est intéressé à cette question lors du développement d'une réaction de cyclopropanation stéréosélective d'alcènes utilisant des α -amido diazoacétates (**Schéma 84**).^{20b} Dû à la basicité et/ou l'encombrement stérique accru de l'amide par rapport à l'ester, se traduisant par un meilleur pouvoir *trans*-directeur, d'excellents ratios diastéréomériques sont observés avec le styrène pour le produit où le groupement Ph est situé *trans* à l'amide, avec des composés diazoïques acycliques (**a**, >97:3 r.d.). Lorsqu'on utilise plutôt un composé diazoïque analogue cyclique, où le carbène métallique ne peut pas se placer dans une conformation *out-of-plane*, le ratio de diastéréoisomères obtenu chute drastiquement à 58:42 (**b**). Ce résultat suggère fortement que la conformation *out-of-plane* est bel et bien présente à l'état de transition lorsque la structure du carbène le permet, et que cette conformation est requise pour l'obtention d'une diastéréosélectivité élevée, que ce soit à cause d'un effet électronique (effet stéréoélectronique proposé par Doyle, amide plus basique que l'ester) ou d'un effet stérique (amide plus encombrée que l'ester).

Schéma 84. Comparaison de la diastéréosélectivité obtenue avec des carbènes de type α -amido diazoacétates acycliques (a) et cycliques (b) (travaux de David Marcoux)^{20b}



En regardant le modèle, on se rend vite compte que cette conformation est en fait absolument nécessaire à la présence de l'effet stéréoélectronique proposé par Doyle. Deux conformations de type *out-of-plane* sont possibles à l'état de transition, soit avec l'oxygène du carbonyle pointant vers l'alcène approchant (**Figure 16a**), ou pointant dans la direction opposée (**Figure 16b**). En plus du fait que l'effet stéréoélectronique stabilisant proposé par Doyle soit uniquement possible dans la conformation de la **Figure 16a**, on peut noter qu'une interaction stérique déstabilisante supplémentaire est présente à la **Figure 16b**, surtout si le groupement R^1 est particulièrement encombré. Il est alors logique de penser que l'état de transition de la **Figure 16a** est plus stable et devrait donc être dominant.

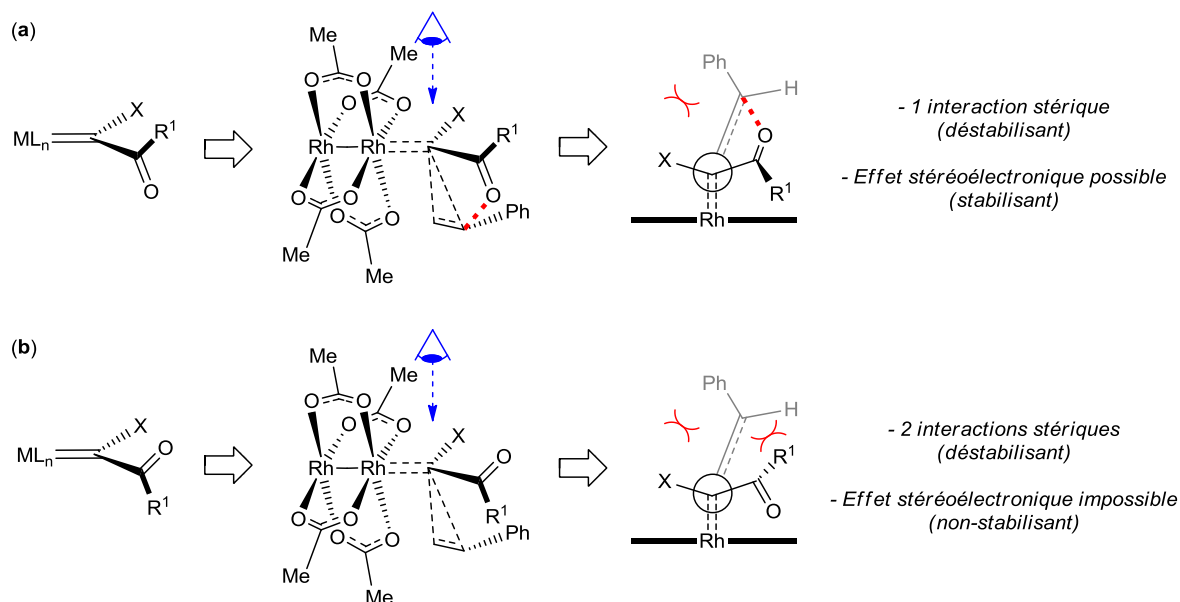


Figure 16. Deux conformations *out-of-plane* possibles à l'état de transition

Lors de l'établissement de son modèle de stéréoinduction en 2003 via des calculs DFT, le groupe de Davies a effectué cette comparaison entre les deux conformations *out-of-plane* possibles à l'état de transition (**Figure 17**).^{139a} Les énergies calculées pour la réaction du styrène avec des carbènes métalliques de type vinyl-méthylester (a) et phényl-méthylester (b) montrent que l'état de transition où le carbonyle est positionné vers l'alcène est plus stable d'environ 0,15 kcal/mol, ce qui est significatif. En fait, cette différence énergétique entre les deux conformations *out-of-plane* possibles est plus importante qu'entre les états de transition menant aux isomères *cis* et *trans* (**Figure 17**). Notons que cette réaction fournit expérimentalement des ratios diastéréomériques de >97:3. Ces calculs suggèrent donc que la conformation requise pour que l'effet stéréoélectronique de Doyle ait lieu, c'est-à-dire le carbonyle pointant vers l'alcène approchant, est bel et bien celle qui est dominante à l'état de transition.

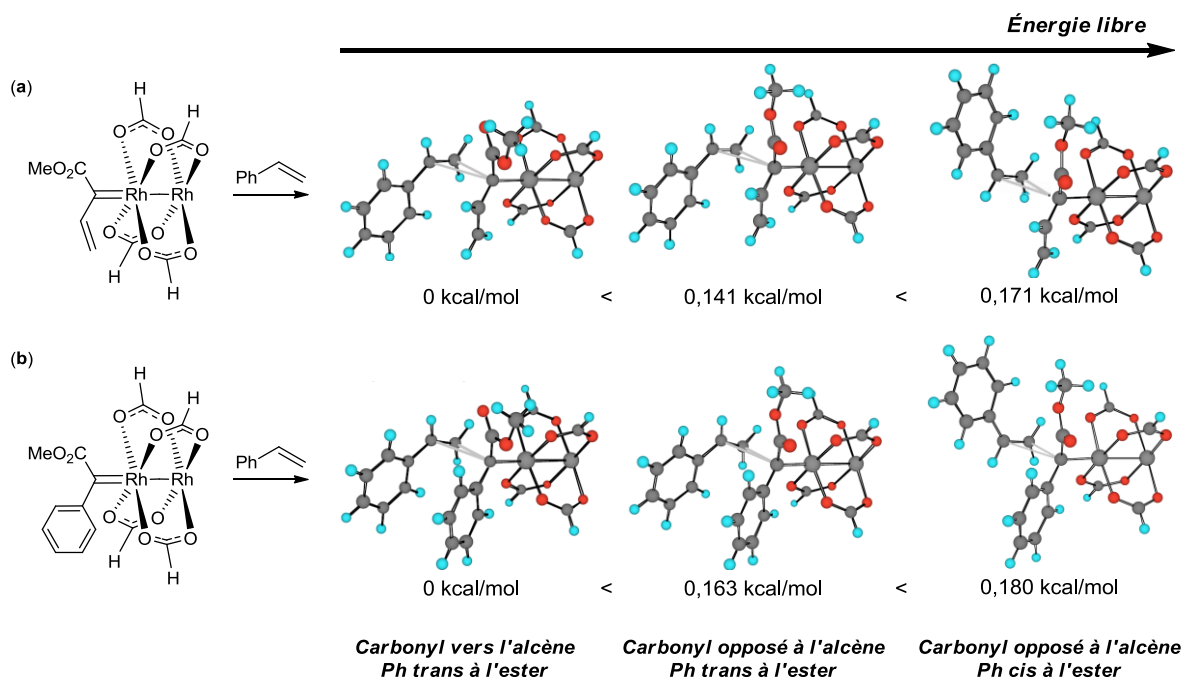


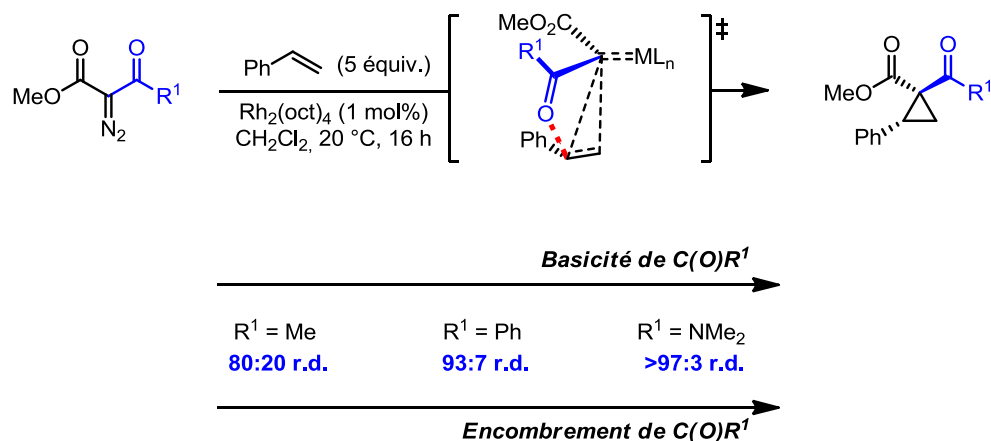
Figure 17. Énergies calculées des états de transition *out-of-plane* avec un carbène métallique de type vinyl-méthylester (a) et phényl-méthylester (b)^{139a}

3.1.1.2 Preuves expérimentales de l'effet stéréoelectronique du modèle de Doyle: basicité du carbonyle

Bien que la conformation *out-of-plane* dans laquelle le carbonyle pointe vers l'alcène soit la plus stable à l'état de transition, cela ne prouve pas qu'il y ait en effet une interaction orbitale stabilisante tel que proposé par Doyle. Afin de prouver la présence d'un tel effet stéréoelectronique, il est possible de modifier la basicité relative des deux groupements directeurs potentiels (carbonyles), et de regarder comment ce changement dans la structure du carbène affecte la diastéréosélectivité de la réaction. Si cet effet électronique est présent, le fait d'utiliser un groupement *trans*-directeur plus basique devrait augmenter la diastéréosélectivité obtenue, puisque l'état de transition correspondant devrait alors être stabilisé davantage. Une telle étude comparative a été effectuée par David Marcoux, dans laquelle le groupement *trans*-directeur a été remplacé par une méthylcétone, une phénylcétone, ou un amide (Schéma 85).^{20b} Tel qu'il est possible de le constater, la

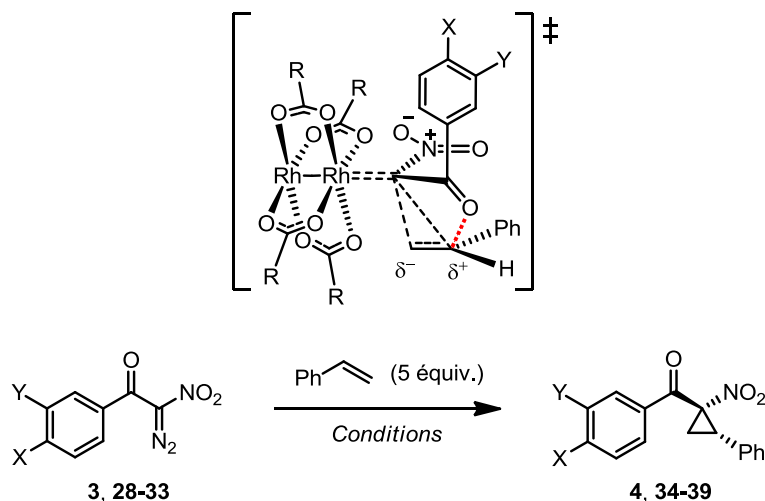
diastéréosélectivité observée augmente en fonction de la basicité du carbonyle, ce qui suggère que l'effet stéréoélectronique proposé par Doyle est bel et bien présent.

Schéma 85. Diastéréosélectivité obtenue en fonction de la nature du groupement *trans*-directeur (travaux de David Marcoux)^{20b}



Cependant, il est important de noter que l'augmentation de l'encombrement stérique du groupe C(O)R¹ va dans le même sens que l'augmentation de sa basicité. Puisque l'encombrement stérique de ce groupement est aussi un facteur déterminant de sa capacité *trans*-directrice (section 2.3.1), cette variation observée dans le **Schéma 85** pourrait aussi être uniquement dû à un effet stérique. Afin de prouver définitivement la présence de l'effet stéréoélectronique de Doyle, il importe donc de dissocier les facteurs stériques et électroniques de l'état de transition. Pour ce faire, nous avons alors envisagé que les α -nitro diazoacétophénones, utilisées pour la synthèse de dérivés d'ACC énantiomériques (chapitre 2), seraient des candidats idéaux pour ce type d'étude (**Tableau 8**). En effet, la modification des groupements X ou Y sur le cycle aromatique des carbènes métalliques correspondants devrait permettre de modifier la basicité du carbonyle de façon importante par résonance (effet électronique), sans affecter l'encombrement stérique au centre réactionnel (effet stérique), dû au fait que X et Y sont considérablement distants de l'alcène approchant à l'état de transition. Tel que démontré au **Tableau 8**, la basicité de la cétone semble affecter la diastéréosélectivité de façon importante, que ce soit pour la réaction racémique (*conditions A*) ou énantiosélective (*conditions B*).

Tableau 8. Séparation des effets électroniques et stériques de l'état de transition: effet de la basicité du carbonyle sur la stéréosélectivité observée



Conditions A: $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3 mol%), CH_2Cl_2 , 20 °C, 2 h

Conditions B: $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (1 mol%), Et_2O , -50 °C, 16 h

Entr\u00e9e	Diazo	Produit	X	Y	ν_{CO} (cm^{-1}) ^a	Conditions	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b	ee (<i>cis</i> ,%) ^c
1	28	34	CF ₃	H	1695	A	4.0:1	-
						B	2.3:1	71
2	29	35	NO ₂	H	1693	A	4.0:1	-
						B	12:1	91
3	30	36	Cl	H	1685	A	4.7:1	-
						B	24:1	92
4	31	37	H	H	1684	A	4.9:1	-
						B	24:1	94
5	32	38	H	OMe	1676	A	5.7:1	-
						B	49:1	96
6	3	4	OMe	H	1674	A	7.0:1	-
						B	49:1	93
7	33	39	NMe ₂	H	1657	A ^d	-	-
						B	83:1	96

^a ν_{CO} de l'ac\u00e9toph\u00e9none correspondante. ^bD\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel. ^cD\u00e9termin\u00e9 par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale apr\u00e8s isolement. ^dAucun produit d\u00e9sir\u00e9 n'a \u00e9t\u00e9 form\u00e9 dans ces conditions.

La tendance générale observée s'accorde avec le modèle stéréoélectronique proposé par Doyle. La présence d'un groupement électroattracteur en *para* fournit une moins bonne diastéréosélectivité dû à une basicité réduite du carbonyle (entrées 1-2), tandis la présence de groupements électrodonneurs augmente les ratios observés (entrées 6-7), en conservant le même environnement stérique dans chaque cas. Il est à noter que la nature des groupements X et Y ne devrait pas affecter la réactivité (électrophilie) du carbène par leur caractère électroattracteur ou électrodonneur, puisque le carbonyle n'est pas conjugué au lien Rh=C dans cette conformation *out-of-plane*. Les effets électroniques ressentis par le carbène ne sont alors dus qu'à des effets inductifs, qui devraient être négligeables à cette distance.

3.1.2 Mécanisme d'énantioinduction

Afin de développer de nouvelles réactions de cyclopropanation par catalyse avec des complexes de rhodium(II), il importe de comprendre comment le catalyseur utilisé peut induire une énantiosélectivité élevée dans cette réaction. Bien peu d'information concrète est connue dans la littérature concernant les catalyseurs de type carboxylates de Rh(II), en partie dû au manque de connaissance au niveau de leur structure tridimensionnelle. Vu l'état de transition tôt de ce type de réaction, il est généralement accepté que le centre issu du carbène métallique prochiral est contrôlé par l'environnement chiral fourni par les ligands du catalyseur, tandis que le centre chiral provenant de l'alcène est diastéréosélectivement contrôlé par le groupement *trans*-directeur (**Figure 18**). En d'autres termes, la face d'attaque du carbène est contrôlée par les ligands chiraux, tandis qu'un modèle diastéréosélectif, dans notre cas le modèle de Doyle, dicte l'orientation de l'alcène approchant à l'état de transition.

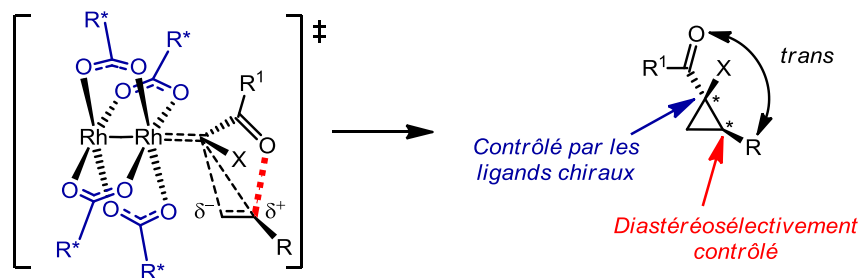


Figure 18. Modèle général du contrôle de la stéréosélectivité dans les réactions de cyclopropanations énantiosélectives par catalyse avec des complexes de Rh(II)

3.1.2.1 Structure tridimensionnelle du catalyseur utilisé et implications

Pour obtenir plus d'information sur le mécanisme d'énantioinduction dans notre système utilisant des α -nitro diazoacétophénones, nous avons besoin de mieux connaître l'environnement chiral que le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ fourni au carbène métallique. Pour ce faire, nous avons d'abord obtenu une structure rayon-X de ce catalyseur, révélant un complexe de symétrie C_4 possédant une conformation où les quatre unités tétrachlorophthaloyles des ligands pointent dans une même direction (**Figure 19**). Nous avons nommé cette conformation 'All-Up', puisque tous les ligands pointent vers le haut sur notre représentation de la structure. Tel qu'il sera expliqué en détails au **chapitre 4**, l'obtention de cette structure a été le point de départ d'une étude conformationnelle détaillée ayant des implications dépassant le domaine de la cyclopropanation. Pour le modèle d'énantioinduction discuté ici, il importe seulement de savoir que cette étude nous a permis, entre autres, de démontrer que cette structure était relativement rigide et dominante en solution également.

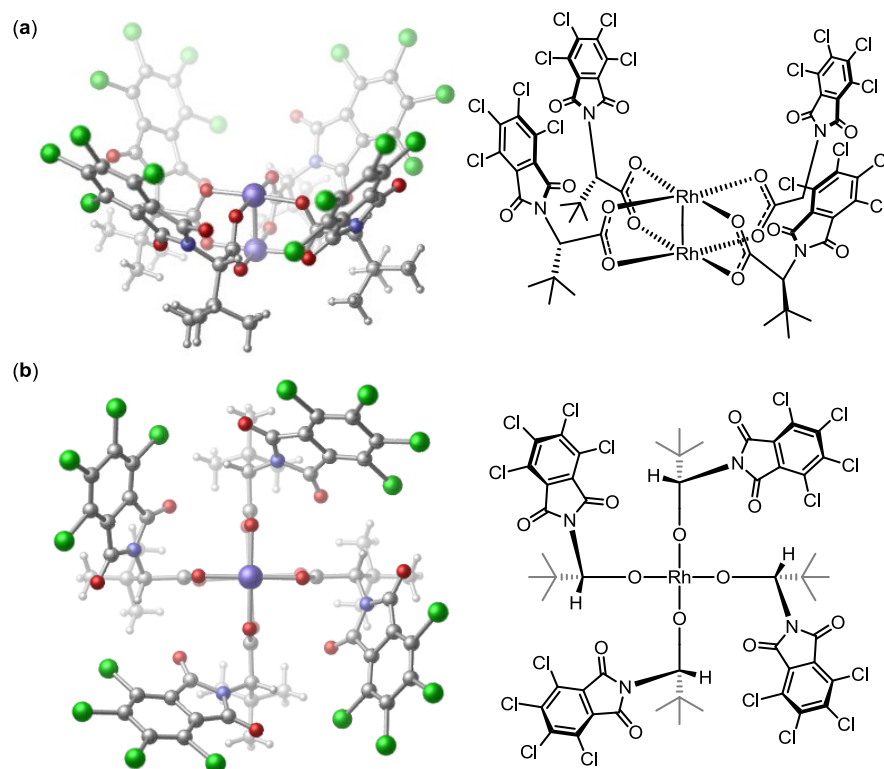
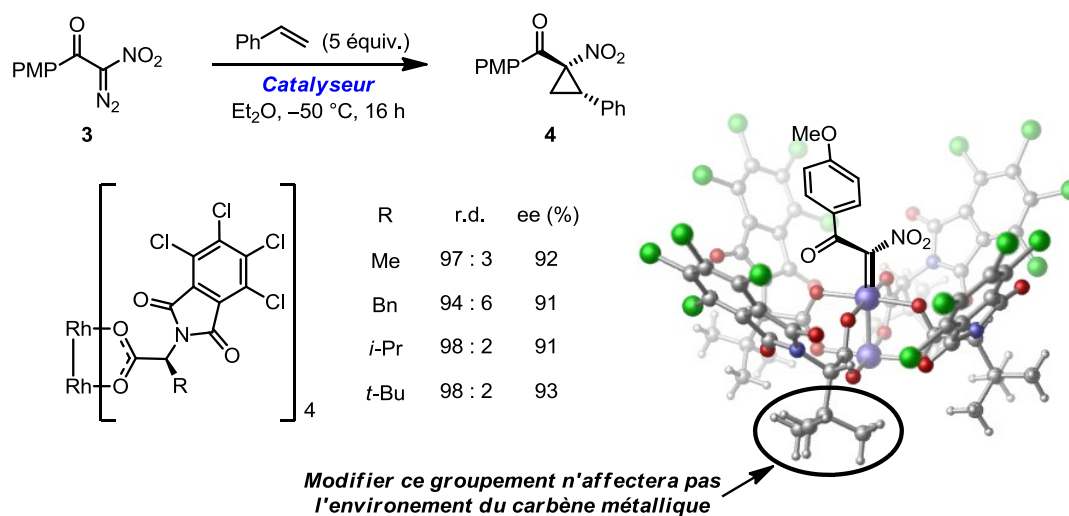


Figure 19. Structure rayon-X du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$. Vue de côté (a) et du dessus (b) (les molécules de H_2O situées en positions axiales sont enlevées pour plus de clarté)

Il est important de remarquer que si une telle structure est rigide et active à l'état de transition, les deux atomes de Rh où il peut y avoir formation du carbène ne sont pas équivalents et possèdent des environnements chiraux très différents. En effet, l'atome de Rh du bas est entouré des groupements *t*-Bu des chaînes latérales, tandis que l'atome de Rh du haut est couronné de quatre groupements tétrachlorophthaloyles. Afin de postuler un modèle d'énantioinduction pour notre réaction utilisant des α -nitro diazoacétophénones, il importe donc de d'abord déterminer quelle est la face active du dimère de Rh, où il y a formation régiosélective du carbène métallique. Premièrement, seulement en regardant la structure de plus près, il semble que la face du dessous est trop stériquement congestionnée par les 4 groupes *t*-Bu pour accommoder le carbène métallique, qui est lui-même assez encombré dû à la présence de son substituant PMP-cétone. Ensuite, en se penchant de plus près sur l'étude de la structure du catalyseur effectuée à la section 2.3.2 (**Schéma 73b**), on remarque

que la nature de la chaîne latérale dans ces catalyseurs chlorés n'a que très peu d'influence sur la stéréosélectivité obtenue (**Schéma 86**). En assumant que ces quatre catalyseurs possèdent aussi cette conformation 'All-Up', ces résultats suggèrent fortement que le carbène se forme sélectivement sur la face du dessus. En effet, dans un tel cas, les chaînes R du dessous sont beaucoup trop loin du centre réactionnel pour en affecter l'environnement chiral. Le mécanisme d'énantioinduction en est alors que très peu affecté, et tel qu'il a été observé dans notre cas, des stéréosélectivités similaires sont obtenues peu importe la nature de R. Si le carbène se formait partiellement ou complètement sur la face du dessous, la nature de R devrait avoir une influence considérable sur la stéréosélectivité globale, ce qui n'est pas observé dans notre cas.

Schéma 86. Effet du changement de la chaîne latérale (*t*-Bu) des ligands de $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ sur la stéréosélectivité obtenue



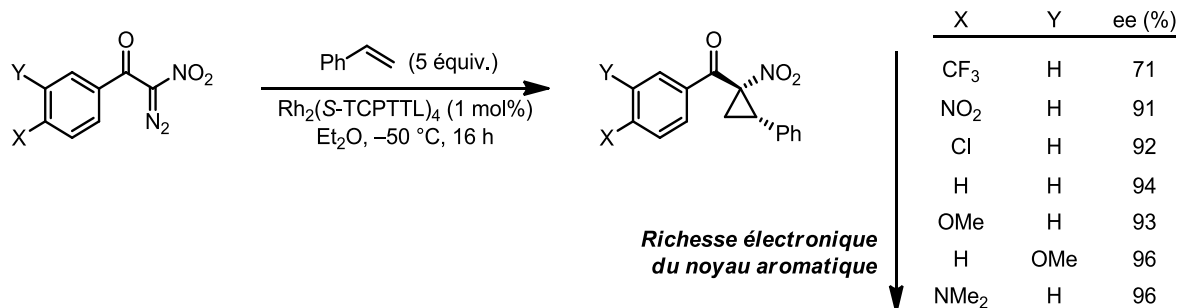
3.1.2.2 L'empilement π comme interaction responsable de l'énantiosélectivité

Selon ce modèle et les résultats du **Schéma 86**, le carbène se forme régiosélectivement sur la face du haut, même avec un groupement R non-encombré tel qu'un méthyle. À première vue, ce résultat est assez surprenant puisque la présence d'un groupement R moins volumineux devrait stériquement accommoder la formation du carbène sur la face du dessous. Un facteur additionnel, qui est également important pour

l'énantioinduction du système, doit alors être pris en compte pour expliquer cette observation: l'empilement π . En effet, cette interaction stabilisante pourrait avoir lieu entre la PMP-cétone électron-riche et les groupements tétrachlorophthaloyles électron-pauvres du catalyseur, qui se situent sur la face du haut. Il est donc possible qu'une préliaison π - π du composé diazoïque ait lieu sur cette face avant la formation du carbène, dirigeant du même coup la régiosélectivité de cette étape. Bien que cette explication ne soit qu'hypothétique, plusieurs résultats expérimentaux suggèrent que l'empilement π entre le catalyseur et la PMP-cétone est bel et bien un élément clé dans le mécanisme d'énantioinduction.

D'abord on remarque dans les résultats obtenus au **Tableau 8** (section 3.1.1.2) que l'énantiosélectivité de la réaction augmente légèrement avec le caractère électrodonneur du noyau aromatique du carbène (**Schéma 87**). Vu qu'un empilement π entre des noyaux aromatiques riches en électrons et pauvres en électrons constitue une interaction plus forte dû à la polarisation des orbitales π impliquées, il est logique qu'un groupement tel que OMe ou NMe₂ fournisse une liaison plus forte, puisque les groupements tétrachlorophthaloyles du catalyseur sont pauvres en électrons. Dans notre système, cet effet se traduit par une augmentation de l'énantiosélectivité obtenue.

Schéma 87. Effet de la richesse électronique du noyau aromatique sur l'énantiosélectivité obtenue



De plus, lors de l'optimisation du solvant de la réaction à la section 2.3.2, nous avons remarqué que l'utilisation de solvants aromatiques tels que le benzène, l'anisole, et le chlorobenzène provoque une chute drastique de l'énantiosélectivité de la réaction (20-

42% ee vs 87% ee avec Et₂O, **Tableau 3**, section 2.3.2). Si un empilement π entre le catalyseur et le substrat est nécessaire à l'énantioinduction, un tel solvant aromatique peut interférer de manière significative pour inhiber cette interaction, provoquant globalement une chute de l'énantiosélectivité.

En regardant les deux conformations *out-of-plane* possibles du carbène lorsqu'il est lié sur la face du haut du catalyseur Rh₂(*S*-TCPTTL)₄, on remarque qu'une de ces conformations semble permettre un tel empilement π entre la PMP-cétone et une des unités tétrachlorophthaloyles (**Figure 20a**). Dans l'état tel qu'il est représenté dans la **Figure 20a**, la face de droite du carbène métallique est bloquée par la présence du groupement PMP, tandis que la face de gauche est ouverte à l'approche de l'alcène, avec le carbonyle de la cétone pointant vers ce dernier. En appliquant le modèle diastéréosélectif développé par Doyle (sections 2.3.1 et 3.1.1), on obtient l'état de transition dessiné en (**a**) menant à la configuration absolue observée dans le produit majeur (*S,S*). En changeant d'une conformation *out-of-plane* à l'autre, menant à l'énantiomère mineur, on remarque que l'empilement π catalyseur-carbène n'est alors plus possible, ou du moins pas aussi optimal (**Figure 20b**). Bien que le catalyseur ne bloque pas directement une des faces du carbène, la chiralité est transférée des ligands au carbène via le contrôle sélectif de la conformation *out-of-plane* adoptée. Étant fixée par l'empilement π , cette conformation ne permet à l'alcène de s'approcher que par le côté du carbonyle (ici, gauche, **Figure 20a**), menant à une réaction énantiosélective. Il est intéressant de noter que ce modèle d'énantioinduction est basé sur des interactions *stabilisantes* (empilement π) favorisant un des états de transition diastéréomériques possibles, ce qui est plutôt rare en catalyse asymétrique. En effet, le contrôle énantiosélectif est très souvent plutôt assuré par la présence d'interactions *déstabilisantes* (souvent stériques) dans l'état de transition défavorisé, créant la différence énergétique recherchée entre les deux états de transitions menant aux énantiomères.

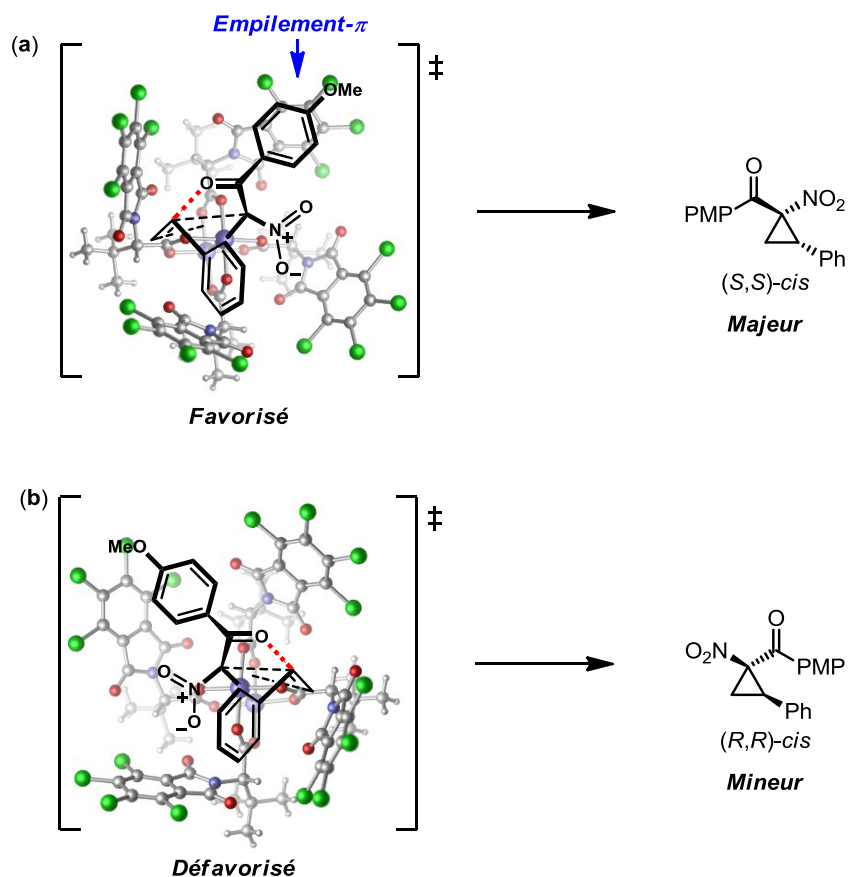


Figure 20. Modèle d'énantioinduction proposé expliquant la stéréochimie absolue observée

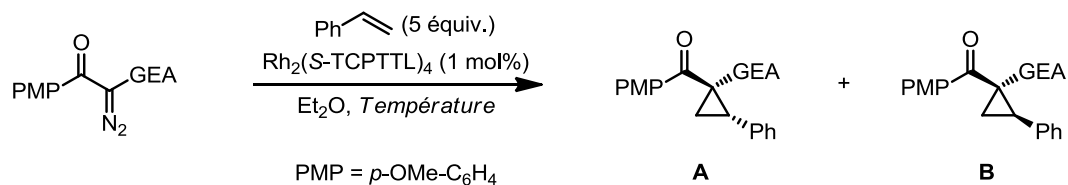
3.2 Application du modèle établi: la PMP-cétone comme groupement contrôlant la stéréosélectivité

Selon ce modèle proposé à la **Figure 20**, la stéréoinduction du système n'est dû qu'à la PMP cétone, et le groupement nitro agit littéralement comme spectateur. En effet, dû à sa basicité et à son encombrement, la PMP-cétone agit d'abord comme groupement *trans*-directeur efficace dans le modèle de Doyle pour contrôler la diastéréosélectivité (section 2.3.1 et 3.1.1). Ensuite, le groupement aromatique riche en électrons de cette unité lui permet d'effectuer un empilement π efficace avec les ligands chiraux du catalyseur, stabilisant une des conformations *out-of-plane* diastéréomériques du carbène pour assurer une énantiosélectivité élevée (section 3.1.2). Prenant conscience de cette situation, nous

avons alors pensé qu'il serait probablement possible de remplacer le groupement nitro du composé diazoïque **3** par d'autres groupements électroattracteurs, afin d'élargir le spectre des dérivés cyclopropaniques pouvant être obtenus dans ce système. Suite à la synthèse des différents composés diazoïques **40-42** possédant un substituant PMP-cétone, nous avons procédé à la vérification de ce concept (**Tableau 9**). Tel que notre modèle le prédit, le groupement nitro peut être remplacé par d'autres groupements électroattracteurs tel un groupement cyano ou un ester méthylique, et la stéréosélectivité observée demeure élevée dans des conditions très similaires à celles initialement optimisées pour le composé diazoïque **3** (entrée 1 vs 2-3). La température du milieu réactionnel a dû être augmentée légèrement pour ces substrats à -35 et -40 °C, respectivement, dû à leur plus faible réactivité comparativement à **3**. Tel qu'attendu, différentes structures rayons-X des produits correspondants a permis de confirmer que la PMP-cétone est bien *trans* au substituant de l'alcène dans tous les cas (**Figure 21**), et la configuration absolue de l'énantiomère majoritaire est bien la même pour les trois produits, ce qui a été confirmé plus tard par leur dérivatisation (*vide infra*).

Il est à noter que les composés diazoïques analogues possédant d'autres GEA à la position α tel qu'une sulfone (SO_2Me , SO_2Tol), un phosphonate ($\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) ou une cétone ($\text{C}(\text{O})\text{PMP}$) n'ont donné aucun produit de cyclopropanation dans la réaction avec $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (entrées 4-7). De plus, le fait de remplacer le GEA par un hydrogène, passant alors à un composé diazoïque mono-accepteur, a fourni un bon rendement du produit correspondant, mais avec une mauvaise stéréosélectivité (entrée 8). L'utilisation d'un groupement alkyl (GEA = *n*-Bu) a mené seulement au produit d'élimination β d'hydrure, tel qu'il est souvent observé avec ces composés diazoïques dans les réactions catalysées par des complexes de rhodium(II) (entrée 9).^{69,150} De façon intéressante, malgré le fait que l'utilisation du composé diazoïque donneur-accepteur **42** (GEA = Ph) donne un très faible rendement dû à la dimérisation rapide du carbène dans ces conditions, la stéréosélectivité obtenue est excellente, suggérant que la PMP-cétone est un groupement efficace pour contrôler la stéréosélectivité avec ce type de carbène (entrée 10).

Tableau 9. Influence de la nature du GEA dans la cyclopropanation énantiosélective de α -GEA-diazoacétophénones catalysée par $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$



Entrée	Diazo	Produit	GEA	Température (°C)	Rendement (%) ^a	r.d. (A:B) ^b	ee (%) ^c
1	3	4	NO ₂	-50	81	98:2	93
2	40	43	CN	-35	98	95:5	84
3	41	44	CO ₂ Me	-40	60	99:1	88
4	-	-	SO ₂ Me	-50	<5	-	-
5	-	-	SO ₂ Tol	-50	<5	-	-
6	-	-	P(O)(OMe) ₂	-50	<5	-	-
7	-	-	C(O)PMP	-50	<5	-	-
8	-	-	H	-50	75	60:40	45
9	-	-	<i>n</i> -Bu	-50	<5	-	-
10	42	45	Ph	-50	9	>95:5	98

^aRendement isolé des deux diastéréoisomères combinés. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement.

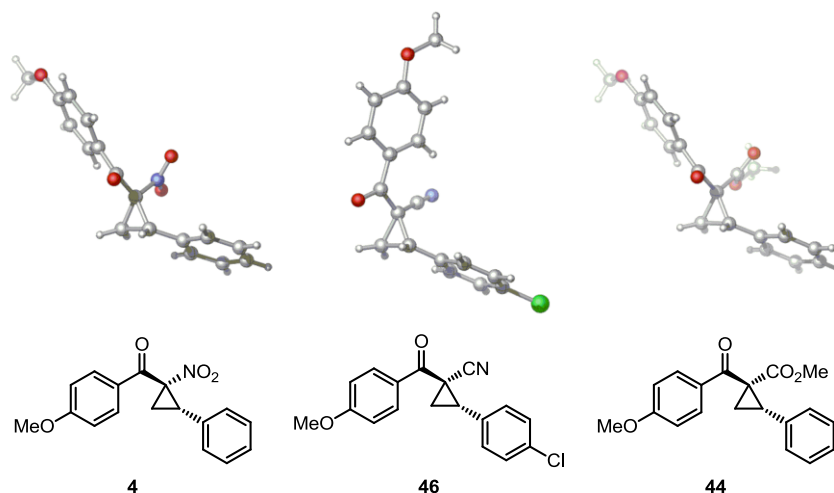


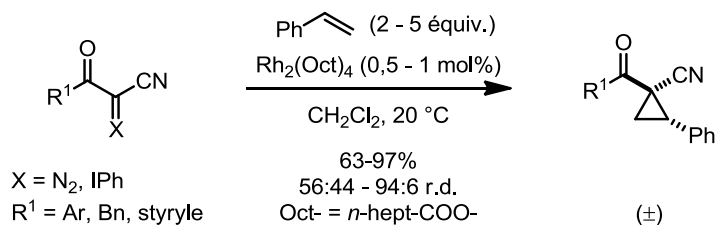
Figure 21. Structures rayon-X des produits de cyclopropanation obtenus avec des α -GEA-diazoacétophénones par catalyse avec $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (GEA = NO₂, CN, CO₂Me)

Dû au potentiel évident des composés diazoïques **40** (GEA = CN) et **41** (GEA = CO₂Me) dans ce système, nous avons décidé d'explorer ces deux nouvelles réactions énantiosélectives plus en détails. Le développement de ces deux méthodes, l'exploration des alcènes y étant compatibles et différentes applications synthétiques sont décrits dans les prochaines sections (sections 3.2 et 3.3).

3.2.1 Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant une α -cyano diazocétone (GEA = CN)

Le potentiel de l'unité cyano en tant que groupement fonctionnel électroattracteur est très attrayant pour le développement de nouvelles méthodes de cyclopropanation, tant d'un point de vue synthétique que mécanistique. En effet, un nombre important de méthodes existent pour leur interconversion en une grande variété de groupements fonctionnels, impliquant souvent des réactions de réduction ou d'oxydation. Les cyanocyclopropanes, comme dans notre cas, sont également connus comme des précurseurs synthétiques des dérivés cyclopropaniques d'acides β -aminés.¹¹⁶ Très peu d'information existe quant à l'utilisation de dérivés diazoacétonitriles tel que **40** comme précurseurs des cyanocyclopropanes via un intermédiaire métal-carbène.^{77c,79b,136,151} Dans notre groupe, Ryan Wurz a démontré que les α -cyano diazocétone sont des précurseurs viables des dérivés cyclopropaniques racémiques correspondants, mais aucune version énantiosélective n'a pu être développée par la suite (**Schéma 88**). L'élaboration du présent modèle de stéréoinduction nous a permis de surmonter ce problème et d'identifier les facteurs nécessaires à une énantiosélectivité élevée, menant à la découverte de cette méthode.

Schéma 88. Méthode de cyclopropanation racémique utilisant des composés α -cyano diazocétones (Travaux de Ryan Wurz)^{77c}



D'un point de vue mécanistique, lorsque l'on intègre ce groupement dans le modèle de Doyle, on remarque une différence importante au niveau conformationnel du carbène métallique (**Figure 22**). En effet, contrairement à un groupement nitro ou carbonyle, le groupement cyano ne peut se positionner dans une conformation *out-of-plane*, dû au fait que le carbone est hybridé *sp*. Dans une telle situation, le cyano reste conjugué avec le lien Rh=C en tout temps et notre carbène est perpétuellement en conformation *in-out* (**Figure 8b** et **Figure 22**). Cette restriction a un effet déstabilisant sur le carbène, le rendant encore plus électrophile. Dû à cet effet électroattracteur et à sa petite taille, il a été observé dans notre groupe que le fait de mettre un groupement cyano augmente la réactivité du système de façon générale par rapport aux autres groupements électroattracteurs, permettant l'utilisation d'alcènes moins nucléophiles tel que des oléfines aliphatiques.^{79b} Ce concept sera également utilisé au **chapitre 6** lors d'une réaction de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des composés α -cyano diazophosphonates.

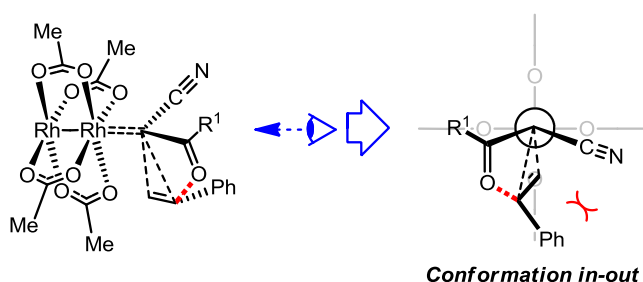


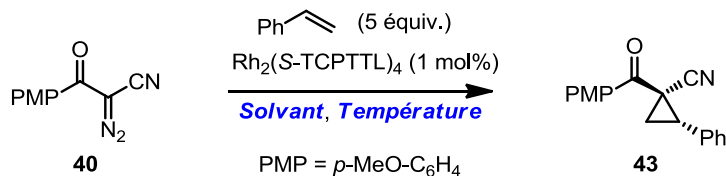
Figure 22. Modèle de Doyle appliqué aux carbènes métalliques dérivés de composés α -cyano diazocarbonylés: conformation *in-out* obligatoire

3.2.1.1 Optimisation des conditions réactionnelles

Bien que le composé diazoïque de type α -cyano diazocétone **40** a donné de bonnes énantiosélectivités dans notre système dans des conditions similaires à la méthode précédemment développée avec **3** (**Tableau 9**, entrée 2), nous avons voulu nous assurer que ces conditions sont bien optimales pour un substrat comme **40** également, afin de potentiellement améliorer l'efficacité de la méthode. Nous avons d'abord exploré l'influence du solvant sur les résultats obtenus, en effectuant la réaction à 0 °C (**Tableau 10**, entrées 1-7). Voyant que les solvants optimaux EtOAc, *t*-BuOMe et Et₂O donnaient des résultats comparables en termes d'énantiosélectivité obtenue, nous avons décidé d'optimiser la température avec ces trois solvants séparément avant d'effectuer un choix définitif (entrées 8-16 et **Figure 23**). On remarque que tout comme dans le cas du composé diazoïque **3** (chapitre 2), l'énantiosélectivité s'améliore légèrement à mesure qu'on abaisse la température de la réaction. Nous ne pouvions cependant abaisser la température à moins de -35 °C, puisqu'il semble s'agir la limite de réactivité du système. À -50 °C par exemple, la réaction n'est pas terminée même après 48h. En effet, même si le carbène est plus électrophile que dans le cas du diazo **3** à cause du groupement cyano, la décomposition du composé diazoïque **40** en carbène métallique semble être plus lente. C'est principalement pour cette raison que nous avons décidé de ne pas abaisser la quantité de catalyseur utilisé et de rester à 1 mol% pour cette méthode. Malgré le fait qu'à la température optimale de -35 °C, le *t*-BuOMe et l'Et₂O donnent des énantiosélectivités comparables, nous avons choisi l'Et₂O comme solvant optimal dû au rendement plus élevé de la réaction (entrée 12 vs 14). Notons qu'encore une fois, l'utilisation d'un solvant aromatique tel que le toluène abaisse considérablement la stéréosélectivité observée, s'accordant avec notre modèle d'énantioinduction dépendant de l'empilement π (entrée 3). Dû à la faible solubilité de **40** dans l'Et₂O à cette température, ce dernier peut encore une fois être additionné en une portion à l'état solide au milieu réactionnel. De plus, l'utilisation de 2 équivalents de styrène plutôt que 5 provoque seulement une légère baisse de rendement, ce qui nous a mené à garder ce paramètre plus atome-économique dans notre méthode générale (entrée

15). Nous avons aussi pu démontrer qu'il est possible d'utiliser le styrène comme réactif limitant lorsque 2 équivalents du composé **40** sont ajoutés, en conservant un rendement et une stéréosélectivité élevée (entrée 16).

Tableau 10. Optimisation du solvant et de la température de la réaction de cyclopropanation énantiosélective avec le composé diazoïque **40**



Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>trans:cis</i>) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	0	89	89:11	60
2	EtOAc	0	94	91:9	75
3	Toluène	0	48	87:13	57
4	DME	0	94	91:9	67
5	<i>t</i>-BuOMe	0	72	93:7	80
6	Et₂O	0	88	92:8	76
7 ^d	Et ₂ O	0	81	92:8	75
8	EtOAc	-15	90	93:7	78
9	<i>t</i> -BuOMe	-15	79	93:7	82
10	Et ₂ O	-15	93	93:7	79
11	EtOAc	-35	94	94:6	81
12	<i>t</i> -BuOMe	-35	78	94:6	83
13	<i>t</i> BuOMe:pentane	-35	76	94:6	83
14	Et ₂ O	-35	98	95:5	84
15^e	Et₂O	-35	92	95:5	84
16 ^f	Et ₂ O	-35	95	96:4	81

^aRendement isolé du mélange de diastéréoisomères. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^dAvec 0,1 mol% de catalyseur utilisé. ^eAvec 2 équiv. styrène utilisé. ^fAvec 1 équiv. styrène et 2 équiv. composé diazoïque **40**.

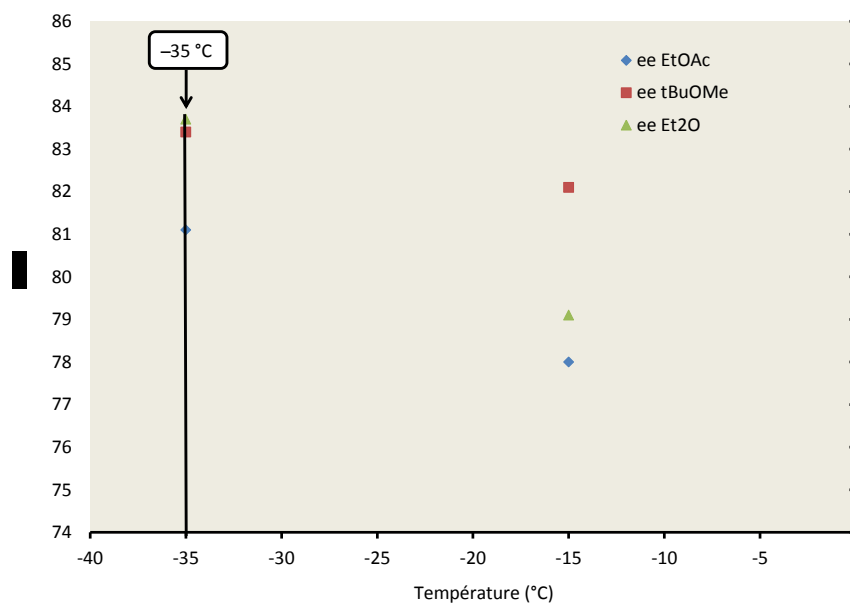
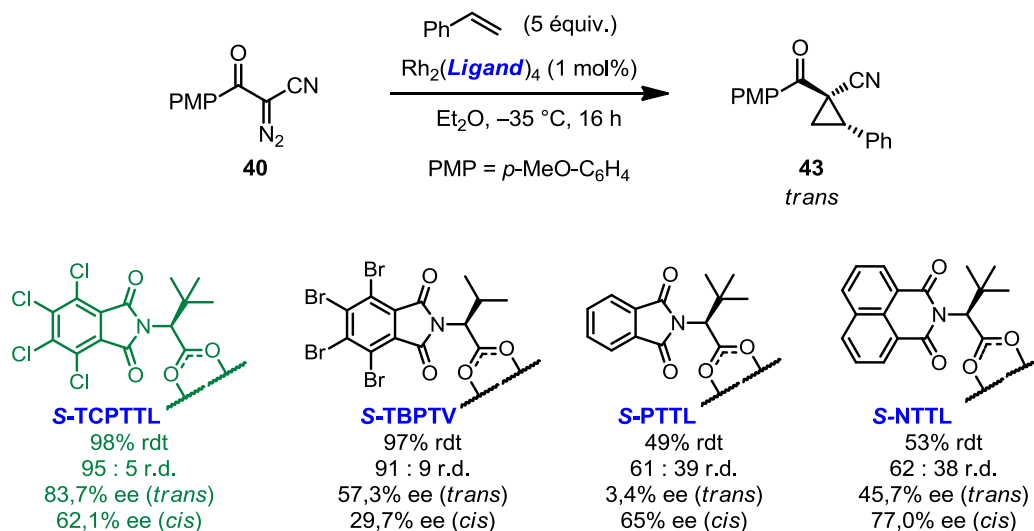


Figure 23. Représentation graphique de l'influence générale de la température sur l'énantiosélectivité obtenue pour la cyclopropanation du styrène avec le composé diazoïque **40** avec EtOAc, *t*-BuOMe et Et₂O

Afin de s'assurer que Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ est bien le catalyseur optimal pour cette méthode et en espérant peut-être l'améliorer davantage, nous avons brièvement exploré d'autres catalyseurs chiraux dans les conditions optimisées (**Schéma 89**). Encore une fois, les catalyseurs non-halogénés Rh₂(*S*-PTTL)₄ et Rh₂(*S*-NTTL)₄ ne donnent pas de bons résultats dans cette réaction au niveau de la stéréosélectivité obtenue, et Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ semble idéal.

Schéma 89. Effet de la structure du catalyseur sur la stéréosélectivité obtenue avec le α -cyanocétone **40**

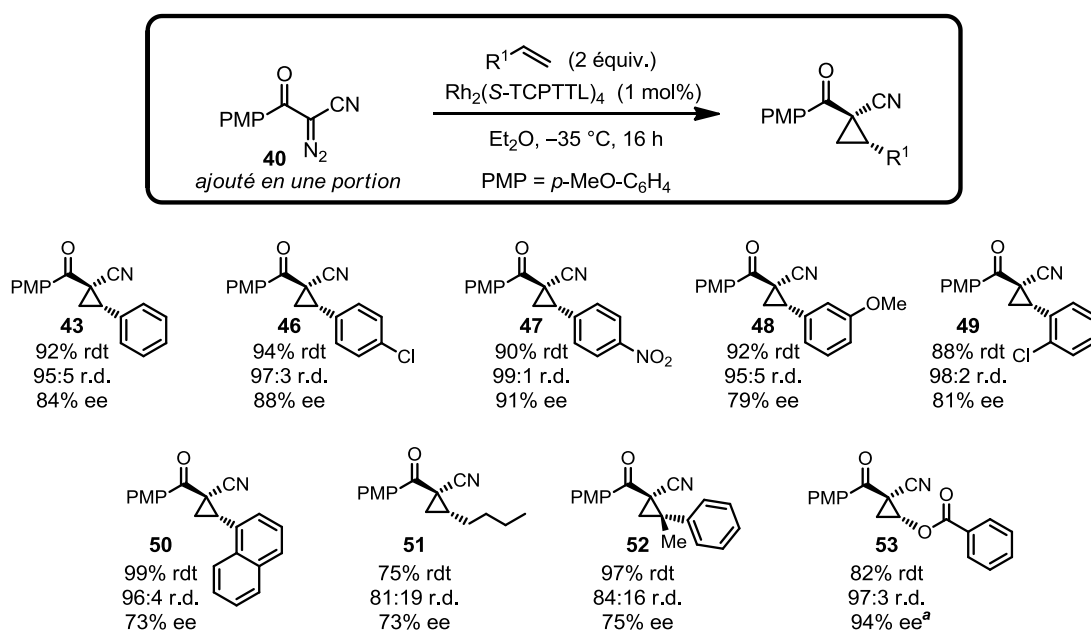


3.2.1.2 Étendue des produits obtenus par la méthode

Avec ces conditions optimales en mains, différents alcènes ont été testés comme substrats afin d'explorer l'étendue des produits synthétisables par cette méthode (**Schéma 90**). Comparativement à la réaction utilisant la nitrocétone **3** comme substrat, cette réaction donne habituellement des rendements très élevés du dérivé cyclopropanique correspondant, mais avec une stéréosélectivité légèrement moindre. Les dérivés de styrènes *para*-substitués par des groupements électroattracteurs ont donné les meilleurs excès énantiomères (voir **46** et **47**), tandis que l'utilisation de dérivés *ortho*-substitués n'offrent qu'une énantiosélectivité modérée (voir **49** et **50**). Tel que discuté au début de cette section, la réactivité plus importante du carbène intermédiaire dans cette réaction, dû au groupement cyano, permet l'utilisation d'alcènes aliphatiques moins nucléophiles, mais avec une stéréosélectivité relativement faible (**51**). De façon intéressante, le benzoate de vinyle peut être utilisé comme substrat avec un bon rendement de réaction, formant le dérivé cyclopropanol protégé correspondant avec des énantiosélectivités élevées (**53**). Lorsque ce substrat avait été testé avec **3**, le produit résultant était trop instable pour être isolé. Ceci démontre la stabilité légèrement supérieure de ces dérivés cyclopropaniques α -

cyanocétones vis-à-vis l'ouverture de cycle, dû à un effet électroattracteur légèrement moindre du groupement cyano par rapport au nitro. Notons que quelques 1,3-diènes ont été également testés. Bien qu'ils soient réactifs dans ce système, ils donnent une faible diastéréosélectivité (environ 60:40 r.d.), et les produits résultants de type vinylcyclopropaniques sont trop instables pour être isolés.

Schéma 90. Étendue des alcènes pouvant être utilisés comme substrats dans la cyclopropanation énantiosélective optimisée avec le composé diazoïque **40**



^a 10 équiv. d'alcène utilisé

3.2.2 Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant un β -céto diazoester

L'utilisation d'un composé diazoïque 1,3-dicarbonylé tel que le β -céto diazoester **41** en cyclopropanation stéréosélective est un défi considérable que notre groupe de recherche s'efforce de relever depuis plusieurs années.^{20b,79a,140,141} Ces recherches sont motivées principalement par les multiples applications synthétiques stéréospécifiques disponibles dans la littérature pour les dérivés d'esters cyclopropane-1,1-dicarboxyliques (section

1.3.1), ainsi qu'au manque de méthodes existantes pour leur formation sous forme énantiométrique. Par exemple, David Marcoux a utilisé avec succès des composés diazoïques 1,3-dicarbonylés de types α -amido diazoacétates afin de régler ce problème (voir **Schéma 32b**, section 1.4.2.2.2). Les composés β -céto diazoesters, tels que **41** utilisé ici, n'ont jamais été utilisés de façon efficace en cyclopropanation stéréosélective. Mécanistiquement, lorsqu'on intègre ce type de carbène dans le modèle de Doyle, on obtient une situation analogue à celle observée pour le α -nitro diazocétone **3** (chapitre 2), où la conformation de type *out-out*, c'est-à-dire avec les deux carbonyles non-conjugués au lien Rh=C, est accessible et prédit comme étant la plus stable (**Figure 24**).

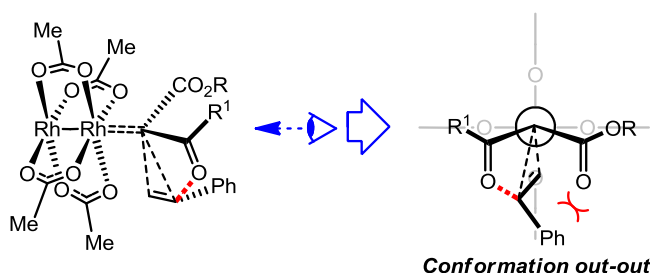
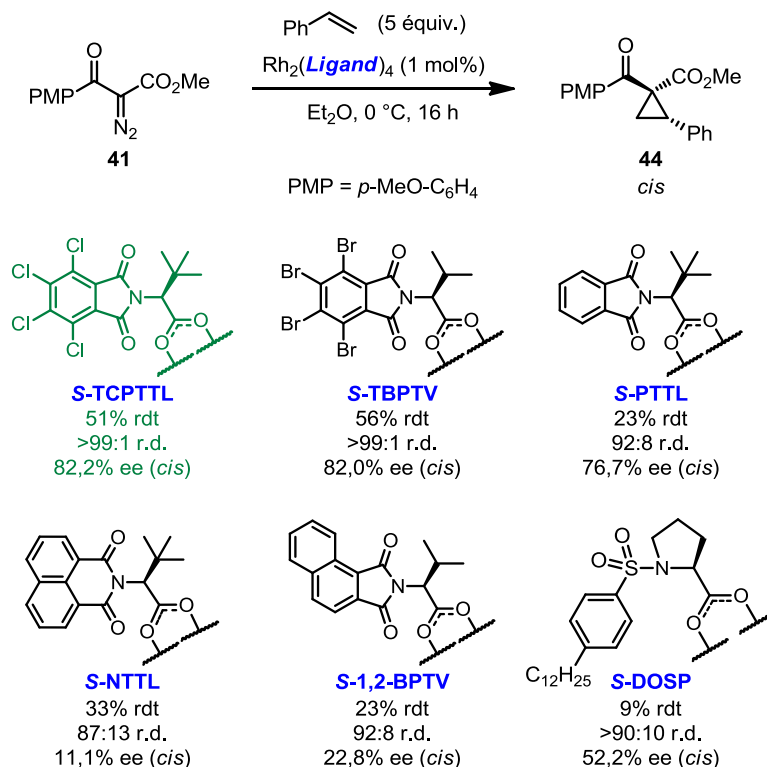


Figure 24. Modèle de Doyle appliqué aux carbènes métalliques dérivés de composés β -céto diazoesters: conformation *out-out*

3.2.2.1 Optimisation des conditions réactionnelles

Tout comme avec le composé diazoïque **40**, la réaction impliquant l'utilisation du β -cétoester **41** a été optimisée afin de personnaliser les conditions de la méthode pour ce substrat précisément. Nous avons d'abord regardé l'influence de la structure du catalyseur sur la stéréosélectivité obtenue dans l' Et_2O à $0\text{ }^\circ\text{C}$ (**Schéma 91**). Une fois de plus, les catalyseurs non-halogénés sont drastiquement moins efficace en termes d'énantioinduction que les catalyseurs $\text{Rh}_2(S\text{-TCPTTL})_4$ et $\text{Rh}_2(S\text{-TBPTV})_4$. Ces deux derniers complexes ont d'ailleurs donné cette fois des résultats très similaires en termes du rendement et de la stéréosélectivité. Nous avons pris alors la décision de continuer avec $\text{Rh}_2(S\text{-TCPTTL})_4$ comme catalyseur optimal.

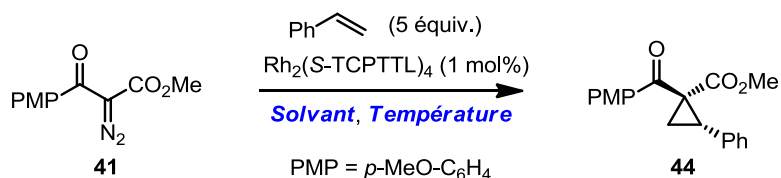
Schéma 91. Effet de la structure du catalyseur sur la stéréosélectivité obtenue avec le β -céto diazoester **41**



Tel qu'observé avec les deux autres méthodes, l'utilisation de solvants éthers est optimal avec le composé diazoïque **41** en termes de la stéréosélectivité obtenue (**Tableau 11**, entrées 5-8). Il a été observé cependant cette fois que certains de ces solvants tel que EtOAc, *t*-BuOMe, (*i*-Pr)₂O, (*n*-Bu)₂O sont incompatibles dans ce système, réagissant avec le carbène métallique intermédiaire de multiples façons, ce qui a pour effet global de réduire le rendement. Ce type de réactivité a déjà été observé et exploité dans la littérature par le groupe du professeur Lacour pour la synthèse d'éthers cycliques substitués via une insertion C-H ou C-C du carbène dans des composés éthers, en utilisant des β -céto diazoesters tel que **41**.¹⁵² Bien que l'utilisation de DME et de l'Et₂O a mené à des stéréosélectivités similaires, nous avons choisi l'Et₂O comme solvant optimal dû au meilleur rendement obtenu (entrée 5 vs 8). Une exploration de l'influence de la température du milieu a révélé que la stéréosélectivité et le rendement étaient optimaux à -40 °C

(entrées 9-11 et **Figure 25**). Il est à noter que cette fois le composé diazoïque utilisé (**41**) est une huile et est additionné sur 15 minutes au milieu réactionnel en solution dans Et₂O. De plus, il n'a pas été possible de diminuer la quantité d'alcène ou de catalyseur utilisé, dû à une diminution trop importante du rendement observé.

Tableau 11. Optimisation du solvant et de la température de la réaction de cyclopropanation énantiosélective avec le composé diazoïque **41**



Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	0	43	98:2	73
2	1,2-DCE	0	47	98:2	69
3	EtOAc	0	<5	-	-
4	<i>t</i> -BuOMe	0	<5	-	-
5	DME	0	27	>99:1	83
6	(<i>i</i> -Pr) ₂ O	0	9	>90:10	79
7	(<i>n</i> -Bu) ₂ O	0	9	>90:10	79
8	Et₂O	0	51	>99:1	82
9	Et ₂ O	-20	57	>99:1	87
10	Et ₂ O	-40	60	>99:1	88
11	Et ₂ O	-60	42	>99:1	86

^aRendement isolé du mélange de diastéréoisomères. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement.

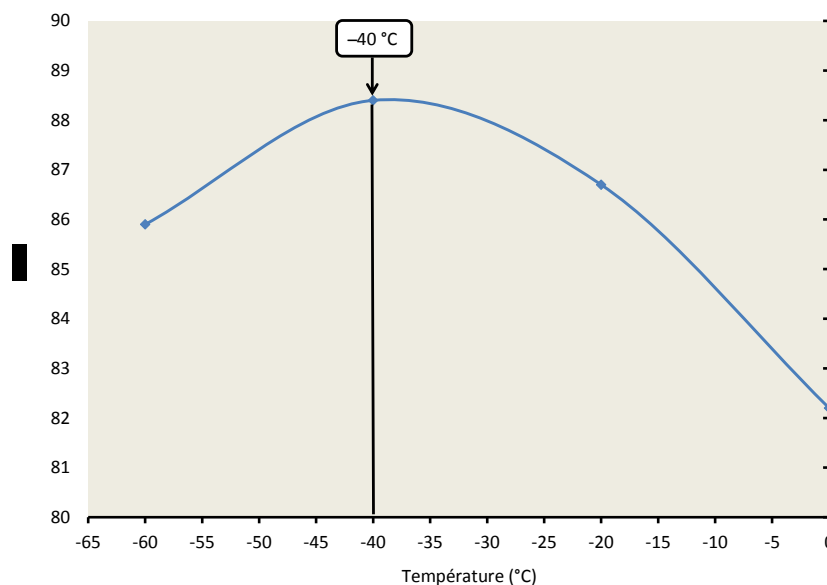
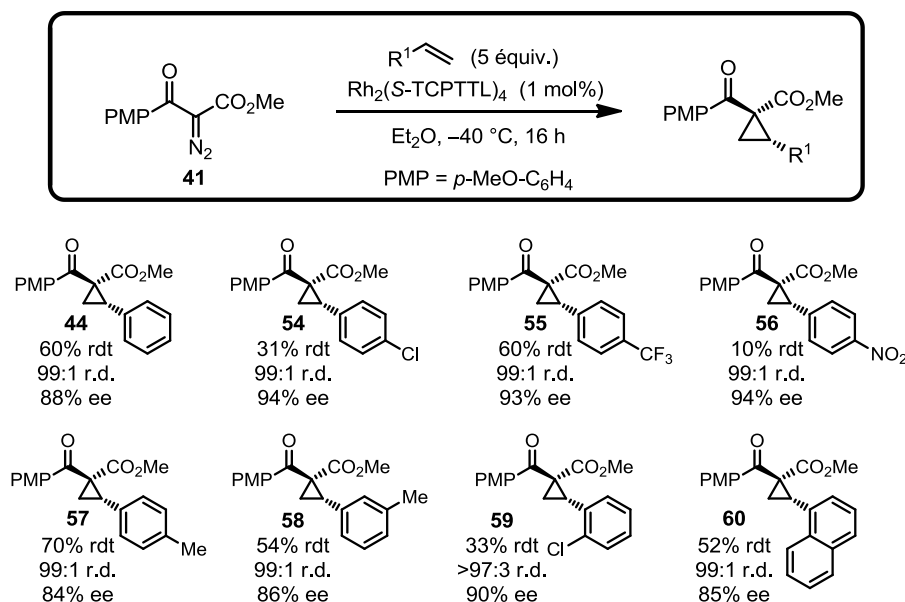


Figure 25. Représentation graphique de l'influence générale de la température sur l'énantiosélectivité obtenue pour la cyclopropanation du styrène avec le composé diazoïque **41**

3.2.2.2 Étendue des produits obtenus par la méthode

Avec ces conditions optimales en mains, nous avons procédé à l'exploration des alcènes compatibles dans la méthode optimisée (**Schéma 92**, travaux effectués en collaboration avec le Dr. Cyril Nicolas). De manière générale, cette réaction donne une très bonne stéréosélectivité, mais avec un rendement significativement moins élevé que dans les deux autres réactions analogues développées avec **3** et **40**. Seuls les alcènes aromatiques sont compatibles, et l'utilisation d'un alcène 1,1-disubstitué n'a mené qu'à une stéréosélectivité médiocre. Les alcènes pauvres en électrons tels que les dérivés 4-NO₂ et 4-CF₃ ont donné les meilleures énantiométries parmi les différents alcènes explorés (voir **55** et **56**).

Schéma 92. Étendue des alcènes pouvant être utilisés comme substrats dans la cyclopropanation énantiosélective optimisée avec le composé diazoïque **41** (Travaux effectués en collaboration avec le Dr. Cyril Nicolas)¹⁵³

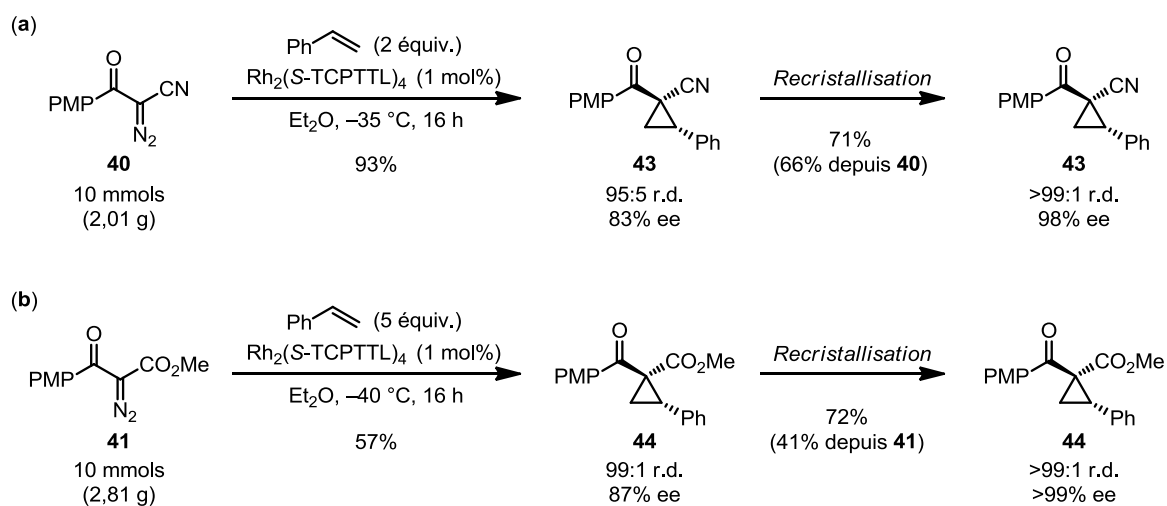


3.3 Dérivatisation des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs obtenus

Avec ces trois méthodes énantiosélectives en mains utilisant les α -GEA-diazoacétophénones **3**, **40**, et **41** et permettant d'accéder à une variété de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs énantioenrichis, nous avons voulu démontré l'utilité de ce type de produit en tant qu'intermédiaire synthétique. Tel qu'introduit à la section 1.3.1, une panoplie d'applications existent pour les dérivés di-accepteurs, impliquant majoritairement des manipulations de groupements fonctionnels (section 1.3.1.1), des réactions de substitution nucléophile (section 1.3.1.2) et de cycloaddition formelle (section 1.3.1.3). Vu leur nouveauté structurelle et le fait qu'ils n'ont jamais été synthétisés sous forme énantioenrichis, nous voulions évaluer le spectre des applications possibles spécifiquement pour les dérivés cyclopropylcétones synthétisés dans ce projet. D'abord, nous avons envisagé que la cristallinité de ces composés conférée par l'unité PMP-cétone pourrait nous

permettre d'accéder aux produits α -cyanocétone **43** et β -cétostere **44** sous leur forme énantiopure, tel qu'il a déjà été observé pour la nitrocétone **4** (voir **Schéma 75**). Pour ce faire, nous avons pu utiliser de façon efficace les deux méthodes optimisées correspondantes sur une plus grande échelle avec le styrène, puis des recrystallisations subséquentes des produits correspondants ont permis l'isolement des composés **43** et **44** avec 98% ee et >99% ee, respectivement (**Schéma 93**).

Schéma 93. Synthèse de **43** et **44** sur plus grande échelle et accès aux produits énantiopurs



3.3.1 Réaction de Baeyer-Villiger

Une des forces de notre système catalytique est la généralité du rôle de la PMP-cétone en tant qu'unité contrôlant la diastéréo- et l'énantiosélectivité. Cette caractéristique mène alors à des stéréosélectivités plus prévisibles, facilitant le design de composés diazoïques pour de nouvelles réactions de cyclopropanation. Lorsqu'il s'agit d'utiliser les dérivés cyclopropaniques résultants en tant qu'intermédiaires synthétiques, cette propriété du système devient une limitation structurelle significative, puisque cette unité doit alors être transformée en un groupement fonctionnel plus versatile afin d'éventuellement se débarrasser du groupe PMP, souvent non-désiré. Tel que discuté à la section 2.4.1, nous avons réussi à contourner ce problème avec la nitrocétone **4** en utilisant une réaction de Baeyer-Villiger, avec laquelle la cétone est transformée en ester. De la même façon, nous

avons appliqué cette méthode sur nos deux autres dérivés cyclopropaniques **43** et **44**. Les résultats optimaux obtenus avec ces cétones ainsi que ceux déjà montrés avec la nitrocétone **4** au **Schéma 76** sont résumés au **Tableau 12**. La méthode fonctionne très bien avec la cyanocétone **43**, donnant un rendement de 89% lorsque la réaction est laissée à 65 °C durant 5 h (entrée 2). Malgré la ressemblance du cétoester **44** par rapport aux deux autres substrats, la réaction de Baeyer-Villiger est cette fois beaucoup plus lente et un rendement maximal de seulement 18% du composé di-ester correspondant a été obtenu. Afin d'augmenter le rendement, différents peracides connus comme étant plus réactifs dans la réaction de Baeyer-Villiger ont été testés (e.g. CF₃CO₃H), mais aucun de ceux-ci n'a permis d'atteindre un meilleur rendement, ces conditions provoquant alors la dégradation du substrat sensible aux acides. Il est possible que cet abaissement du rendement par rapport aux deux autres substrats soit en partie dû à l'encombrement de la PMP-cétone **44** légèrement plus important, ainsi qu'au caractère moins électrophile de cette cétone dû à un effet inductif attracteur moindre du groupement CO₂Me par rapport à NO₂ ou CN.

Tableau 12. Réaction de Baeyer-Villiger effectuée sur les différents types de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs obtenus par la méthode

Entrée	GEA	Substrat	Produit	Rendement (%) ^a	r.d. ^b	ee (%) ^{c,d}
1 ^e	NO ₂	4	19	82	>99:1	>99 (>99)
2 ^f	CN	43	61	89	>99:1	98 (98)
3 ^e	CO ₂ Me	44	62	18	>99:1	>99 (>99)

^aRendement isolé. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^dee du substrat entre parenthèses. ^eÀ 47 °C durant 16h. ^fÀ 65 °C durant 5h.

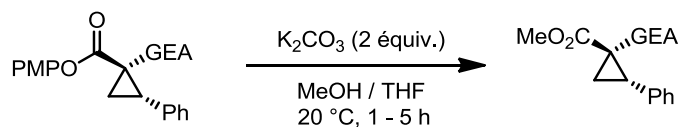
Puisqu'un rendement de 18% est insatisfaisant pour une application synthétique utile, nous avons décidé de continuer d'explorer les différentes dérivatisations possibles directement sur la cétone **44**, contrairement aux dérivés NO₂ et CN. Cependant l'accès au

composé **62** nous a tout de même permis de déterminer sa configuration absolue via une transestérification en un composé connu (voir section 3.3.2).

3.3.2 Réactions de transestérification

Une caractéristique intéressante des dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements attracteurs différents est qu'il est souvent possible de dérivatiser chacune de ces deux fonctionnalités de manière chimiosélective, via des manipulations de groupements fonctionnels. Afin de se débarrasser du groupement PMP et d'accéder à différents esters cyclopropanecarboxyliques énatioenrichis moins exotiques, nous avons pu démontrer que les trois PMP-esters obtenus dans notre système après la réaction de Baeyer-Villiger peuvent réagir dans une réaction de transestérification avec du méthanol en milieu basique, formant les esters méthyliques correspondants avec d'excellents rendements (**Tableau 13**). Vu la faible solubilité des esters de départ dans le méthanol, nous avons dû rajouter un peu de THF afin d'accélérer la réaction. Malgré le rendement médiocre obtenu pour le diester **62** dans la réaction de Baeyer-Villiger (section 3.3.1), nous avons appliqué cette transformation de transestérification sur ce substrat quand même, puisque ceci nous permet de confirmer la configuration absolue du β -cétoester **44** (*S,S*) déjà estimée par rayon-X (voir **Figure 21**), en comparant le pouvoir rotatoire du produit **65** connu avec celui de la littérature.^{35a}

Tableau 13. Réactions de transestérification des PMP-esters obtenus par Baeyer-Villiger



Entrée	GEA	Substrat	Produit	Rendement (%) ^a	r.d. ^b	ee (%) ^{c,d}
1	NO ₂	19	63	96	>99:1	>99 (>99)
2	CN	61	64	94	>99:1	98 (98)
3	CO ₂ Me	62	65	83	-	n.d. (>99)

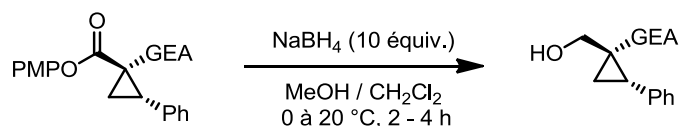
^aRendement isolé. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^dee du substrat entre parenthèses.

3.3.3 Réactions de réductions

Dû aux innombrables méthodes disponibles pour la réduction de groupements électroattracteurs, nous avons envisagé que les composés **19** et **61** énantiométriques obtenus dans notre système après l'oxydation de Baeyer-Villiger pourraient être soumis à différents types de réduction. Tel que discuté au **chapitre 2** (section 2.4.2), nous avons déjà employé cette stratégie afin d'accéder à un dérivé d'ACC substitué par réduction du groupement nitro du composé **19**. Les prochaines sous-sections décrivent brièvement la suite de nos travaux utilisant cette stratégie, pour la réduction chimiosélective des unités PMP-esters dans **19** et **61** (section 3.3.3.1), ainsi que l'utilisation du groupement cyano dans **61** pour accéder à d'autres types de dérivés cyclopropaniques via des réactions de réduction.

3.3.3.1 Réduction chimiosélective des PMP-esters

Dû au fait qu'un certain nombre d'hydrures métalliques sont connus pour la réduction d'esters en présence d'autres groupements fonctionnels tel NO_2 ou CN , nous avons envisagé que ce type de réduction chimiosélective serait possible avec **19** et **61** également, permettant la synthèse de nouveaux composés cyclopropylméthanol énantiométriques (**Tableau 14**). En effet, la réduction des PMP-esters en alcools correspondants **66** et **67** semble être très rapide et efficace dans les deux cas en utilisant le borohydrure de sodium comme agent réducteur, sans aucune réaction compétitive apparente dans ces conditions.

Tableau 14. Réduction chimiosélective des PMP-esters **19** et **61** en alcools

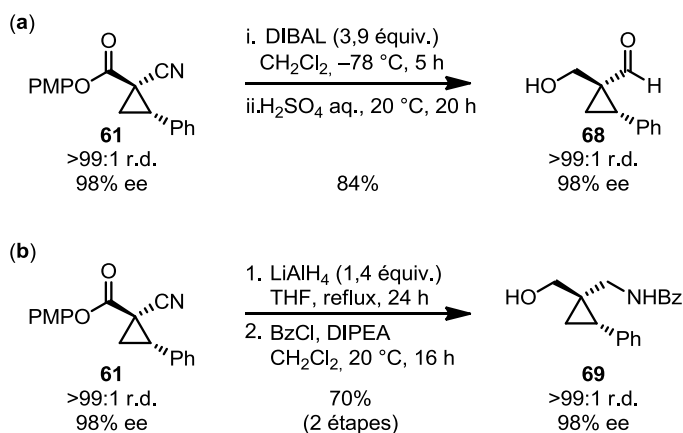
Entrée	GEA	Substrat	Produit	Rendement (%) ^a	r.d. ^b	ee (%) ^{c,d}
1	NO ₂	19	66	87	>99:1	>99 (>99)
2	CN	61	67	91	>99:1	>99 (98)

^aRendement isolé. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^dee du substrat entre parenthèses.

3.3.3.2 Réactions de réduction du groupement cyano

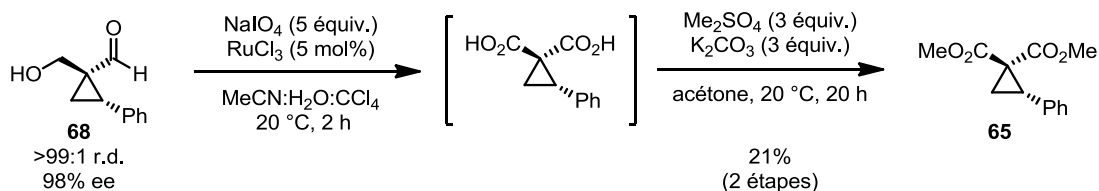
En utilisant la versatilité du cyano en tant que précurseur de différents groupements fonctionnels, deux réactions distinctes de réduction ont été explorées en utilisant le substrat **61** (**Schéma 94**). L'utilisation d'un excès de l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL) permet la réduction du groupement cyano en imine, qui est hydrolysée dans le parachèvement pour mener au β-hydroxyaldéhyde **68** avec un bon rendement (**a**). En employant plutôt le LiAlH₄ comme réducteur à reflux du THF, il est possible de réduire davantage l'imine initialement formée en β-amino-alcool **69**, qui a par la suite été benzoylé afin de faciliter son isolement et son analyse par SFC (**b**). Dans les deux cas, le groupement PMP-ester du substrat est réduit en alcool primaire avant le groupement cyano, étant beaucoup plus accessible stériquement et susceptible aux réactions de réduction utilisant des hydrures. De plus, il est à noter qu'aucune racémisation ou épimérisation n'a été observée lors de ces procédés, fournissant les produits correspondants avec 98% ee.

Schéma 94. Réactions de réductions du groupement cyano du composé **61**



Afin de confirmer la configuration absolue des β -cyanocétones obtenues dans notre système (section 3.2.1), qui avait déjà pu être estimée par rayon-X, nous avons pu dériver le composé **68** obtenu ici en un ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique connu (**65**). Pour ce faire, nous avons d'abord effectué une oxydation du β -hydroxyaldéhyde **68** menant à un acide dicarboxylique intermédiaire, qui a été soumis directement à un excès de sulfate de diméthyle, permettant d'accéder au diester **65** connu dans la littérature. Ces résultats confirment que la configuration absolue du composé **43** initialement obtenu suite à la réaction de cyclopropanation était bien (*R,S*), tel qu'il a été prédit par rayon X (**Figure 21**).

Schéma 95. Dérivatisation de **68** pour déterminer la configuration absolue des α -cyanocétones



3.3.4 Réactions de substitution nucléophile

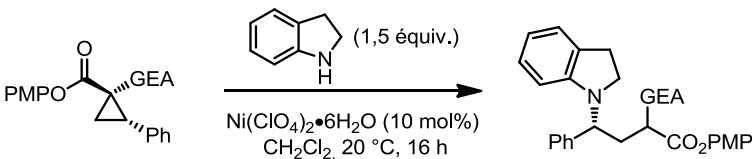
Tel que présenté à la section 1.3.1.2, les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs sont susceptibles à l'attaque stéréospécifique de différents nucléophiles, menant aux

produits d'ouverture de cycle correspondants. Les prochaines sous-sections décrivent nos travaux sur ce sujet, en utilisant comme substrat les dérivés cyclopropaniques **19**, **61** et **44** obtenus dans notre système.

3.3.4.1 Addition d'indoline

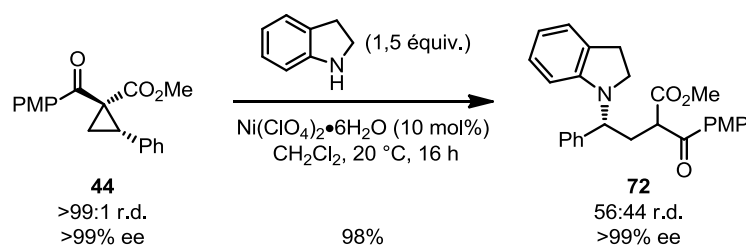
Étant donné qu'il était déjà connu que l'addition d'amines sur des dérivés cyclopropaniques de type nitro-ester pouvait se faire de manière stéréospécifique avec un catalyseur de Ni (voir **Schéma 6a**, section 1.3.1.2),^{19a} nous avons envisagé qu'une telle méthode pourrait également être efficace avec les substrats **19**, **61** et **44**, vu leur propension similaire envers l'ouverture de cycle. En utilisant l'indoline comme nucléophile, il a été possible d'effectuer ces transformations de manière totalement stéréospécifique et ce, dans les mêmes conditions initialement développées pour les nitro-esters *trans*,^{19a} générant les trois produits d'ouverture correspondants **70**, **71** et **72** avec d'excellents rendements (**Tableau 15** et **Schéma 96**). Il est à noter que dans ce type de réaction d'ouverture de cycle, l'information stéréogénique du centre chiral situé en α des deux groupements attracteurs sur le substrat ne peut être conservée, dû à une épimérisation rapide inhérente à ce type de composé possédant un méthylène activé.

Tableau 15. Substitutions nucléophiles en utilisant l'indoline

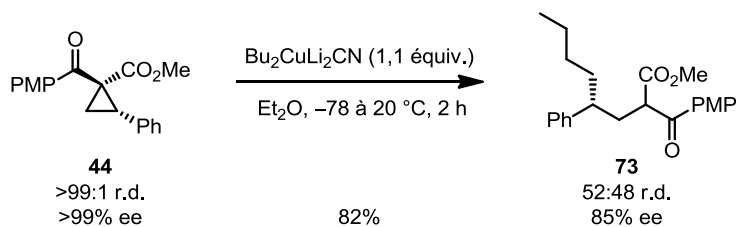


Entrée	GEA	Substrat	Produit	Rendement (%) ^a	r.d. ^b	ee (%) ^{c,d}
1	NO ₂	19	70	93	59:41	>99 (>99)
2	CN	61	71	96	54:46	98 (98)

^aRendement isolé. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^dee du substrat entre parenthèses.

Schéma 96. Addition stéréospécifique d'indoline sur le β -cétoester **44****3.3.4.2 Addition de cuprates**

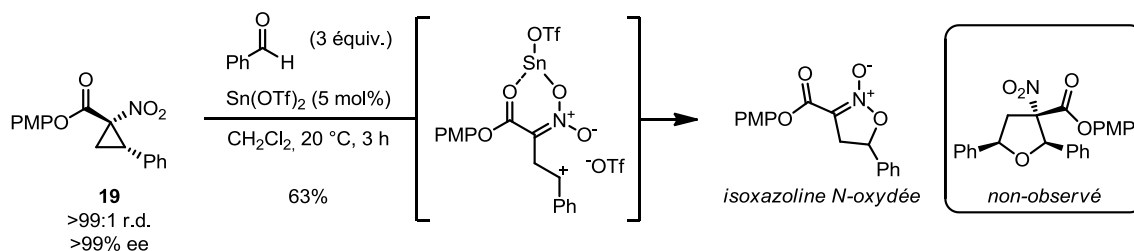
Un autre type de substitution stéréospécifique sur les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs implique l'addition de réactifs organocuprates (section 1.3.1.2). Bien que certaines conditions ont été testées sur les esters **19** et **61** en utilisant Bu₂CuLi₂CN comme nucléophile, il semble que ce type de réaction ne soit pas compatible avec ces substrats possédant une unité PMP-ester. En effet, dans les deux cas une quantité significative du produit d'addition sur l'ester a été observée, menant à la butylcétone correspondante non-désirée. De plus, dans le cas du nitroester **19**, un mélange complexe de produits a été observé, présumément résultant d'une addition de l'organocuprate sur le groupement nitro. Il a été cependant possible d'effectuer cette réaction de manière efficace sur le β -cétoester **44**, ce dernier ne possédant pas d'unité PMP-ester, mais bien une PMP-cétone (**Schéma 97**). Une légère racémisation a été observée dans ce cas particulier, le céto-ester **73** isolé ne possédant un excès énantiomère que de 85% ee.

Schéma 97. Addition stéréospécifique d'un organocuprate sur le β -cétoester **44**

3.3.5 Réactions de cycloaddition formelle sur le benzaldéhyde

Tel que popularisé majoritairement par les groupes de Johnson et Kerr, les dérivés cyclopropaniques di-accepteurs peuvent être utilisés dans des réactions de cycloaddition formelle [3+2] stéréospécifiques avec des aldéhydes ou des imines, menant aux hétérocycles saturés correspondants (section 1.3.1.3).^{15c,23,24,25,27,28} Dû à l'utilité synthétique notable de ce type de transformation sur des dérivés énantiomériques, nous avons évalué la possibilité d'utiliser des substrats tels que **19**, **61** et **44**, et avons choisi arbitrairement le benzaldéhyde comme dipolarophile dans des conditions développées par Johnson.^{23a} Cependant, l'utilisation du nitroester **19** n'a pas mené au produit désiré, formant exclusivement l'isoxazoline *N*-oxydée cyclique correspondante, un produit résultant de la décomposition du substrat dans un milieu acide comme celui-ci (**Schéma 98**).

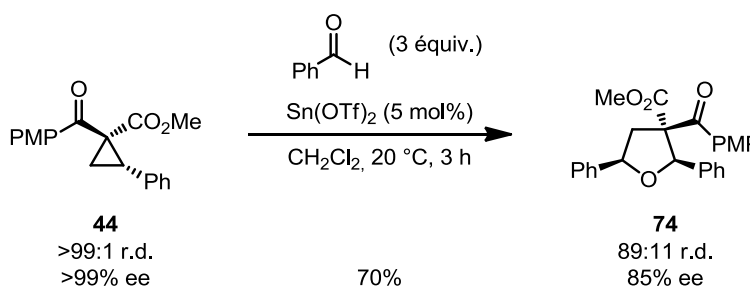
Schéma 98. Formation d'une isoxazoline *N*-oxydée cyclique non-désirée lors de l'utilisation de **19** dans une cycloaddition formelle avec le benzaldéhyde



Le cyanoester **61**, quant à lui, s'est montré totalement non-réactif dans cette transformation, et le produit de départ a pu être récupéré de manière quantitative. Ce résultat s'explique par le fait que le groupement cyano est linéaire, et ne peut donc permettre une activation efficace du substrat via la liaison de l'acide de Lewis bidentate $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, contrairement à **19** ou **44**. Le β -cétoester **44**, ressemblant davantage aux substrats de type ester cyclopropane-1,1-dicarboxylique utilisés par Johnson, peut cependant être utilisé efficacement dans cette transformation, menant au tétrahydrofur chiral correspondant avec 70% de rendement (**Schéma 99**). Bien qu'une légère perte de l'information stéréogénique du substrat a été observée dans ce cas, il est à noter que ces conditions ne sont pas optimisées. Tel qu'il a souvent été observé par Johnson, chaque type

de substrat utilisé dans cette réaction possède son propre acide de Lewis personnalisé, de force suffisante pour activer le substrat vers la cycloaddition, mais sans provoquer la formation d'un carbocation menant à une perte d'excès énantiomère. Il serait donc probablement possible d'optimiser cette réaction en modifiant l'acide de Lewis utilisé afin de minimiser davantage la perte d'information stéréogénique observée ici.

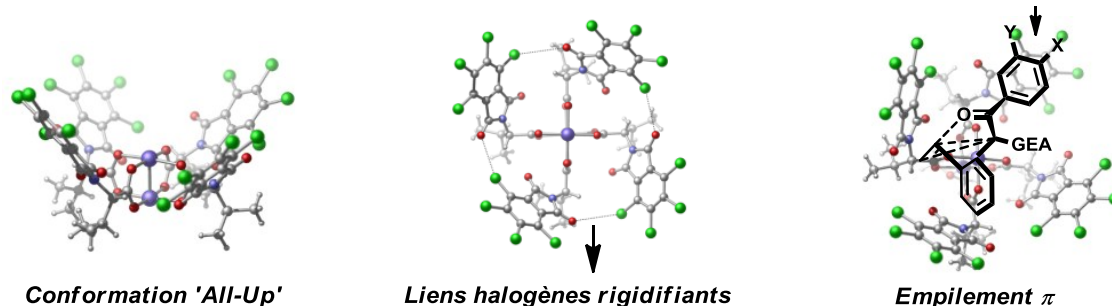
Schéma 99. Cycloaddition formelle stéréospécifique du β -cétoester **44** avec le benzaldéhyde



3.4 Conclusion

En somme, à partir de notre modèle de stéréoinduction appuyé par différentes évidences expérimentales dans notre réaction de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant le composé diazoïque **3** (section 3.1), nous avons effectué le design de deux nouvelles réactions de cyclopropanation catalytiques asymétriques distinctes, soit utilisant la α -cyano diazocétone **40** ou le β -céto diazoester **41** (section 3.2). Suite à l'optimisation de ces deux réactions, nous avons d'abord exploré l'étendue des alcènes compatibles, puis nous avons pu l'appliquer sur une plus grande échelle et isoler les produits sous leur forme presque énantio pure après recristallisation. En utilisant les produits modèles **4**, **43** ou **44** des trois réactions énantiosélectives développées, nous avons pu démontrer leur utilité en tant qu'intermédiaires synthétiques dans une panoplie d'applications, impliquant soit des manipulations de groupements fonctionnels, des réactions de substitution nucléophile ou de cycloaddition formelle (section 3.3).

Chapitre 4 Étude conformationnelle des complexes de tétracarboxylate de Rh(II) chiraux et implications au niveau du mécanisme de stéréoinduction



Références principales:

- Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383.¹¹³
Marcoux, D.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Chem Commun* **2010**, *46*, 910.¹⁵⁴
Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972.¹⁴⁹
Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Résultats non-publiés.*

4.1 Les tétracarboxylates de Rh chiraux en catalyse asymétrique

Au cours des dernières décennies, le spectre des transformations catalysées par les tétracarboxylates de Rh(II) s'est élargi de manière considérable, plus spécifiquement dans les réactions procédant via un intermédiaire de type carbénoïde ou nitrénoïde métallique.^{63,155} En effet, le composé de base de cette classe de complexe, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, est devenu au cours des années le catalyseur le plus utilisé de tous pour cette famille de réactions.⁶³ Cet enthousiasme envers ces complexes en tant que catalyseurs, malgré leur prix élevé, vient principalement du fait qu'ils sont extrêmement actifs, facilement accessibles, et souvent indéfiniment stables à l'oxygène ou l'humidité. Ainsi, les dimères de Rh(II) permettent souvent l'utilisation de substrats moins réactifs, dans des conditions plus douces, et en utilisant une quantité moindre de catalyseur, comparativement aux autres métaux pouvant effectuer ce type de réaction. Lorsque des acides carboxyliques chiraux sont utilisés comme ligands, ces réactions deviennent énantiosélectives par le contrôle

énantiotopique de l'environnement du carbène métallique. Tel qu'illustré à la **Figure 26**, la majorité de ces complexes chiraux se subdivisent en trois classes distinctes, tous dérivés d'acides aminés, soit les *N*-arylsulfonylprolinates (**a**),^{17,156} les *N*-phthaloylaminocarboxylates (**b**)¹⁵⁷ et les *N*-1,8-naphthaloylaminocarboxylates (**c**)¹⁵⁸.

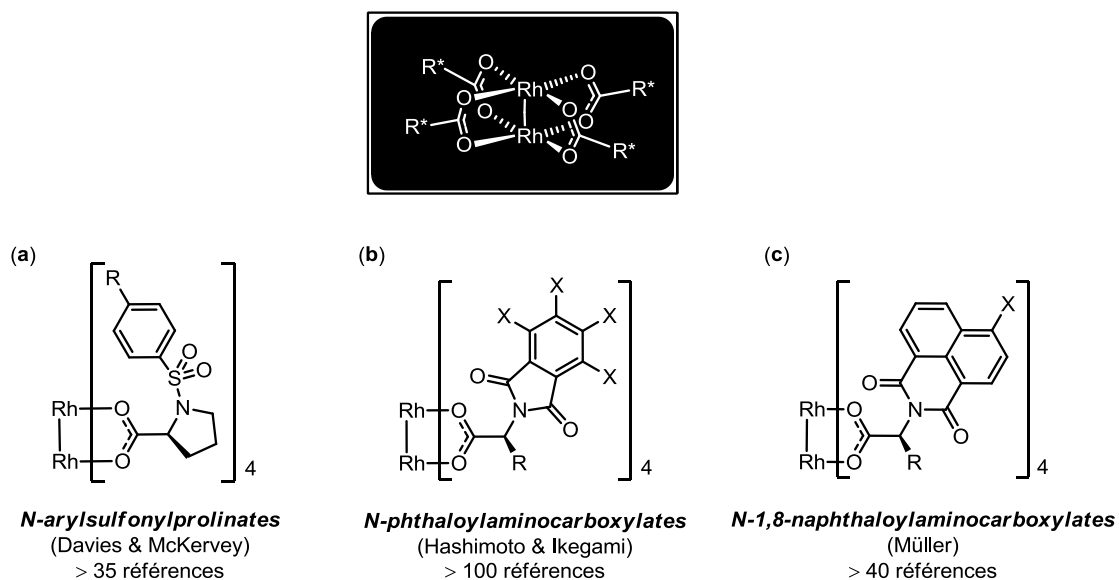


Figure 26. Structures générales des principaux tétracarboxylates de Rh(II) chiraux utilisés en catalyse asymétrique

Bien que cette pratique soit devenue de plus en plus courante dans la littérature, très peu d'information est connue concernant la structure tridimensionnelle de ces complexes, amputant de manière importante le niveau de compréhension des chimistes quant à leur fonctionnement. En effet, afin d'établir un modèle de base pour prédire leur mécanisme d'énantioinduction dans différentes transformations, il importe de d'abord en connaître la structure active. Lors de l'utilisation de ces catalyseurs pour le développement de diverses méthodes de cyclopropanation énantiosélectives utilisant des α -GEA diazoacétophénones (**chapitres 2 et 3**), nous nous sommes intéressés à ce problème. Ce chapitre expose les différentes évidences expérimentales acquises sur le sujet dans le cours de ces travaux. Lors de cette étude, nous avons pu observer par rayon-X la prédominance d'une conformation inattendue nommée 'All-Up', ainsi que les facteurs régissant la rigidité d'une telle structure

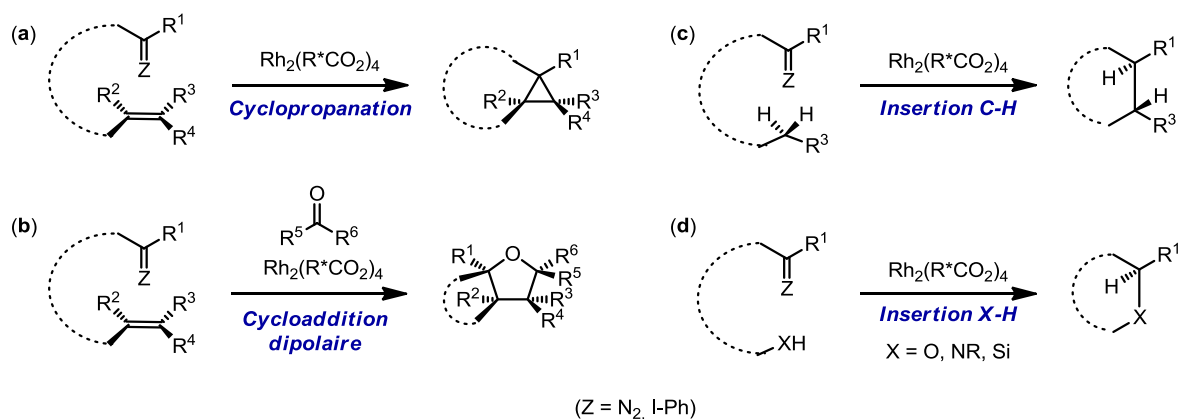
(section 4.2). La présence de liaisons halogènes intramoléculaires a été identifiée comme un élément rigidifiant significatif, s'avérant crucial pour une stéréoinduction efficace dans notre système réactionnel utilisant des α -GEA diazoacétophénones. De plus, l'asymétrie structurale d'une telle conformation a été étudiée par l'addition de bases de Lewis achirales dans la réaction de cyclopropanation utilisant le composé diazoïque **3**. Nous croyons que cette découverte impliquant la conformation chirale 'All-Up' rigidifiée par des liaisons halogènes serait applicable dans un nouveau concept, consistant à utiliser de la chiralité induite simplement par la présence de cette interaction, sans la présence d'un ligand carboxylate chiral.

4.1.1 Applications synthétiques des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux

Les tétracarboxylates de Rh(II) chiraux ont été utilisés dans un nombre impressionnant de transformations stéréosélectives procédant via un intermédiaire métal-carbène ou métal-nitrène, menant à la découverte de nouvelles réactions de formation de liens C-C ou C-X parmi les plus puissantes en chimie organique de synthèse. Ces transformations sont subdivisées en fonction de la nature des produits formés et du mécanisme de leur formation (**Schéma 100**). Le précurseur de carbène utilisé dans ces réactions est très souvent un composé diazoïque ($Z = N_2$), mais il est parfois également possible d'utiliser des ylures d'iodonium ($Z = I-Ph$), qui possèdent l'avantage d'être plus réactifs et non-explosifs. D'abord, tel que discuté dans cette thèse, un alcène peut réagir avec le carbène de Rh formé via une cycloaddition [2+1] pour mener à la formation d'un cyclopropane (**a**).^{47,69,75,79,82} Si l'alcène est remplacé par un alcyne, un cyclopropène énantiomériquement enrichi peut être formé via un mécanisme semblable.¹⁵⁹ Si l'intermédiaire réactif est plutôt un nitrène de Rh, alors la réaction analogue donnera lieu à la formation d'aziridines chirales.^{110p,111} Lorsqu'une cétone est présente dans le milieu, un ylure d'oxonium intermédiaire peut être formé par réaction avec le carbène métallique, capable d'une cycloaddition dipolaire [3+2] avec un alcène pour former des dérivés tétrahydrofuranes (**b**).¹¹² L'une des utilités synthétiques les plus importantes des carbènes métalliques de

Rh(II) est leur capacité à effectuer des réactions d'insertion dans des liens C-H électroniques, formant ainsi un lien C-C et deux centres chiraux (**c**).¹¹⁰ De manière analogue, l'insertion du carbène peut également se produire dans un lien X-H, où X est un hétéroatome, formant un lien C-X de manière stéréosélective (**d**).¹¹⁰ En plus de ces transformations, les carbènes de rhodium(II) chiraux intermédiaires peuvent également être utilisés dans des réactions de réarrangement sigmatropique 2,3 suivant la formation d'un yltre d'oxonium,¹⁶⁰ ou dans des cycloadditions formelles [3+3] avec des nitrones.¹⁶¹

Schéma 100. Différentes réactions stéréosélectives procédant via un intermédiaire métal-carbène utilisant des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux



Il est à noter que les carbènes de Rh(II) dérivés de composés diazoïques sont également réactifs dans un certain nombre d'autres transformations synthétiquement utiles tel que l'insertion O-O,¹⁶² l'insertion C-O¹⁶³ ou l'époxydation d'aldéhydes,¹⁶⁴ mais aucune version catalytique asymétrique de ces réactions n'a été développée jusqu'à maintenant.

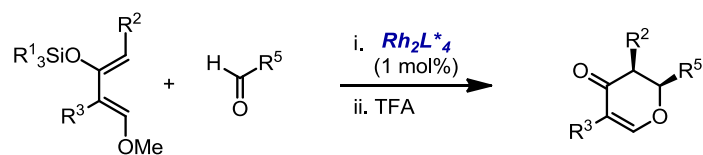
En plus des transformations procédant via un intermédiaire métal-carbène, les complexes de rhodium(II) ont plus récemment trouvé des applications dans d'autres types de réactions catalytiques. Parmi celles-ci, on retrouve l'oxydation d'alcènes en énonés,¹⁶⁵ l'oxydation d'amines en iminiums,¹⁶⁶ l'addition d'acides boroniques sur des aldéhydes,¹⁶⁷ l'aminobromination d'alcènes,¹⁶⁸ ainsi que dans des réactions de fonctionalisation de liens C-H aromatiques.¹⁶⁹ Probablement dû à la nouveauté de ces transformations dans le

domaine de la catalyse avec des complexes de rhodium(II), aucune version énantiosélective efficace de ces dernières réactions énumérées n'a été développée jusqu'à maintenant.

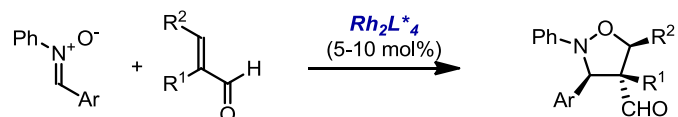
Le groupe de Doyle a récemment rapporté que les complexes de rhodium(II) étaient des acides de Lewis chiraux efficaces dans différentes réactions de cycloaddition énantiosélectives (**Schéma 101**).¹⁷⁰ Lors de ces réactions, l'aldéhyde utilisé est activé via une liaison de l'oxygène sur un des atomes de rhodium en position axiale du complexe. Cette découverte ouvre la porte à toute une gamme d'autres réactions pouvant être catalysées par des acides de Lewis.

Schéma 101. Utilisation d'un catalyseur de rhodium(II) comme acide de Lewis chiral dans des réactions de cycloaddition énantiosélectives¹⁷⁰

(a) Hétéro-Diels-Alder énantiosélective



(b) Cycloaddition [3+2] énantiosélective avec des nitrones

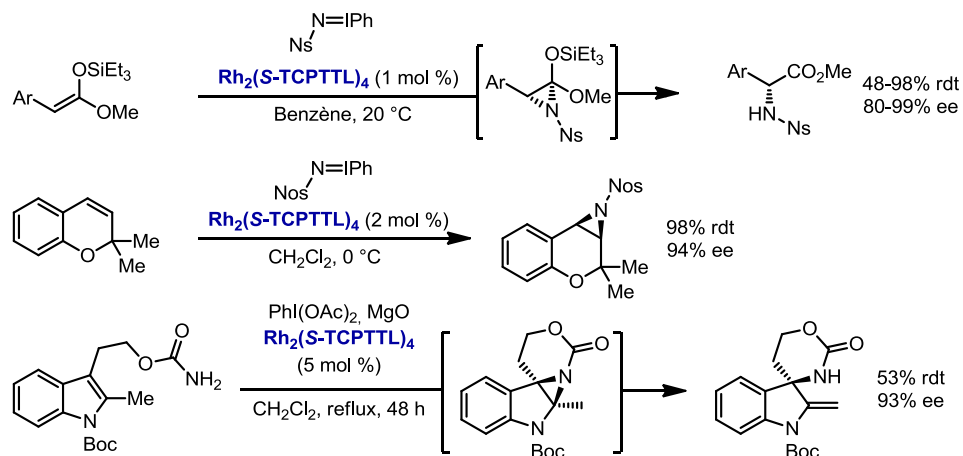


Ce portrait général illustre la vaste étendue des réactions énantiosélectives utiles pouvant être catalysées par des complexes de rhodium(II) chiraux. Le catalyseur optimal de notre système (**chapitres 2 et 3**), $Rh_2(S\text{-TCPTTL})_4$, d'abord développé dans les laboratoires du professeur Hashimoto,^{157b} ne fait pas exception et sert de catalyseur de choix dans de multiples transformations impliquant un intermédiaire métal-carbène ou métal-nitrène. Des exemples concrets de ces réactions sont illustrés au **Schéma 102**. D'abord, ce catalyseur peut être utilisé dans des réactions d'aziridation énantiosélective via un intermédiaire métal-nitrène avec différents types d'alcènes (**a**).^{111b,171} Il a également été utilisé dans une variété de réactions d'insertion C-H énantiosélectives utilisant des précurseurs de nitrènes et de carbènes (**b**).^{110i,157b,172} Lorsqu'une cétone est accrochée sur le substrat à proximité du

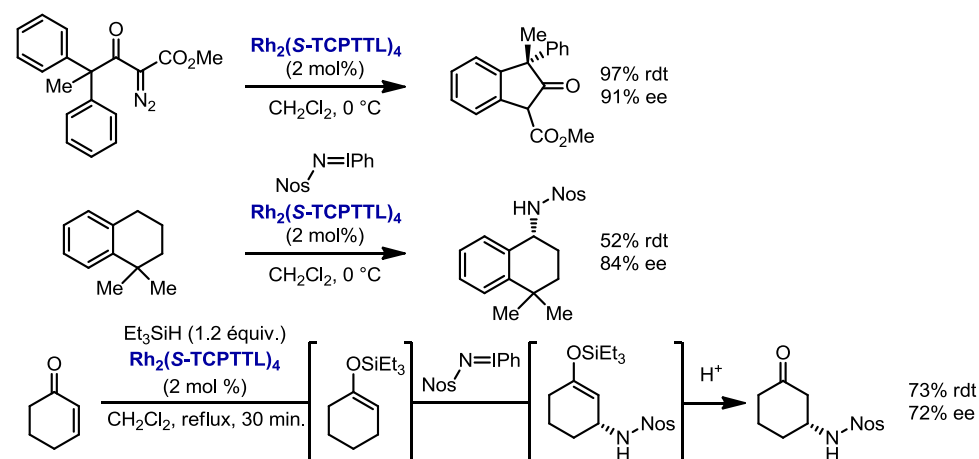
carbène, un ylure intermédiaire peut être formé et réagir en tant que dipôle dans une réaction de cycloaddition [3+2] énantiosélective avec des alcènes ou des alcynes, formant le composé hétérobicyclique [3.2.1] correspondant avec d'excellentes stéréosélectivités (c).¹¹² Il est à noter qu'avant nos travaux résumés dans les **chapitres 2 et 3**, ce catalyseur n'avait jamais été utilisé de manière efficace en cyclopropanation énantiosélective.

Schéma 102. Différentes applications du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ en tant que catalyseur optimal^{110i,111b,112,157b,171,172}

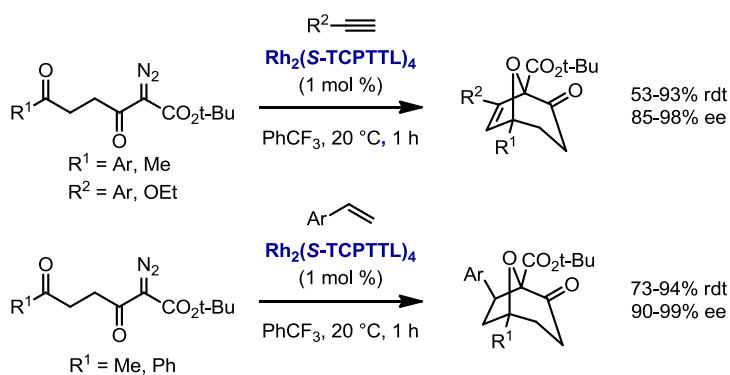
(a) Aziridination énantiosélective



(b) Insertion C-H énantiosélective



(c) Cycloaddition 1,3-dipolaire énantiosélective



4.1.2 Structure tridimensionnelle des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux: précédents de la littérature

Bien que les tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux soient utilisés dans une multitude de transformations énantiosélectives (section 4.1.1), très peu d'information concrète n'est connue quant à leur structure tridimensionnelle et comment cette architecture permettra d'induire une haute énantiosélectivité lors de la formation du produit. Cette sous-section rassemble les différentes évidences et hypothèses rapportées dans la littérature concernant la structure de ces complexes, avant le début de notre étude expérimentale sur le sujet (section 4.2).

Le groupe du professeur Davies s'est intéressé à cette question en 1996 lors du développement d'une réaction de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des composés diazoïques de type styryl-ester et le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (voir **Schéma 34b**, section 1.4.2.2.3).¹⁷ Afin de mieux comprendre comment ces catalyseurs fonctionnent, les auteurs ont d'abord postulé que les carboxylates chiraux liés au dimère de rhodium(II) pouvaient être disposés selon quatre conformations principales possibles, différant par les orientations relatives des groupes bloquants chiraux reliés aux acides carboxyliques des ligands (**Figure 27**). Ces groupes bloquants représentent le groupement protecteur de l'azote, soit un *N*-arylsulfonyle, un *N*-phtaloyle ou un *N*-1,8-naphtaloyle (voir **Figure 26**). Tel qu'illustré à la **Figure 27**, la symétrie du catalyseur est grandement affectée par ces orientations relatives, ce qui peut avoir une influence considérable sur le mécanisme d'énantioinduction. Lorsque tous les ligands pointent dans la même direction, le catalyseur est de symétrie C_4 (conformation 'All-Up' ou $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$, **Figure 27a**). Si un ligand est tourné vers le bas ($\alpha,\alpha,\alpha,\beta$, **b**), alors le complexe perd toute symétrie et appartiendra alors au groupe C_1 . Selon Davies, ces deux conformations ne devraient théoriquement pas pouvoir induire une bonne énantiosélectivité, dû au fait que les deux atomes de Rh du complexe ne sont pas équivalents; une de ces faces est alors plus accessible, mais moins capable d'énantioinduction dû au manque de groupement bloquants. Tel qu'il sera discuté au cours

de ce chapitre, nos résultats ont servi à démontrer que cette hypothèse s'avère être erronée (*vide infra*).

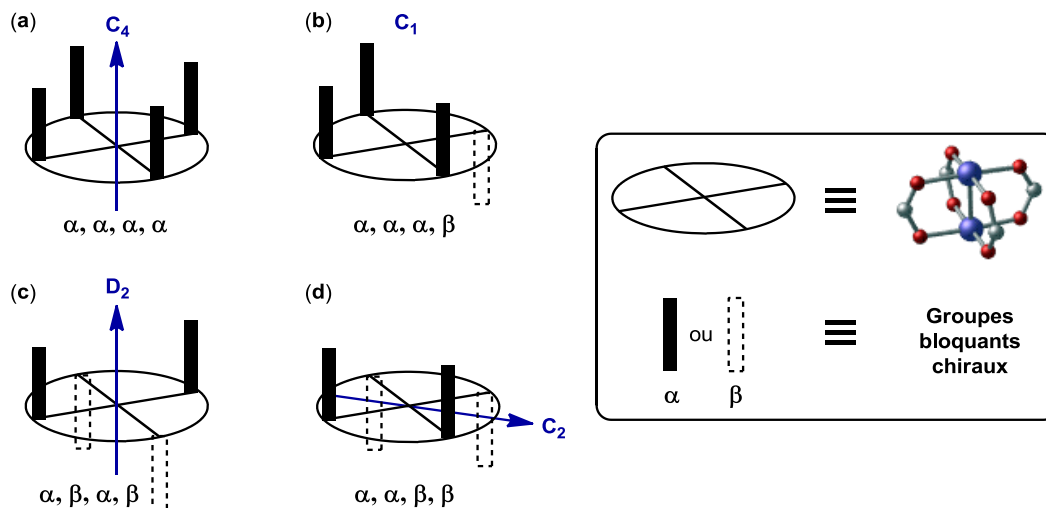


Figure 27. Modèle proposé par Davies représentant les différentes conformations adoptées par les tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux

Selon ce modèle, seuls les catalyseurs possédant une conformation active de type $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ (**c**) ou $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ (**d**), dans laquelle les deux faces du dimère sont équivalentes, pourront être efficaces dans des réactions énantiosélectives. Davies a postulé que parmi ces deux conformations, le cas (**c**) est probablement idéal dû à un niveau de symétrie plus élevé du complexe (D_2), diminuant le nombre de possibilités quant à la disposition des substituants du carbène dans l'espace.¹⁷ De plus, l'observation que les énantiosélectivités sont meilleures lorsque la réaction de Davies est effectuée dans un solvant apolaire peut être expliquée par le fait que dans cette conformation (**c**), les dipôles des groupes bloquants y sont minimisés. Sur la base de ce modèle, Davies a alors proposé que les catalyseurs de type *N*-arylsulfonylprolinates tel que $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (voir **Figure 26a**) doivent exister et réagir dans la conformation de type $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ (**c**). Il est à noter qu'aucune structure rayon-X de ce type de catalyseur n'était publiée à ce moment. Cette hypothèse, bien qu'étant très peu appuyée par des résultats expérimentaux, a été réutilisée maintes fois par les mêmes auteurs lors du développement de différentes réactions de cyclopropanation et d'insertion C-H énantiosélectives.^{110b-c,139a,155c,159b,173} À force de le répéter dans toutes ces publications

au cours des années, les chimistes travaillant dans le domaine ont commencé à assumer que ce modèle était représentatif de la réalité, oubliant qu'il était issu d'une série d'hypothèses non-validées expérimentalement.

En 1993, le groupe du professeur Hashimoto, se spécialisant dans le développement et la synthèse de nouveaux catalyseurs de types *N*-phtaloylaminocarboxylates (voir **Figure 26b**), a réussi à obtenir la première structure rayon-X de ce type de complexe, en recristallisant le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ (**Figure 28**).¹⁷⁴ Tel qu'il est possible de le constater, ce catalyseur possède une conformation se rapprochant fortement de $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ (C_2 , **Figure 27d**). Jusqu'au début de notre étude sur le sujet publiée en 2009 (voir section 4.2), aucune autre structure rayon-X de ce type de catalyseur n'avait été publiée. Ce résultat obtenu par Hashimoto a mené les auteurs à effectuer la généralisation que les catalyseurs de types *N*-phtaloylaminocarboxylates (**Figure 26b**) possèdent une conformation de type $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ (C_2), tandis que les *N*-arylsulfonylprolinates (**Figure 26a**), selon Davies, existent dans une conformation de type $\alpha, \beta, \alpha, \beta$ (D_2).

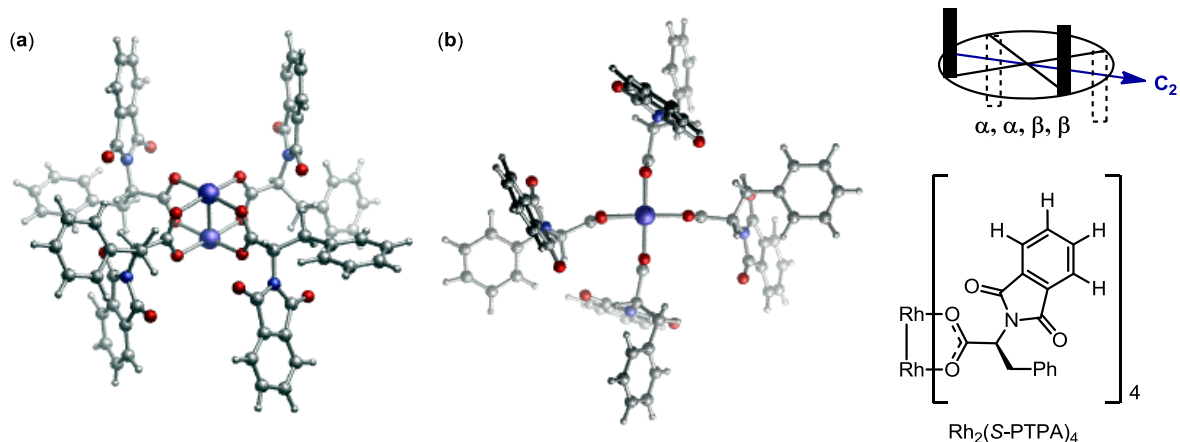


Figure 28. Première structure rayon-X d'un tétracarboxylate de rhodium(II) chiral: $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$. Vue de côté (a) et du dessus (b) (les ligands axiaux (4-*tert*-butylpyridine) sont omis pour plus de clarté)¹⁷⁴

En 2000, une structure rayon-X d'un catalyseur de type *N*-arylsulfonylprolinate a finalement été publiée par le groupe de Jessop ($\text{Rh}_2(\text{S-TBSP})_4$, très semblable à $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$).

DOSP)₄), suggérant que ces complexes n'existent pas dans une conformation $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ tel que l'affirmait Davies, mais dans une conformation C_1 non-considerée dans le modèle de la **Figure 27 (Figure 29)**.¹⁷⁵ Dans cette conformation observée à l'état solide, les deux atomes de Rh ne sont pas équivalents, et selon le modèle de Davies, ce complexe ne devrait donc pas offrir une bonne énanti induction, ce qui ne correspond pas aux résultats observés. Afin d'expliquer cette contradiction, les auteurs ont postulé que les groupements bloquants de ce type de catalyseur sont probablement flexibles en solution, offrant une situation où la conformation réactive du complexe est dépendante de la polarité du solvant de réaction utilisé. En d'autres termes, ces catalyseurs adopteraient majoritairement une conformation $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ (D_2 , dipôles minimisés) dans des solvants apolaires menant à une bonne énanti induction (e.g. pentane), et une conformation de type $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ (C_4 , dipôles maximisés) dans les solvants polaires, menant à de mauvaises énanti sélectivités (e.g. CH_2Cl_2).

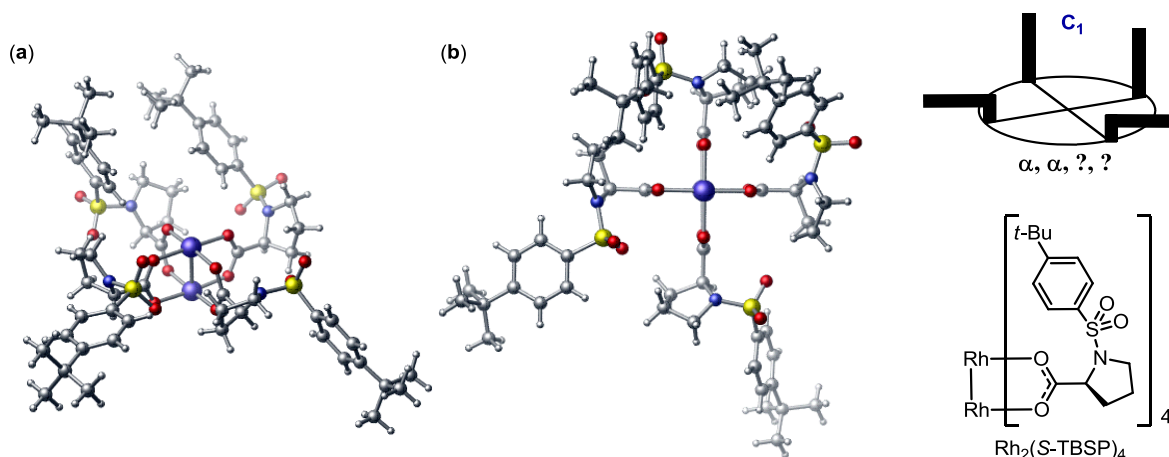
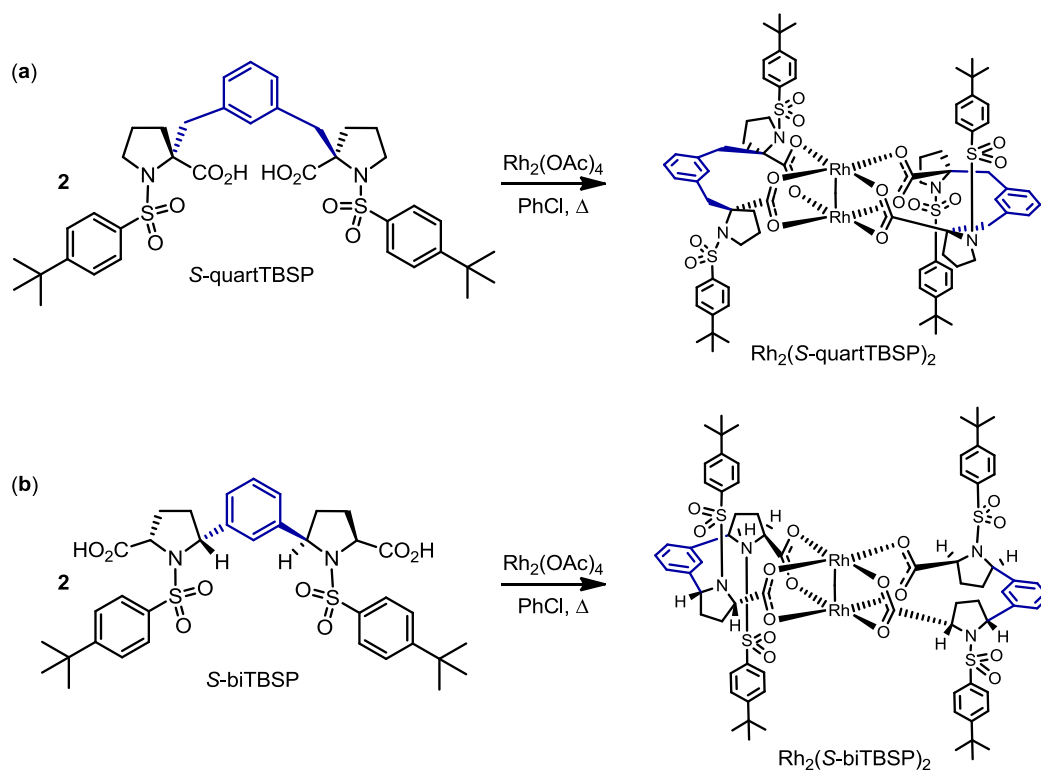


Figure 29. Structure rayon-X d'un tétracarboxylate de rhodium(II) chiral de type *N*-arylsulfonylprolinate: $\text{Rh}_2(\text{S-TBSP})_4$. Vue de côté (a) et du dessus (b) (les ligands axiaux (DMF) sont omis pour plus de clarté)¹⁷⁵

Afin de vérifier la validité de ce concept voulant que la conformation $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ (D_2) soit celle qui est réactive pour les catalyseurs de type *N*-arylsulfonylprolinate, le groupe de Davies a synthétisé deux nouveaux complexes possédant des ligands carboxylates

bidentates, dans lesquels la position des groupes bloquants est conformationnellement figée (**Schéma 103**).^{173n-p} Malgré l'absence de structure rayon-X ou de modélisation moléculaire concluante sur ces complexes, les auteurs prédisent que la conformation figée est de type $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ (D_2). De cette façon, la flexibilité des groupes bloquants est significativement réduite, et l'effet de la polarité du solvant de réaction utilisé observé pour $\text{Rh}_2(\text{S-TBSP})_4$ devrait être absent dans ce cas.

Schéma 103. Synthèse d'analogues conformationnellement figés du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TBSP})_4$ ^{173n-p}



Afin de valider cette hypothèse, ces catalyseurs ont été testés dans la réaction de cyclopropanation en regardant l'effet de la polarité du solvant sur l'énantiosélectivité obtenue (**Tableau 16**).^{173n-p} On remarque d'abord que lorsque les analogues figés sont utilisés comme catalyseurs, l'effet de la polarité du solvant est moins important que dans le cas du $\text{Rh}_2(\text{S-TBSP})_4$, ce qui est en accord avec la réduction de flexibilité des groupes bloquants dans ces complexes. Cependant, il est important de constater que malgré le fait

que la configuration absolue des ligands de ces analogues est la même que dans $\text{Rh}_2(S\text{-TBSP})_4$, le dérivé cyclopropanique obtenu par la réaction catalysée par ces complexes possède une configuration absolue opposée. D'après ces résultats, il semble assez évident que $\text{Rh}_2(S\text{-TBSP})_4$ possède un mécanisme d'énantioinduction très différent par rapport à ses analogues figés, suggérant une conformation active différente. Si ces derniers sont bel et bien figés en conformation $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ (D_2), ces résultats impliquent que $\text{Rh}_2(S\text{-TBSP})_4$, lui, ne possède pas une conformation active de ce type, contrairement aux hypothèses initiales de Davies.

Tableau 16. Évaluation de différents analogues figés de $\text{Rh}_2(S\text{-TBSP})_4$ comme catalyseur en cyclopropanation: effet de la polarité du solvant^{173n-p}

	$\text{Rh}_2(S\text{-TBSP})_4$	$\text{Rh}_2(S\text{-quartTBSP})_2$	$\text{Rh}_2(S\text{-biTBSP})_2$
<i>n</i> -pentane	90% ee (<i>S,S</i>)	56% ee (<i>R,R</i>)	55% ee (<i>R,R</i>)
CH_2Cl_2	74% ee (<i>S,S</i>)	59% ee (<i>R,R</i>)	63% ee (<i>R,R</i>)

Malgré ces données percutantes démontrant l'improbabilité de la conformation D_2 en tant que structure réactive des catalyseurs de type *N*-arylsulfonylprolinates, le groupe de Davies n'a jamais expliqué ces contradictions de manière cohérente. Encore à ce jour, les catalyseurs $\text{Rh}_2(S\text{-TBSP})_4$ et $\text{Rh}_2(S\text{-DOSP})_4$ sont considérés par ces auteurs comme réagissant dans une conformation $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ (D_2).

4.2 Découverte de la conformation ‘All-Up’ en tant que structure tridimensionnelle générale des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux

Afin de mieux comprendre le mécanisme d'énantioinduction de notre système ainsi que d'élucider le comportement conformationnel de ces catalyseurs, nous avons décidé d'approfondir davantage nos connaissances au niveau de leur structure. Plus spécifiquement, les complexes de type *N*-phtaloylaminocarboxylates utilisés dans nos réactions (voir **Figure 26b**), bien qu'également employés dans un nombre impressionnant de réactions énantiosélectives diverses (voir section 4.1.1), demeurent un mystère pour les chimistes oeuvrant dans le domaine. En effet, avant notre étude publiée en 2009, la seule évidence valable concernant leur structure est le rayon-X du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ publié par Hashimoto (voir **Figure 28**, section 4.1.2). Nous avons envisagé qu'une meilleure compréhension de leurs propriétés structurales pourrait à long terme servir au design de catalyseurs plus efficaces dans une variété de transformations. L'impact de cette recherche dépasse donc le domaine de la cyclopropanation stéréosélective, et chaque nouvelle information obtenue sur leur structure est primordiale, affectant plusieurs sphères du domaine de la catalyse asymétrique à la fois. C'est la prise de conscience de ce fait qui a su motiver nos recherches dans cette optique tout au long de ce projet.

Suite à la découverte de la conformation ‘All-Up’ de ces complexes via leur analyse par rayons-X (section 4.2.1), nous avons pu identifier la présence de liaisons halogènes intramoléculaires comme un élément rigidifiant cette conformation (section 4.2.2). Afin de mieux comprendre le mécanisme du catalyseur halogéné $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ dans nos réactions, nous avons pu approfondir notre étude du mécanisme d'énantioinduction en dissociant les deux aspects structuraux responsables de la stéréoinduction élevée de ces réactions: les liaisons halogènes rigidifiants la conformation ‘All-Up’, et l'empilement π catalyseur-substrat. Pour ce faire, nous avons synthétisé deux nouveaux catalyseurs de rhodium(II) possédant des ligands de type *N*-dichlorophtaloylaminocarboxylates,

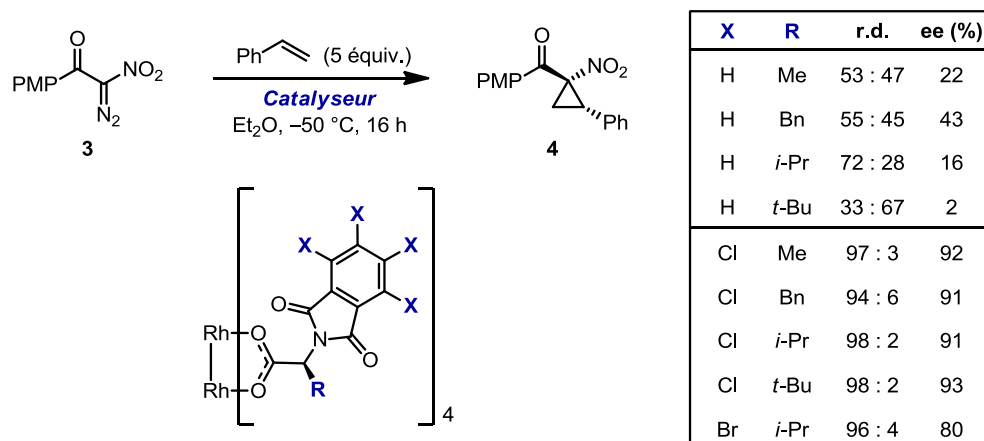
permettant un empilement π catalyseur-substrat similaire, mais dans lesquels la présence de liaisons halogènes pouvant rigidifier la structure est seulement possible dans l'un de ces complexes (section 4.2.3). De plus, nous avons remarqué que l'ajout de bases de Lewis achirales à nos réactions de cyclopropanation utilisant le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, affectant l'électronique du complexe, influence le niveau de stéréoinduction de la réaction de manière significative, offrant une énantiosélectivité optimale avec une quantité catalytique de DMAP (section 4.2.4). Tous ces résultats ont servi à l'élaboration de deux nouveaux concepts utilisant les propriétés de ces catalyseurs, soit l'induction de la chiralité par la présence de liaisons halogènes, et la désactivation énantiosélective utilisant des amines chirales (section 4.2.5).

4.2.1 Analyse structurale des tétracarboxylates de Rh(II) chiraux par rayon-X

Notre intérêt pour l'étude de la conformation active des tétracarboxylates de rhodium(II) a débuté lors de l'optimisation de la structure du catalyseur utilisé dans la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le composé diazoïque **3** (voir **Schéma 73**, section 2.3.2). Lors de ce processus, nous avons été très surpris de constater la différence importante de réactivité entre les catalyseurs halogénés et non-halogénés, malgré le fait que la seule distinction structurale de ces complexes implique la substitution d'atomes d'hydrogène par des halogènes tel que Cl ou Br (**Schéma 104**). Tout d'abord, il est assez clair que les catalyseurs chlorés ou bromés donnent de manière générale une bien meilleure stéréoinduction que les complexes non-halogénés dans notre système. De façon encore plus importante pour notre étude, on voit que la nature de la chaîne latérale R des carboxylates chiraux a une influence significative sur la stéréosélectivité observée dans le cas des complexes non-halogénés, ce qui n'est pas observé pour les catalyseurs chlorés. Tel qu'introduit au **chapitre 3** (**Schéma 86**, section 3.1.2.1), le fait que le groupement R des catalyseurs chlorés n'ait pas d'influence sur leur énantioinduction constitue une évidence expérimentale suggérant que ces complexes réagissent dans une conformation 'All-Up' ou

$\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ (C_4), et que le carbène métallique se forme sélectivement du côté des groupements phtaloyles. En effet, parmi les quatre conformations possibles proposées par Davies (voir **Figure 27**), la conformation ‘All-Up’ ($\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$) est la seule possédant un atome de rhodium complètement caché des chaînes latérales R (face du haut), pouvant expliquer les résultats du **Schéma 104** montrant l’indifférence de la nature R sur l’énantiosélectivité obtenue.¹⁷⁶ Nous avons alors émis l’hypothèse que les catalyseurs non-halogénés pourraient avoir une conformation réactive différente des catalyseurs chlorés, puisque dans ce cas la nature de R a une influence importante sur la sélectivité observée.

Schéma 104. Comparaison des catalyseurs chlorés et non-halogénés: effet de la nature de la chaîne latérale (R) sur la stéréoinduction



Afin d’acquérir plus d’information sur le comportement structurel de ces catalyseurs, nous avons d’abord recristallisé différents complexes représentatifs de cette famille (**Figure 30**). Pour des fins de comparaison, la structure du groupement R a été gardée constante (*i*-Pr), en faisant varier la nature de X de Cl (**a**), à Br (**b**), à H (**c**). Vu leur différence de réactivité, il est surprenant de remarquer que ces trois complexes possèdent une structure similaire de type ‘All-Up’ ($\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$), même le catalyseur non-halogéné $Rh_2(S-PTV)_4$ (**c**). Nous avons par la suite recristallisé notre catalyseur optimal, $Rh_2(S-TCPTTL)_4$ (R = *t*-Bu, X = Cl), afin de s’assurer qu’il existait bien dans cette conformation aussi (**d**). De façon concomittante à nos recherche en 2009, le groupe du professeur Fox s’est également intéressé à ce sujet lors du développement d’une réaction de

cyclopropanation stéréosélective utilisant le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ ($\text{R} = t\text{-Bu}$, $\text{X} = \text{H}$, voir aussi **Schéma 30e**, section 1.4.2.2.1), pour lequel une structure rayon-X, également en conformation $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$, a été résolue (**f**).⁶⁹ En 2011, le professeur Hashimoto a réussi à obtenir une structure rayon-X du catalyseur bromé $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTTL})_4$ ($\text{R} = t\text{-Bu}$, $\text{X} = \text{Br}$) lors du développement d'une réaction de cyclopropénation stéréosélective, démontrant aussi une conformation 'All-Up' (**e**).^{159e} Il est donc maintenant également possible de comparer cette série de structures où $\text{R} = t\text{-Bu}$ est constant, tandis que le groupement X varie de Cl (**d**), à Br (**e**), à H (**f**). Bien que cette conformation $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ est identifiée comme étant de symétrie C_4 dans ce modèle (voir **Figure 27**, section 4.1.2), une analyse plus détaillée de leur structure montre qu'ils ne sont pas tous exactement de cette symétrie (voir les vues de dessus, **Figure 30**). De façon générale, les complexes halogénés semblent posséder un plus haut niveau de symétrie à l'état solide.

Un constat important ressortant de cette étude est la présence de quatre liaisons halogènes intramoléculaires dans tous les catalyseurs chlorés ou bromés, entre chacun des ligands constituant la 'couronne chirale' de cette conformation (**Figure 30a, b, d, e**). Ces liaisons devraient augmenter la rigidité de la conformation 'All-Up', ce qui pourrait expliquer la différence de stéréoinduction entre les catalyseurs halogénés et non-halogénés observée au **Schéma 104**. En effet, bien que les complexes non-halogénés $\text{Rh}_2(\text{S-PTV})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ possèdent une conformation 'All-Up' à l'état solide (**Figure 30c et f**), le niveau de flexibilité de chacun des catalyseurs étudiés ainsi que leur propension à adopter d'autres symétries en solution demeurent nébuleux. L'observation de ces liaisons halogènes dans les structures rayon-X élucidées nous a poussé à émettre l'hypothèse que les catalyseurs halogénés sont plus rigides et conservent la conformation 'All-Up' en solution, tandis que les complexes non-halogénés plus flexibles pourraient équilibrer vers d'autres conformations réactives. Différentes évidences expérimentales démontrant l'importance de ces liaisons halogènes pour la rigidité de ces complexes et la stéréoinduction de notre système seront présentées à la section 4.2.2.

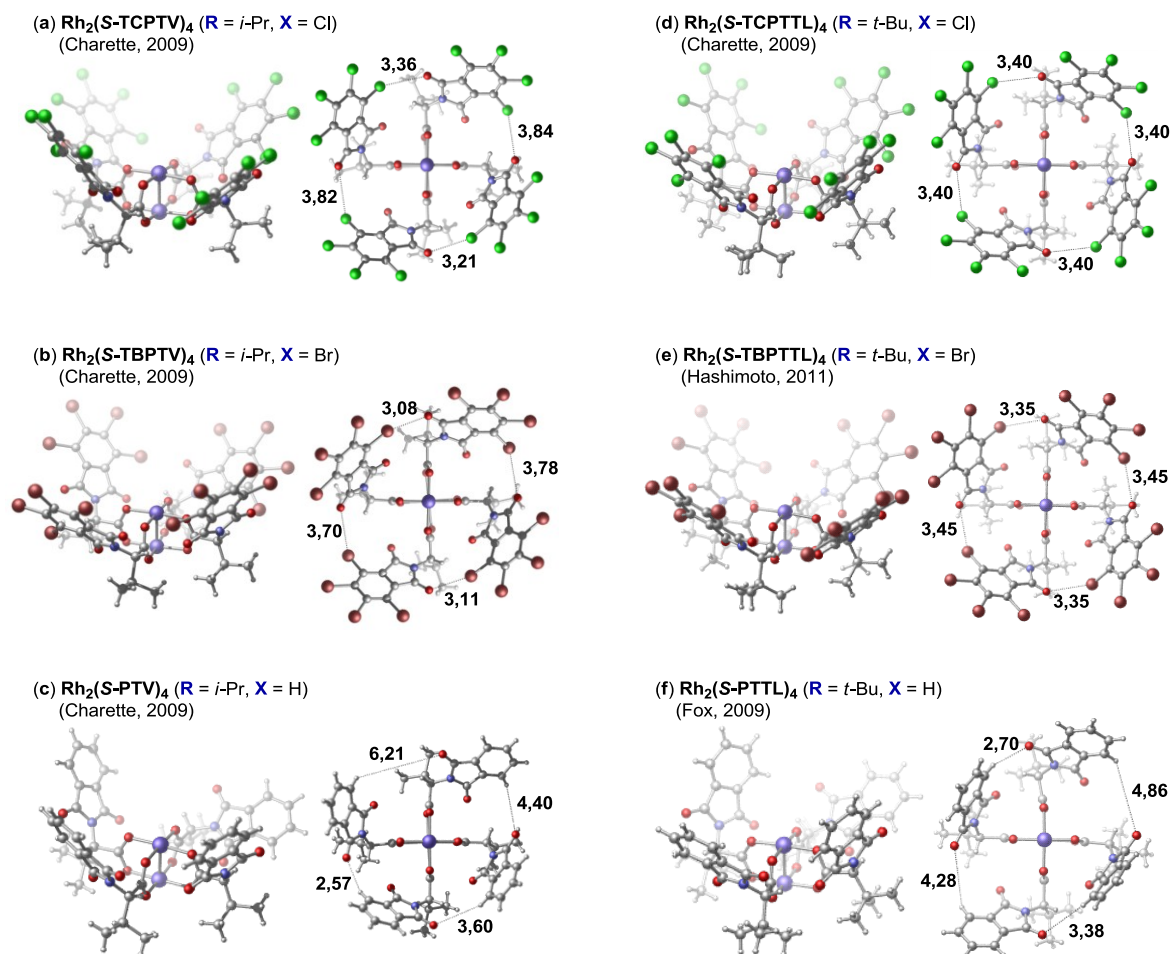
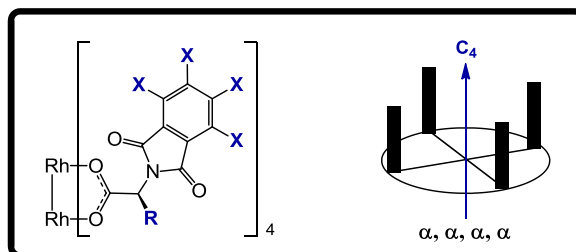


Figure 30. Structures rayon-X de différents catalyseurs de rhodium(II) de type *N*-phtaloylaminocarboxylates (les solvants situés en positions axiales sont omis pour plus de clarté)^{69,113,159e}

Suite à notre étude par rayon-X, le groupe du professeur Müller a rapporté la première structure d'un tétracarboxylate de rhodium(II) de type *N*-1,8-

naphtaloylaminocarboxylate, le $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$, qui démontra également une conformation de type ‘All-Up’ (**Figure 31a**).^{75b} De façon concomittante, le groupe de Fox a rapporté qu’un complexe de cuivre(II) analogue à $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$, $\text{Cu}_2(\text{S-PTTL})_4$, existait également dans ce type de conformation, suggérant que cette structure tridimensionnelle est dépendante de la nature des ligands plutôt que de celle du métal (**Figure 31b**).¹⁷⁷

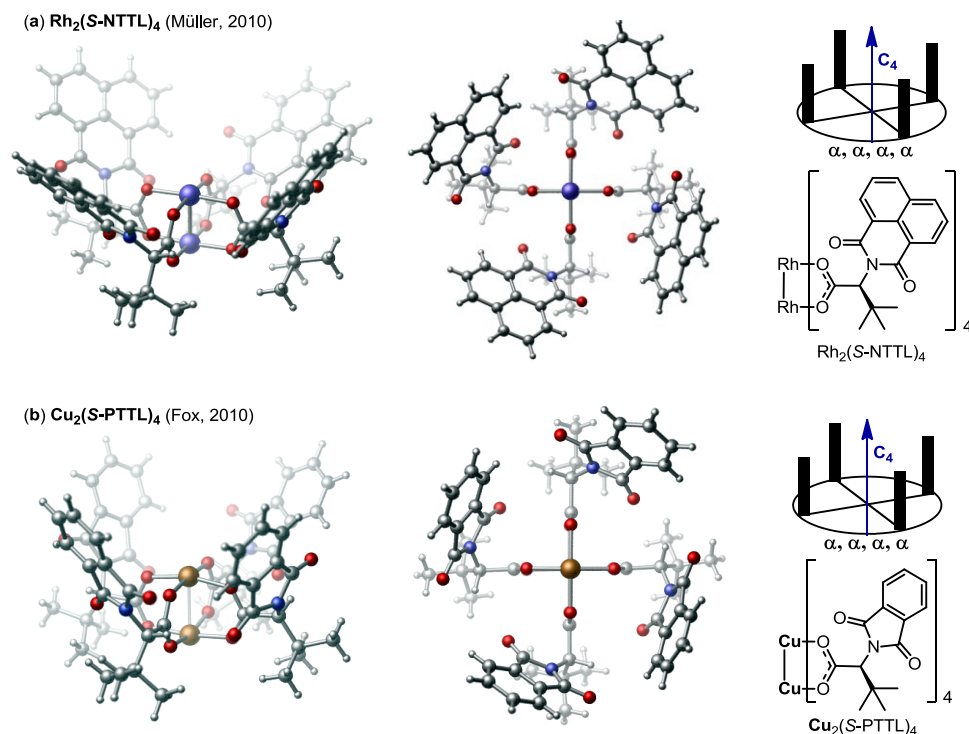


Figure 31. Structures rayon-X d’autres types de tétracarboxylates métalliques possédant la conformation ‘All-Up’ (les solvants axiaux sont omis pour plus de clarté)

Il est important de noter que cette généralité observée dans la conformation de ces complexes est totalement inattendue, cette symétrie $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ ayant longtemps été traitée comme inefficace en termes d’énantioinduction dans le modèle proposé par Davies (voir section 4.1.2). Pourtant, les complexes (a), (d), (e) et (f) de la **Figure 30** ont tous donné d’excellentes énantiosélectivités dans leurs réactions respectives.^{69,113,159e} Dans chacun des cas, il est proposé que la formation du carbène métallique a lieu sélectivement du côté des groupements phtaloyles (face du dessus). Il est d’autant plus surprenant que les catalyseurs $\text{Rh}_2(\text{S-PTV})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ ($\text{R} = i\text{-Pr}$ et $t\text{-Bu}$, $\text{X} = \text{H}$) possèdent une conformation ‘All-

Up' à l'état solide, puisque le catalyseur très semblable $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ ($\text{R} = \text{Bn}$, $\text{X} = \text{H}$), déjà résolu par Hashimoto en 1993, avait plutôt démontré une conformation $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ (voir **Figure 28**).¹⁷⁴ Ce résultat suggère fortement que la structure du groupement R peut avoir une influence considérable sur le comportement conformationnel du complexe.

Jusqu'à maintenant, nous avons omis de mentionner la nature des ligands situés aux positions axiales des complexes (souvent des molécules de solvant), afin de maximiser la clarté des structures présentées. Cependant, il semble raisonnable de croire que la nature de ces groupements pourrait avoir une influence sur la conformation du tétracarboxylate étudié. Par exemple, le complexe $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ résolu par Hashimoto possèdent deux ligands basiques et encombrés 4-*t*-Bu-pyridine en positions axiales, tandis que tous les autres complexes présentés possèdent à ces positions des petites molécules de solvants tels que EtOAc, THF, DMF, MeCN, *i*-PrOH ou H₂O. Conscient de ce problème, le groupe de Fox a donc voulu vérifier que la conformation $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ jadis observée par Hashimoto pour $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4$ était bien une conséquence de la nature de R, plutôt que de la nature des ligands axiaux du complexe. Pour ce faire, une structure de $\text{Rh}_2(\text{S-PTPA})_4(\text{MeCN})_2$ a été résolue, révélant une conformation se rapprochant également de $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ (**Figure 32a**).¹⁷⁷ Cependant, on remarque que l'orientation des groupements phtaloyles est légèrement différente, suggérant que la nature du ligand axial a tout de même une influence notable sur la symétrie adoptée par le complexe. De plus, ce résultat infère que les groupements phtaloyles possèdent une certaine flexibilité. Un effet semblable a été observé pour le complexe $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$, qui a d'abord été recristallisé avec un ligand axial EtOAc, puis sous la forme d'un polymère possédant des unités 1,4-dicyanobenzène jouant le rôle de ligands axiaux pontants entre les dimères de rhodium(II) de la maille (**b**). Encore une fois, l'orientation des groupements phtaloyles est légèrement différente dans les deux complexes, malgré qu'ils soient tous deux dans une conformation $\alpha, \alpha, \alpha, \alpha$. L'exemple le plus frappant de l'effet de la nature du ligand axial sur la conformation adoptée a récemment été publié par le groupe de Reger (**c**).¹⁷⁸ Les structures rayon-X de deux complexes utilisant des carboxylates achiraux de type β -*N*-1,8-

naphtaloylaminocarboxylates, ne différant que par la nature des ligands axiaux, ont été résolues. Lorsque des molécules de DMF sont présentes à cette position, le complexe se place dans une conformation étendue de symétrie D_{4h} , afin de maximiser la qualité de l'empilement π intermoléculaire avec les groupements *N*-naphtaloyles des autres complexes de la maille cristalline. Si des ligands pyridine sont plutôt liés à ces positions, alors une conformation de type $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ presque parfaite est observée à l'état solide, dû à un empilement π intramoléculaire efficace entre les unités *N*-naphtaloyles du complexe et les noyaux pyridine. Bien que ces deux derniers complexes n'aient jamais été utilisés en catalyse et que leur flexibilité est probablement plus importante que dans le cas des catalyseurs de type *N*-phtaloylaminocarboxylate ou *N*-1,8-naphtaloylaminocarboxylate étudiés dans notre système, ces données expérimentales permettent de mieux comprendre l'ampleur de l'effet que peut avoir les ligands axiaux sur la conformation globale des tétracarboxylates de rhodium(II). De plus, ces résultats peuvent aider à faire la lumière sur les effets de solvants significatifs observés sur l'énantioinduction de plusieurs réactions utilisant ces catalyseurs. En effet, il est souvent assumé que les deux ligands axiaux sont labiles en solution et rapidement remplacés par des molécules du solvant utilisé via une réaction de substitution dissociative.⁶³ Cette labilité inhérente est en fait nécessaire pour des applications en catalyse, puisque les sites axiaux constituent les deux seuls centres réactionnels du complexe, et au moins un d'entre eux doit donc être inoccupé pour que la réaction ait lieu.

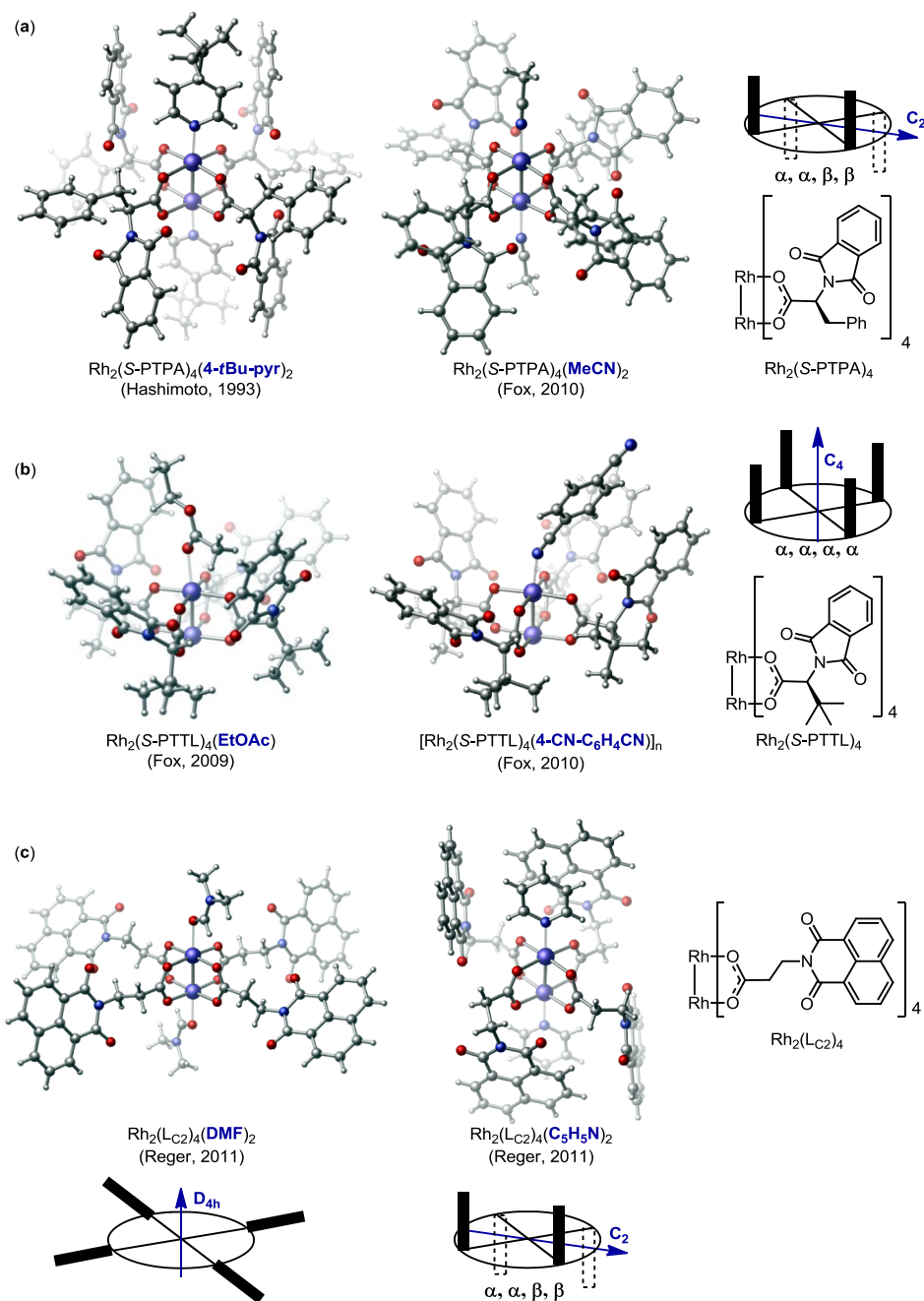


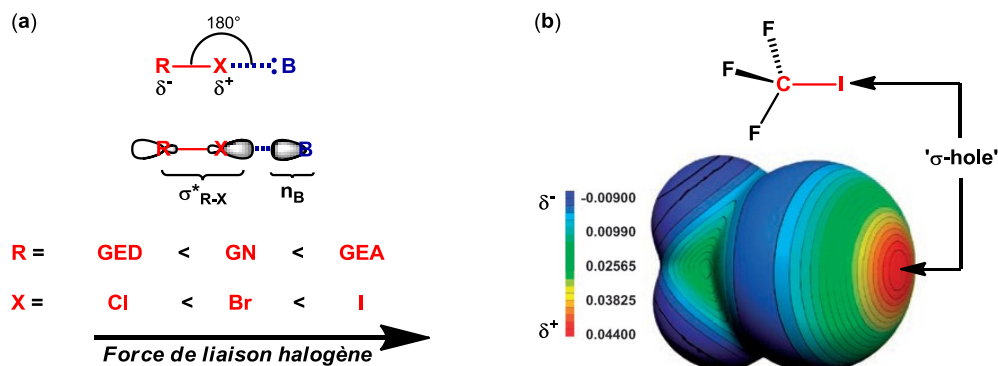
Figure 32. Structures rayon-X de différents tétracarboxylates de rhodium(II) démontrant l'influence de la nature des ligands axiaux sur la conformation observée à l'état solide

4.2.2 Évidences expérimentales de la rigidification de la conformation ‘All-Up’ par des liaisons halogènes intramoléculaires

Tel qu’introduit à la section 4.2.1, la présence de quatre liaisons halogènes intramoléculaires a été observée dans les structures rayons-X de tous les complexes de rhodium(II) chlorés ou bromés étudiés (voir **Figure 30a, b, d, e**). Ces interactions stabilisantes, si toujours présentes lorsque le complexe est mis en solution, ont le potentiel de rigidifier la conformation ‘All-Up’, ce qui pourrait expliquer le comportement différent adopté par les catalyseurs non-halogénés analogues dans notre système, pour lesquels de telles interactions sont impossibles. Intéressés par cet effet, nous avons entrepris une étude plus détaillée sur le sujet, afin d’éclaircir le rôle exact de ces liaisons.

D’abord, il est important de savoir que ce type d’interaction non-covalente, bien qu’étant souvent considérée comme moins forte qu’une liaison hydrogène, peut affecter considérablement la structure tridimensionnelle de différentes espèces, allant de petites molécules comme dans notre cas jusqu’à des arrangements supramoléculaires plus complexes.^{179,180} Une liaison halogène est optimale à un angle R-X-B de 180°, où le doublet libre de la base de Lewis (Accepteur de liaison halogène, B) est parfaitement aligné avec l’orbitale σ^* du lien R-X (**Schéma 105**). De ce fait, les groupements R électroattracteurs, abaissant l’énergie de cette orbitale σ^*_{RX} , favorisent une telle liaison halogène. Dans ce domaine, ce manque de densité électronique localisé sur l’halogène X est souvent appelé ‘ σ -hole’ (**b**). La force de la liaison halogène s’accroît avec la polarisabilité de X, dans l’ordre Cl < Br < I, et un lien R-F n’est habituellement pas considéré comme un donneur de pont halogène. Évidemment, plus l’accepteur de pont halogène (B) sera basique selon Lewis, plus la liaison halogène sera forte.

Schéma 105. La liaison halogène: (a) Angle de liaison optimal, modèle orbitalaire, et nature de R-X en fonction de la force de liaison. (b) Exemple du donneur de pont halogène CF₃I, illustrant le ‘ σ -hole’^{179a,179j}



Dans notre cas particulier, l’accepteur de pont halogène est un des oxygènes de la fonction imide contenue dans les ligands de type *N*-tétrahalophtaloylaminocarboxylate, et le donneur de pont halogène (R-X) est soit un lien C_{Ar}-Cl (**Figure 30a** ou **d**) ou un lien C_{Ar}-Br (**Figure 30b** ou **e**). Puisque le catalyseur optimal de notre système est le Rh₂(S-TCPTTL)₄, les différentes analyses et expériences suivantes ont été effectuées sur ce complexe. D’abord, il faut savoir que lors de l’analyse par rayon-X de ce catalyseur, deux structures légèrement différentes, toutes deux de symétrie C₄, ont été observées dans le cristal (**Figure 33**). D’après les distances O-Cl (*d*_{O-Cl}) et les angles C_{Ar}-Cl-O (θ _{C-Cl-O}) observés, il est possible d’évaluer de manière approximative que la force de chacune des liaisons halogène de ces molécules est d’environ 0,4 à 0,6 kcal/mol.¹⁸¹ Vu qu’il y a quatre liaisons halogènes par molécule, on peut en conclure que la présence de ces interactions stabilise le complexe Rh₂(S-TCPTTL)₄ d’environ 1,6 à 2,4 kcal/mol, ce qui est significatif. On remarque que la molécule 2 (**b**) possède des liaisons halogènes plus fortes que la molécule 1 (**a**), avec une distance (*d*_{O-Cl}) plus courte et un angle C_{Ar}-Cl-O (θ _{C-Cl-O}) se rapprochant plus de l’angle idéal de 180°. La présence de ces deux molécules différentes du même complexe dans la maille cristalline suggère que chacune d’entre elles constitue un minima énergétique, et il est raisonnable d’imaginer qu’elles sont en équilibre l’une avec l’autre lorsque le catalyseur est remis en solution. En termes de la tension de Pitzer

(torsion), la molécule 1 (a) devrait être plus stable, toutes les liaisons C-C du ligand étant en conformation décalée parfaite, tandis que les quatre liens C-CMe₃ de la molécule 2 (b) possèdent une conformation quelconque. En revanche, la molécule 2 (b) semble bénéficier d'une stabilisation par liaisons halogène plus importante.

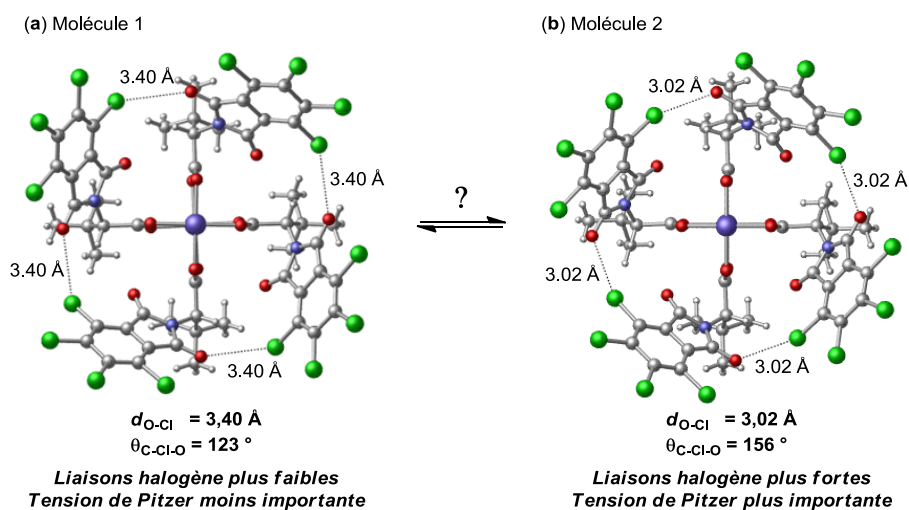


Figure 33. Analyse des liaisons halogènes des deux molécules de Rh₂(S-TCPTTL)₄ observées par rayon-X

Ces résultats donnent également une idée de la flexibilité de ce catalyseur. D'ailleurs, le spectre RMN¹³C{¹H} du complexe en solution dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane-*d*₂ montre un dédoublement des signaux correspondant aux tétrachlorophtalimides à température de la pièce, qui disparaît graduellement à mesure que l'échantillon est chauffé (**Figure 34**). Notre hypothèse est que ce dédoublement est dû à un équilibre entre ces deux espèces observées par rayon-X, chacune constituant un minimum d'énergie du complexe.

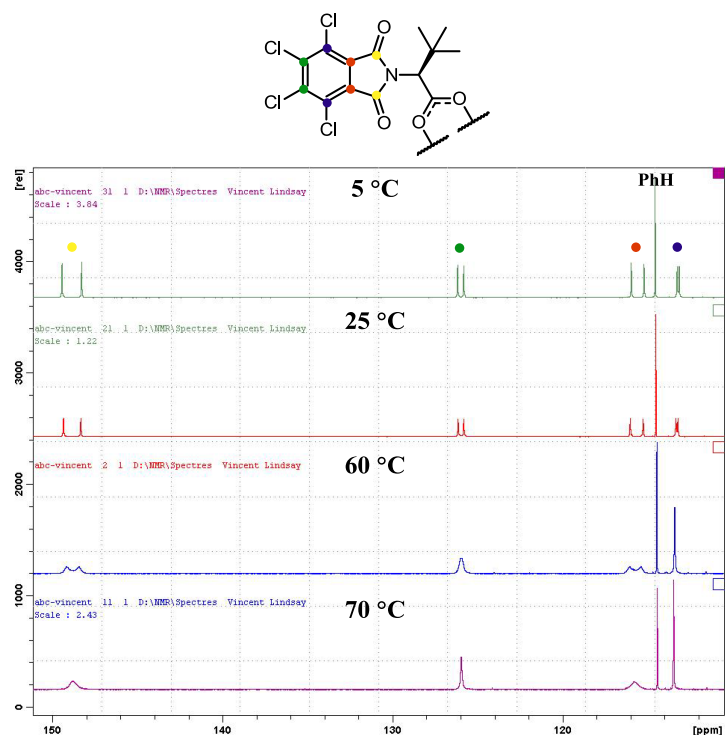


Figure 34. Spectre RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4(\text{THF})(\text{PhH})$ pris dans le 1,1,2,2-tétrachloroéthane- d_2 à différentes températures (région aromatique seulement)

Il est à noter que ce type de liaison halogène impliquant un groupement tétrachlorophthalimide à la fois comme donneur (lien $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Cl}$) et accepteur ($\text{C}=\text{O}$) de pont halogène est une interaction stabilisante déjà connue dans la littérature. En effet, en recristallisant le composé *N*-butyltétrachlorophthalimide contenant cette unité, des cristallographes ont constaté que ce type de liaison halogène constituait l'interaction intermoléculaire principale responsable de l'organisation des molécules dans la maille cristalline (**Figure 35**).¹⁸² On remarque que dans ce cas également, ce sont les liens $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Cl}$ situés en position *ortho* par rapport à l'imide qui agissent comme donneurs de ponts halogène. Les distances O-Cl ($d_{\text{O-Cl}}$) observées dans ce cas (2,96-3,02 Å) sont similaires à celle observée dans la molécule 2 de la **Figure 33b** (3,02 Å), tandis que les angles $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-Cl-O}$ ($\theta_{\text{C-Cl-O}}$) se rapprochent un peu plus de l'angle idéal de 180° , probablement dû à l'aspect intermoléculaire de cette interaction, contrairement au cas du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$.

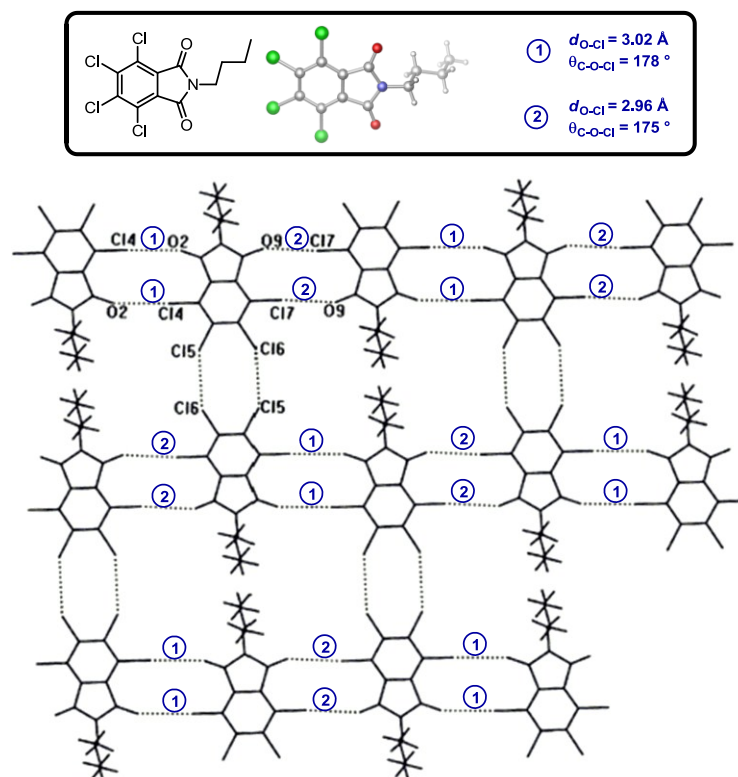
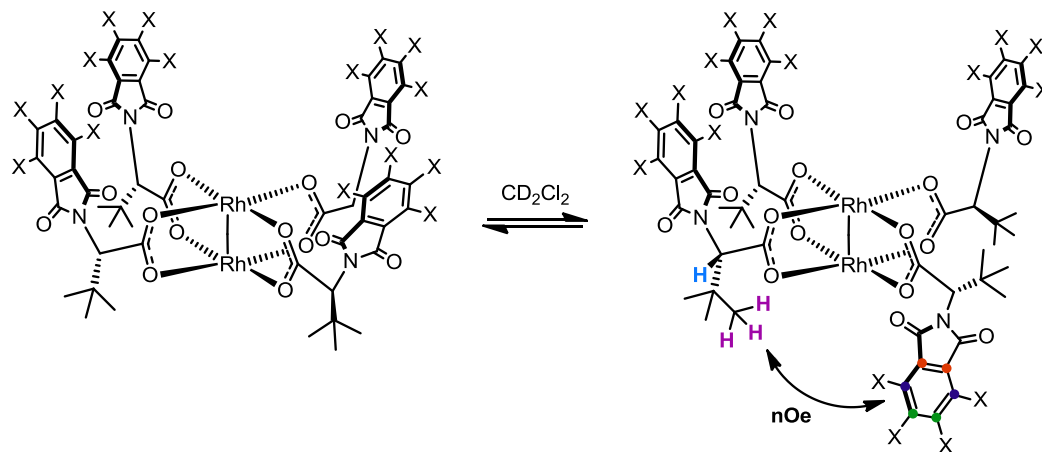


Figure 35. Structure rayon-X du composé *N*-butyltétrachlorophthalimide montrant un feuillet de la maille cristalline contenant de multiples liaisons halogènes O-Cl entre les molécules¹⁸²

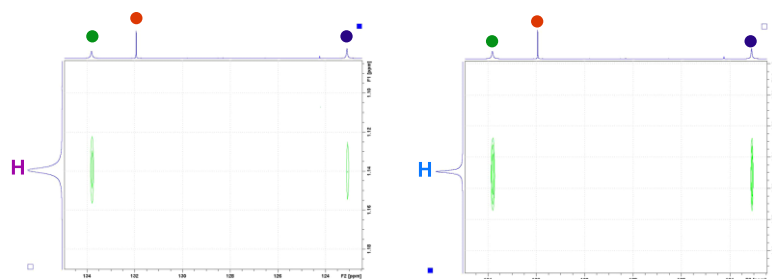
Toutes ces données suggèrent fortement que cette stabilisation par ponts halogène O-Cl est bel et bien présente dans le complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, du moins à l'état solide. Si la conformation 'All-Up' des tétracarboxylates de rhodium(II) de type *N*-phthaloylaminocarboxylate possède une certaine flexibilité pouvant mener à d'autres conformations actives du catalyseur en solution, alors ces ponts halogènes intramoléculaires devraient permettre d'en diminuer l'importance. Cette différence notable entre les complexes non-halogénés tel que $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ et le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ se traduit dans notre système réactionnel en une capacité globale d'énantioinduction totalement différente (voir **Schéma 104**, section 4.2.1). Nous avons alors émis l'hypothèse que dans nos conditions réactionnelles, le catalyseur plus flexible $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ ne réagit pas dans une conformation 'All-Up' avec le composé diazoïque **3**, contrairement au

complexe chloré optimal $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$. Afin d'appuyer notre hypothèse, nous avons entrepris une étude RMN utilisant des expériences de NOESY hétéronucléaire ^1H - ^{13}C (**Schéma 106**). Si le complexe étudié est assez flexible en solution pour être en équilibre avec des conformations différentes de 'All-Up', c'est-à-dire si au moins un des groupements phtaloyles est envoyé vers le bas, alors nous devrions voir une interaction nOe entre les protons aliphatiques du complexe et les carbones aromatiques des phtalimides du ligand adjacent. En accord avec notre hypothèse, cette interaction nOe ^1H - ^{13}C est clairement observée pour tous les protons aliphatiques du complexe non-halogéné $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (**a**), ce qui n'est pas le cas avec son homologue chloré $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (**b**). Cette expérience confirme la flexibilité accrue des complexes non-chlorés tel que $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$, due au manque de liaisons halogène rigidifiantes. Bien que la vraie conformation active du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ dans notre système demeure inconnue, il semble maintenant raisonnable d'assumer que $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, lui, réagit bel et bien dans une conformation 'All-Up'.¹⁸³

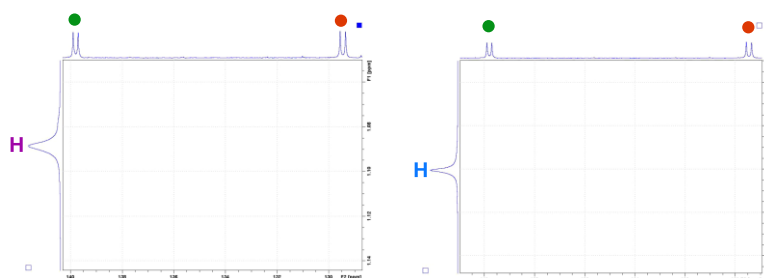
Schéma 106. Expériences de NOESY hétéronucléaire ^1H - ^{13}C démontrant la différence de flexibilité entre les catalyseurs $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$



(a) $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$, $\text{X} = \text{H}$ → Interactions nOe ^1H - ^{13}C clairement observées



(b) $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, $\text{X} = \text{Cl}$ → Aucune interaction nOe ^1H - ^{13}C observée



4.2.3 Dissociation des éléments clés du mécanisme d'énantioinduction de $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ avec les α -GEA diazoacétophénones: Empilement π VS liaisons halogènes

Tel que discuté à la section 4.2.2, la présence de liaisons halogènes dans le catalyseur utilisé, rigidifiant sa conformation 'All-Up', semble être nécessaire à une bonne énatioinduction dans notre système réactionnel utilisant le composé diazoïque **3**. Mise à part l'apparition de liaisons halogènes, une deuxième différence significative doit être prise en compte lorsque les atomes d'hydrogène du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ sont remplacés par des atomes de chlore ($\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$). En effet, nous avons déjà déterminé au **chapitre 3** via une étude expérimentale que l'empilement π catalyseur-substrat était un facteur crucial de notre modèle d'énatioinduction avec $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (section 3.1.2.2). Dans cette étude, il a été déterminé qu'une cétone aromatique riche en électrons sur le carbène formé favorisait une meilleure énatioinduction, dû à un empilement π plus efficace avec les unités tétrachlorophthalimides électrons-pauvres du catalyseur. Selon ce modèle, le fait de plutôt utiliser dans cette réaction le catalyseur non-chloré $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$, possédant des unités phthalimides plus riches en électrons dû à l'absence d'halogènes, devrait mener à de moins bonnes énatioselectivités qu'avec $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, ce qui correspond en effet aux résultats observés (voir **schéma 104**, section 4.2.1). Nous nous sommes alors demandé si cette différence d'énatioinduction entre les catalyseurs chlorés et non-chlorés est réellement due à la rigidification du complexe par liaisons halogènes, où plutôt à une différence dans la capacité de ces deux types de complexes à effectuer un empilement π efficace avec le carbène métallique intermédiaire. Afin de dissocier ces deux éléments clés du mécanisme d'énatioinduction et de connaître leur rôle respectif de manière plus précise, nous avons entrepris le design et la synthèse de deux nouveaux complexes analogues **75** et **76**, contenant cette fois des groupements dichlorophthalimides (**Figure 36b** et **c**). Dans le cas du complexe **75 (b)**, aucune liaison halogène intramoléculaire pouvant rigidifier la structure n'est théoriquement possible, dû à l'absence d'atomes de chlore à la position *ortho* (positions 3 ou 6) des groupements dichlorophthalimides, tout comme dans le

cas de $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ (a). À l'opposé, le complexe **76** (c) devrait permettre la présence de telles interactions ressemblant à celles observées dans $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (d), puisque les atomes de chlore sont cette fois positionnés au bon endroit dans le cycle. Ces deux complexes **75** et **76** possèdent donc des propriétés différentes en termes de liaisons halogènes possibles, mais devraient tous deux permettre un empilement π catalyseur-substrat semblable, dû à la similarité au niveau des propriétés électroniques des noyaux aromatiques de type dichlorophtalimides.

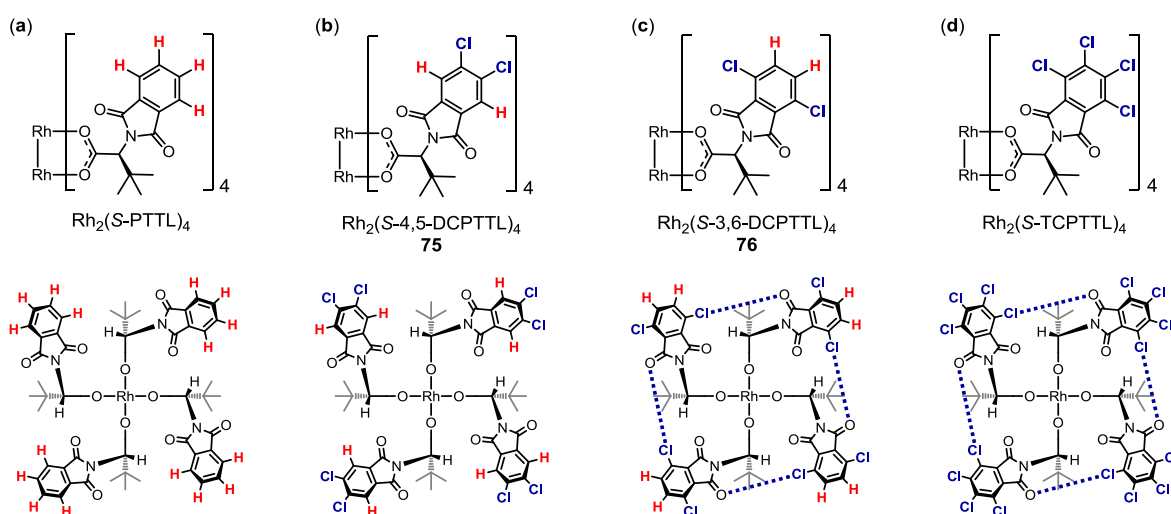
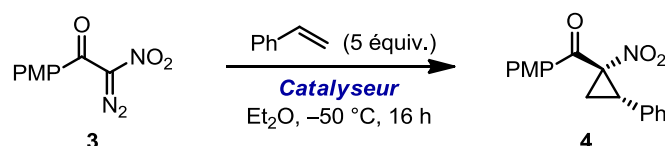


Figure 36. Structures et liaisons halogènes attendues des complexes **75** et **76** synthétisés, et comparaison avec les catalyseurs $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$

En évaluant ces deux nouveaux catalyseurs dans notre réaction utilisant le composé diazoïque **3**, il est alors possible de dissocier expérimentalement les deux éléments clés de notre mécanisme d'énantioinduction, soit la présence de liaisons halogène et l'empilement π (Tableau 17). De manière générale, la présence de liaisons halogènes semble être nécessaire à l'obtention d'une *diastéréosélectivité* élevée, tandis que la capacité du complexe à effectuer un empilement π efficace avec le carbène métallique est visiblement intimement liée à l'*énantiosélectivité* obtenue. En effet, pour une raison toujours inconnue perturbant l'effet *trans*-directeur intrinsèque à la PMP-cétone, les catalyseurs incapables de liaisons halogènes offrent une très faible diastéréosélectivité dans cette réaction. Seul le fait de placer les atomes de chlore aux positions 3 et 6, permettant la

présence de liaisons halogènes, vient augmenter la diastéréosélectivité de 52:48 à 95:5, mais n'affecte que faiblement l'énantiosélectivité obtenue (entrée 2 vs 3). En revanche, l'énantioinduction est fortement dépendante du nombre d'atomes de chlore présents sur le catalyseur, une propriété liée à l'efficacité de l'empilement π . Par exemple, en passant du complexe non-chloré $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ à $\text{Rh}_2(\text{S-4,5-DCPTTL})_4$ (**75**) contenant deux Cl de plus par ligand, l'excès énantiomère mesuré passe de 2 à 74% ee (entrée 1 vs 2).

Tableau 17. Évaluation des catalyseurs **75** et **76** dans la cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant le composé diazoïque **3**



Entrée	Catalyseur	Liaisons halogène?	r.d. ^a	ee (%) ^b
1	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$	Non	33:67	2
2	$\text{Rh}_2(\text{S-4,5-DCPTTL})_4$ (75)	Non	52:48	74
3	$\text{Rh}_2(\text{S-3,6-DCPTTL})_4$ (76)	Oui	95:5	82
4	$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$	Oui	98:2	93

^aDéterminé par RMN ^1H du brut réactionnel. ^bDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement.

Une structure rayon-X du complexe **75** a été obtenue afin de tenter d'en connaître davantage sur ce nouveau catalyseur. Tel qu'il est illustré à la **Figure 37**, ce complexe existe également dans une conformation de type 'All-Up' à l'état solide. On observe toutefois une distorsion significative par rapport à une symétrie C_4 parfaite, dû à la présence d'une interaction CH- π (empilement π en forme de T) entre deux ligands adjacents. Cette interaction provoque une rotation du groupement dichlorophthalimide concerné de 48° par rapport à une symétrie C_4 , ce qui est significatif. Il est encore trop tôt pour savoir si ce contact est également conservé en solution, et s'il agit comme un nouvel élément rigidifiant de ce type de complexe. Malheureusement, malgré de nombreux essais de recristallisation, aucune structure rayon-X du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-3,6-DCPTTL})_4$ (**76**) n'a pu être obtenue afin de confirmer la présence de liaisons halogènes dans sa structure.

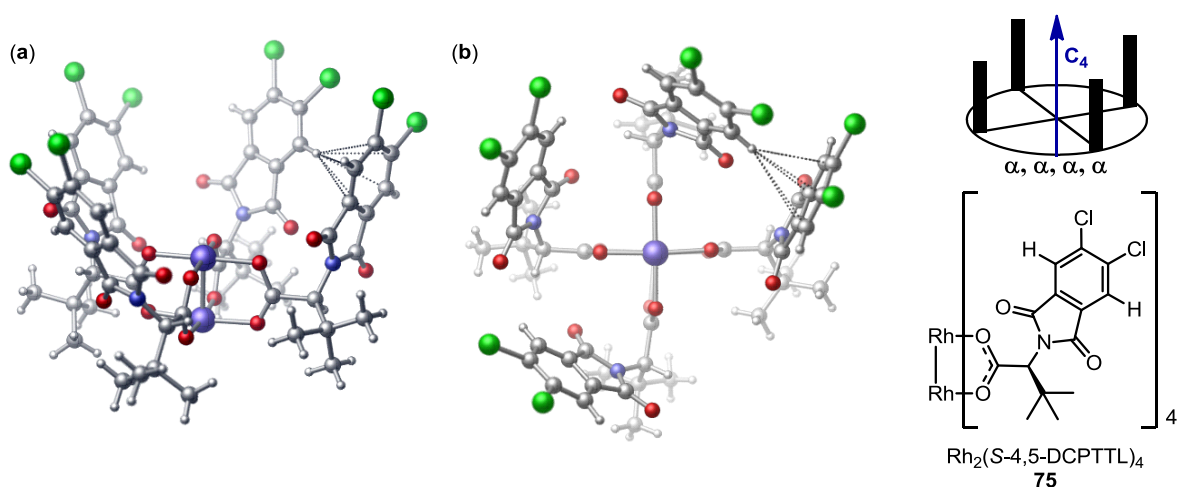


Figure 37. Structure rayon-X du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-4,5-DCPTTL})_4$ (**75**). Vue de côté (a) et du dessus (b) (les ligands axiaux (EtOH) sont omis pour plus de clarté)

4.2.4 Effets de bases de Lewis ajoutées dans la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant des α -GEA diazoacétophénones

Dû au fait que la conformation ‘All-Up’ fournit une asymétrie structurale unique où les deux atomes de rhodium possèdent des environnements chiraux totalement différents, nous avons voulu explorer l’effet de bases de Lewis achirales ajoutées sur leur stéréoinduction. En effet, de tels additifs auraient le potentiel de bloquer sélectivement une des faces du complexe et/ou d’avoir un impact sur ses propriétés électroniques via une liaison en position axiale, ce qui devrait ultimement affecter sa stéréoinduction de façon globale. En choisissant la cyclopropanation énantiosélective d’alcènes utilisant le composé diazoïque **3** comme réaction modèle, nous avons d’abord exploré différents types de bases de Lewis ajoutées en quantité catalytique (**Tableau 18**). Tandis que les bases de Lewis plus faibles tel que les thioéthers, les phosphonamides ou les urées n’ont pas eu d’effet significatif sur l’énantioinduction (entrées 3-5), il a été observé que les dérivés de pyridine tel que le DMAP provoquent une légère augmentation de l’énantiosélectivité (entrée 1 vs 10). Il est à noter que cet effet sur l’énantioinduction n’est pas observé à 0 °C, soulignant la

nature réversible d'une telle complexation en position axiale des dimères de rhodium. Des expériences RMN ^1H effectuées à $-45\text{ }^\circ\text{C}$ dans l' $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$ suggèrent bel et bien que le DMAP compétitionne avec le solvant (Et_2O) pour la complexation du catalyseur dans nos conditions réactionnelles (**Figure 38**). En effet, un déblindage des protons aromatiques de DMAP est alors observé.

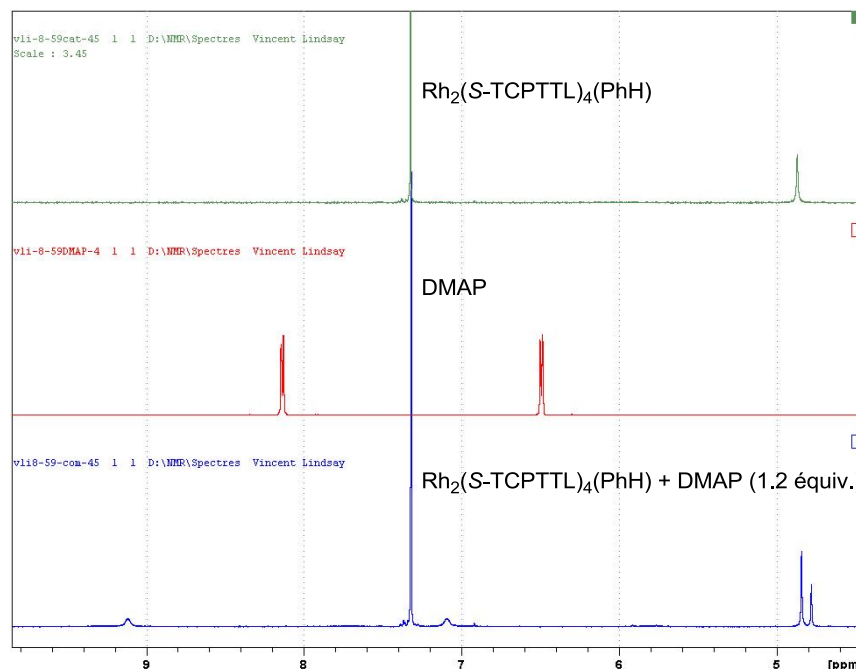
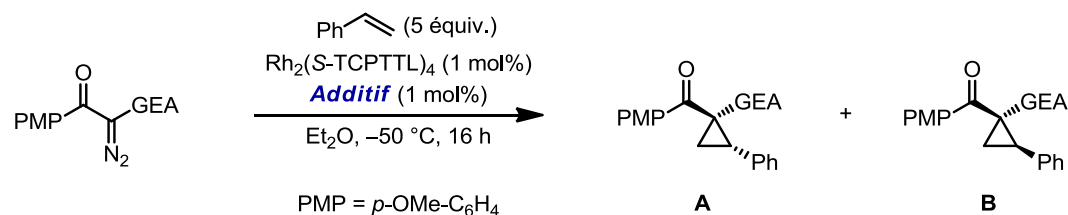


Figure 38. Expériences RMN ^1H effectuées à $-45\text{ }^\circ\text{C}$ dans l' $\text{Et}_2\text{O}-d_{10}$ suggérant la complexation de DMAP au complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$

Le complexe rosé immédiatement formé lors de l'addition de 1 mol% DMAP (1 équivalent par rapport au catalyseur), un catalyseur plus riche en électrons, est visiblement beaucoup moins réactif que $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$. En effet, la réaction était beaucoup plus lente en présence de DMAP, et le fait d'utiliser moins de 1 mol% de catalyseur n'a fourni que des conversions partielles. De plus, nous avons noté que si lorsque le ratio $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$:DMAP était plus de 1:1, aucune augmentation d'énantiosélectivité n'est observée, ce qui suggère que le complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ libre est beaucoup plus réactif que lorsqu'il est complexé par DMAP. Ensuite, il est à noter que si moins de 1 mol% de catalyseur est ajouté dans ces conditions en présence de DMAP, la réaction n'est pas

terminée même après 16 heures, ce qui n'est pas le cas en l'absence d'une base de Lewis (voir **Tableau 5**, section 2.3.2). L'addition d'une plus grande quantité de DMAP au milieu réactionnel a mené à un plus faible rendement, avec une énantiosélectivité similaire (95% ee).

Tableau 18. Effet de bases de Lewis achirales ajoutées en quantité catalytique



Entrée	Substrat	EWG	Additif	r.d. (A:B) ^a	ee (%) ^b
1	3	NO ₂	aucun	98:2	93
2	3	NO ₂	DMSO	98:2	93
3	3	NO ₂	HMPA	98:2	93
4	3	NO ₂	DMPU	98:2	93
5	3	NO ₂	PhSMe	98:2	93
6	3	NO ₂	pyrazine	N.D.	78
7	3	NO ₂	PBu ₃	98:2	94
8	3	NO ₂	NMI	97:3	94
9	3	NO ₂	pyridine	97:3	94
10	3	NO ₂	DMAP	97:3	95
11 ^c	40	CN	aucun	95:5	84
12 ^c	40	CN	DMAP	95:5	72
13 ^d	41	CO ₂ Me	aucun	99:1	88
14 ^d	41	CO ₂ Me	DMAP	99:1	79

^aDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^bee du diastéréoisomère majeur déterminé par SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^cLa réaction a été effectuée à -35 °C. ^dLa réaction a été effectuée à -40 °C.

Cet effet observé sur l'énantiosélectivité de la réaction pourrait être dû à une complexation sélective de DMAP sur la face la moins énantiodiscriminative du catalyseur, c'est-à-dire la face du bas. Puisque nous avons déjà conclu que le carbène métallique se forme exclusivement sur la face du haut dans cette réaction (section 3.1.2), une deuxième

rationnalisation pour cette augmentation de l'excès énantiomère observé doit être prise en compte (**Figure 39**). Puisque la formation du carbène ne semble pas avoir lieu sur la face du bas, des complexes tels que **B** et **C** sont considérés comme non-réactifs dans ce système. Le complexe DMAP-catalyseur **D** peut être formé soit directement à partir de **A**, ou via les intermédiaires **B** et **C**. Ce complexe réactif **D** présent à basse température pourrait donner lieu à un état de transition plus tard pour l'étape de cycloaddition [2+1] menant à la formation du cyclopropane comparativement au catalyseur natif **A**, dû à une électrophilie moins importante du carbène intermédiaire. Selon le postulat de Hammond, le fait d'avoir un état de transition plus tard mènera à une discrimination plus efficace des états de transition diastéréomériques en compétition dans une réaction énantiosélective, menant globalement à une meilleure énantiosélectivité. Il est intéressant de constater que le fait d'utiliser DMAP comme additif avec les substrats analogues **40** ou **41** a eu un effet contraire sur la stéréoinduction observée, menant à une chute drastique de l'énantiosélectivité (**Tableau 18**, entrées 11-14). Ces résultats illustrent bien la complexité de ce système réactionnel, ainsi que le fait que d'autres facteurs toujours inconnus, tel que des changements structurels et/ou conformationnels au niveau du catalyseur, pourraient également être responsables de cet effet du DMAP.

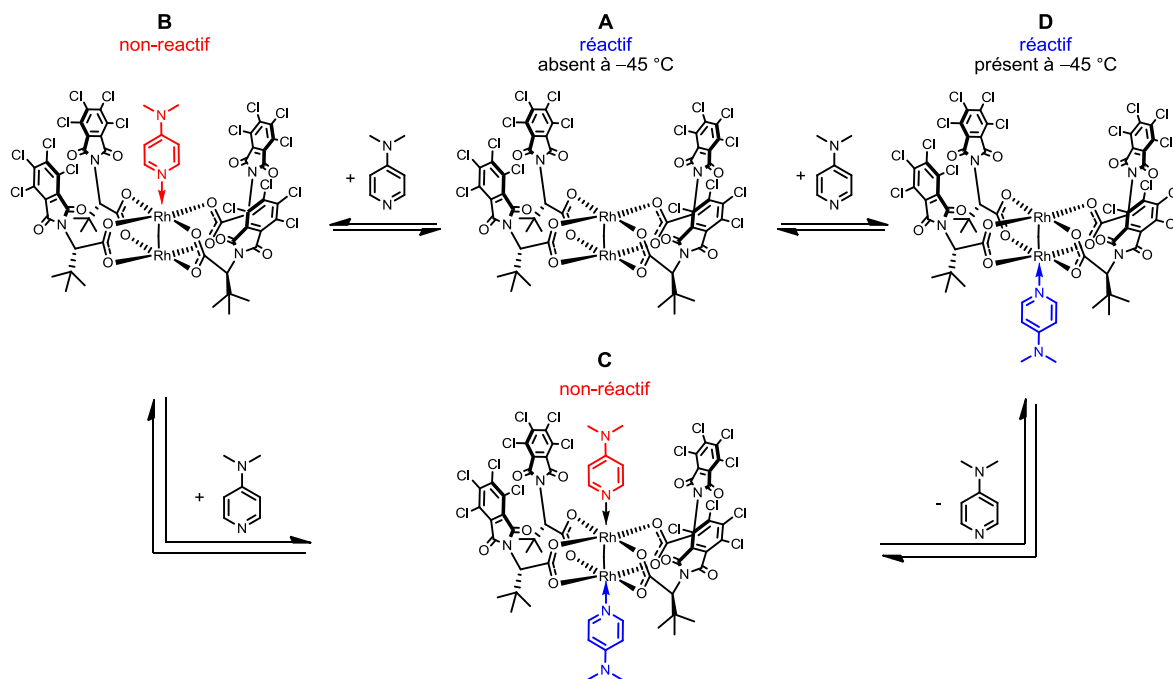
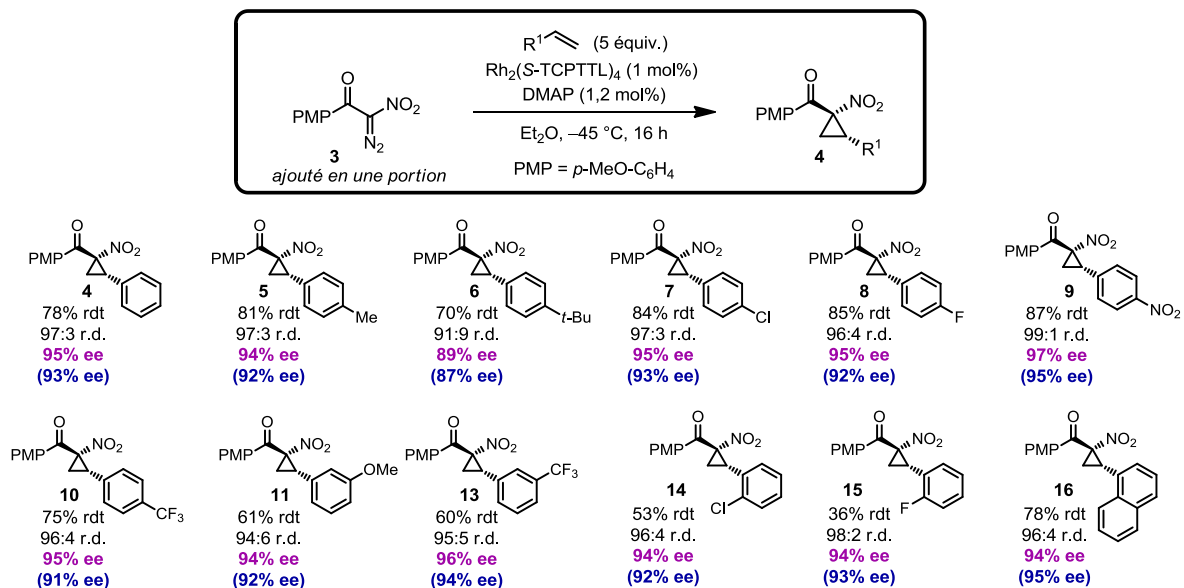


Figure 39. Hypothèse expliquant l'amélioration de la stéréoinduction de $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ par l'ajout de DMAP

Ces résultats nous ont convaincu d'explorer l'étendue de cet effet observé avec DMAP avec différents alcènes (**Schéma 107**). Afin d'augmenter la reproductibilité de cette méthode utilisant l'effet du DMAP, la réaction a été effectuée à $-45\text{ }^\circ\text{C}$ plutôt que $-50\text{ }^\circ\text{C}$, avec 1,2 mol% de DMAP ajouté (1,2 équivalent par rapport au catalyseur). On remarque que les tendances réactionnelles sont similaires à celles observées sans DMAP ajouté (voir section 2.3.3), avec habituellement une augmentation de l'excès énantiomère observé d'environ 2-3%, démontrant que cet effet n'est pas dépendant de la nature de l'alcène utilisé. Cette amélioration de l'énantiosélectivité observée représente grossièrement une augmentation de 0,15 à 0,22 kcal/mol de la différence d'énergie entre les deux états de transition diastéréomériques en jeu, ce qui est non-négligeable. Il est à noter qu'il s'agit du premier exemple de l'utilisation de bases de Lewis achirales comme additifs pour l'augmentation de l'énantiosélectivité d'une réaction catalysée au rhodium(II).

Schéma 107. Effet de l'addition de DMAP sur l'énantiosélectivité observée avec différents alcènes (l'excès énantiomère obtenu sans additif est indiqué entre parenthèses)

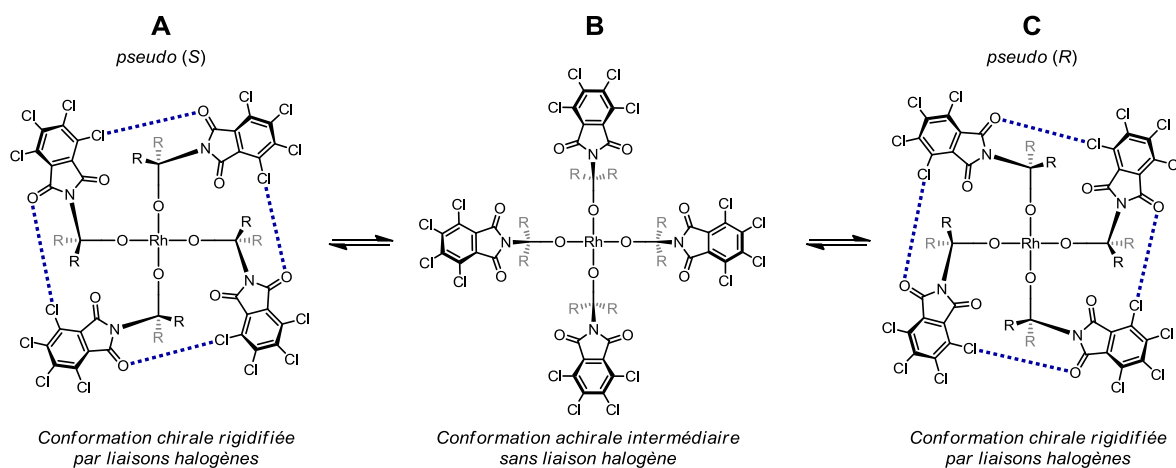


4.2.5 Application du concept de rigidification de la conformation 'All-Up': Induction de la chiralité par la présence de liaisons halogènes et désactivation énantiosélective

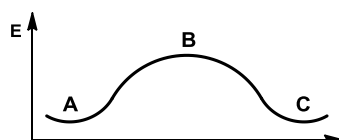
Tel que discuté aux sections 4.2.2 et 4.2.3, les liaisons halogènes présentes dans les complexes halogénés tel que $Rh_2(S\text{-TCPTTL})_4$ semblent rigidifier leur conformation 'All-Up'. En regardant cette conformation chirale de plus près, il a été rationalisé que l'utilisation de ligands achiraux analogues à *S*-TCPTTL pourrait tout de même mener à une conformation chirale de type 'All-Up', en mélange racémique, dû à la présence de ces liaisons halogènes (**Schéma 108**). Il est raisonnable de penser que ces deux catalyseurs **A** et **C**, énantiomères l'un de l'autre, seraient en équilibre via un intermédiaire achiral **B** ne possédant pas de liaison halogène rigidifiante. Il est à noter que conceptuellement, ce type d'induction de la chiralité via la rigidification d'un catalyseur par liaison halogène, sans aucun ligand chiral utilisé, est unique et sans précédent dans la littérature. Afin d'utiliser ce concept dans une réaction énantiosélective quelconque, il s'agit maintenant d'utiliser un

réactif externe chiral capable de sélectivement *activer* ou *désactiver* une des espèces **A** ou **C**. Pour que cette situation soit possible, l'intermédiaire **B** doit être de très haute énergie afin de ralentir le plus possible l'équilibre entre **A** et **C**, qui eux doivent correspondre à des minimums d'énergie (**Schéma 108a**). Idéalement, **B** devrait correspondre à un état de transition très énergétique, plutôt qu'à un intermédiaire entre **A** et **C**. Dans le cas contraire, c'est-à-dire si **B** correspond à un puit énergétique plus stable que **A** et **C**, alors une activation ou une désactivation énantiosélective par l'ajout d'un réactif chiral externe ne sera pas possible (**b**).

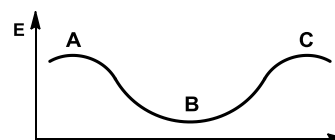
Schéma 108. Concept d'induction de la chiralité par la présence de liaisons halogène



(a) Situation énergétique désirée



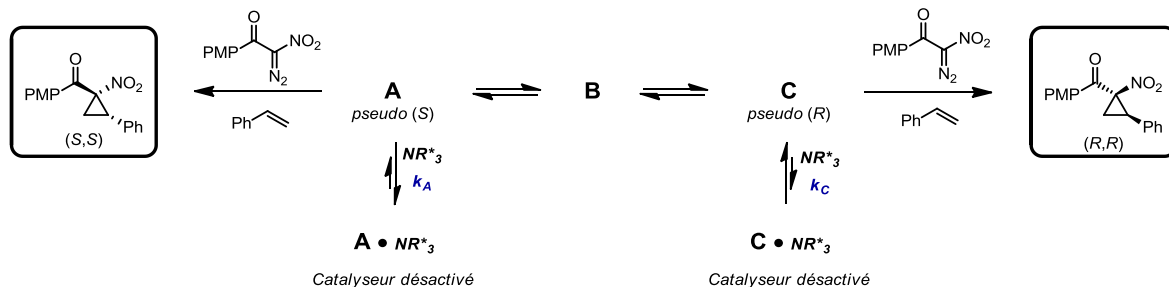
(b) Situation énergétique non-désirée



Tel que discuté plus tôt, nous avons remarqué qu'il était possible de désactiver partiellement les tétracarboxylates de rhodium(II) par l'addition de bases de Lewis en excès tel que des dérivés de pyridine. Nous avons alors pensé que l'ajout de dérivés de pyridine chiraux à un catalyseur chloré achiral pourrait permettre la désactivation énantiosélective d'une des conformations chirales **A** ou **C** (**Schéma 109**). En effet si nous sommes dans la situation désirée illustrée au **Schéma 108a**, alors il devrait être possible de trouver une telle

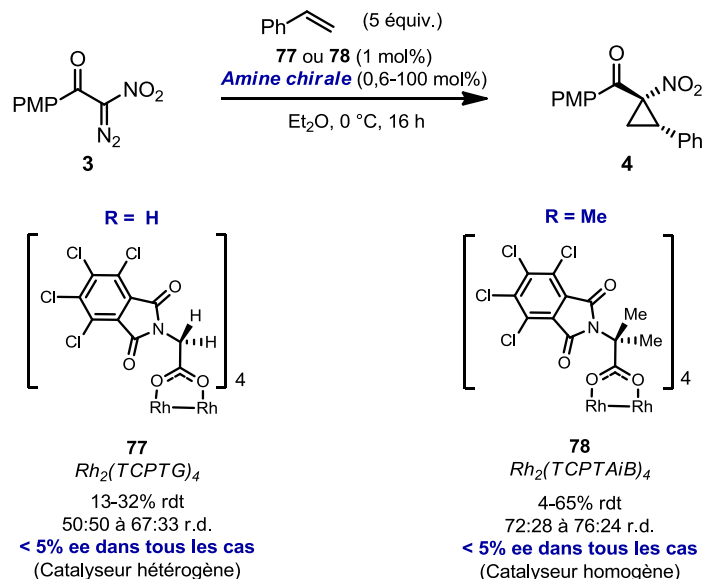
base de Lewis chirale capable de se lier sélectivement sur l'une de ces deux espèces chirales. Si un composé diazoïque tel que **3** et un alcène sont présents dans le milieu, on devrait alors observer un certain excès énantiomère dans le dérivé cyclopropanique formé.

Schéma 109. Désactivation énantiosélective par l'ajout d'amines chirales utilisant le concept d'induction de la chiralité par la présence de liaisons halogène



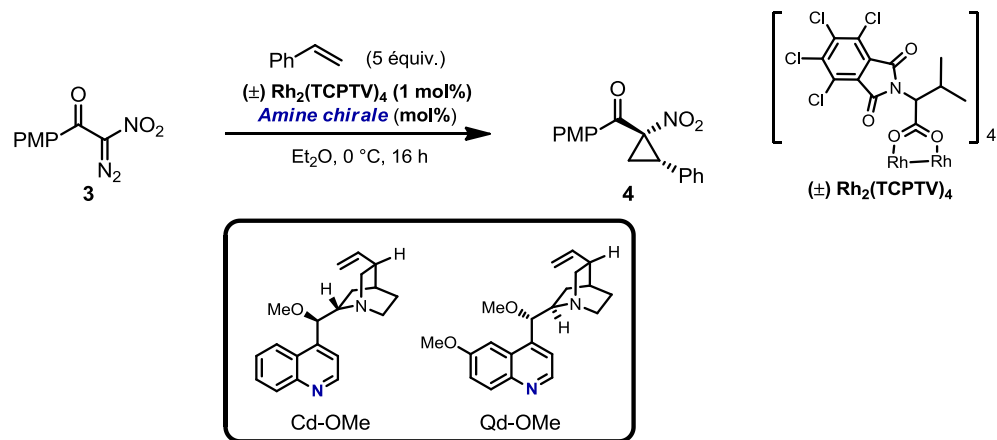
Afin de tester notre concept d'induction de la chiralité par des liaisons halogènes, nous avons synthétisé deux nouveaux catalyseurs achiraux **77** et **78**, dérivés respectivement de la glycine et de l'acide 2-aminoisobutyrique (**Schéma 110**). Une variété d'amines chirales ont été alors testées dans différentes conditions, mais dans tous les cas aucun excès énantiomère n'a été observé pour le produit **4** formé. Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces résultats. D'abord, il se peut que nous sommes en effet dans la situation non-désirée du **Schéma 108b**, où la conformation achirale **B** est stable et dominante en solution. De plus, il est à noter que nous avons supposé jusqu'à maintenant que les complexes **77** et **78**, tout comme $Rh_2(S\text{-TCPTTL})_4$, se trouvent dans une conformation 'All-Up'. Cependant, comme nous l'avons déjà discuté à la section 4.2.1, la nature de la chaîne latérale R de l'acide aminé du ligand peut avoir une influence importante sur la conformation globale du complexe. Il est donc possible que les complexes **77** et **78** n'existent pas dans une conformation 'All-Up', requise pour la présence de liaisons halogènes et pour la validation de ce concept. Malheureusement, aucune structure rayon-X des complexes **77** ou **78** n'a pu être obtenue jusqu'à maintenant afin de pouvoir faire la lumière sur ces résultats.

Schéma 110. Tentatives de désactivation énantiosélective des tétracarboxylates de rhodium(II) achiraux par l'utilisation d'amines chirales et des catalyseurs **77** et **78**



Bien que le concept d'induction de la chiralité par la présence de liaisons halogène reste imaginaire pour l'instant, nous avons tout de même voulu savoir si une désactivation énantiosélective par l'ajout de bases de Lewis chirales serait possible. Afin de simplifier le système, il s'agit d'abord d'éliminer l'équilibre entre les espèces **A** et **C** du **Schéma 108**, puis de s'assurer que le catalyseur utilisé est bien en conformation 'All-Up'. Pour ce faire, nous avons utilisé le complexe $\text{Rh}_2(\text{TCPTV})_4$ en mélange racémique en présence de bases de Lewis chirales telles que Cd-OMe ou Qd-OMe (**Tableau 19**). En sachant déjà que ce complexe existe dans une conformation 'All-Up' (voir **Figure 30a**, section 4.2.1) et qu'il ne racémise pas dans les conditions de cyclopropanation, il est alors possible d'isoler le concept de désactivation énantiosélective. Les résultats du **Tableau 19** démontre que malgré l'excès énantiomère médiocre observé, cette désactivation énantiosélective d'un des énantiomères de $\text{Rh}_2(\text{TCPTV})_4$ est possible, ce qui est sans précédent dans la littérature. (entrées 7-9). De plus, nous avons démontré que les bases de Lewis utilisées Cd-OMe et Qd-OMe ne réagissent pas avec le dérivé cyclopropanique **4** formé, confirmant que l'excès énantiomère observé est bien dû à une désactivation énantiosélective du catalyseur, plutôt qu'à une décomposition partielle énantiosélective du produit **4** (**Schéma 111**).

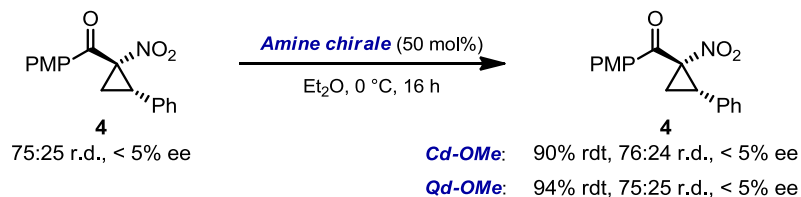
Tableau 19. Désactivation énantiosélective utilisant un mélange racémique du catalyseur chiral $\text{Rh}_2(\text{TCPTV})_4$



Entrée	Amine chirale (mol%)	Rendement isolé (%)	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^a	ee (%) ^b
1	aucun	75	93:7	<5
2	Cd-OMe (0,6)	59	91:9	9
3	Cd-OMe (0,6)	76	96:4	3
4 ^c	Cd-OMe (2)	59	88:12	2
5	Cd-OMe (5)	59	87:13	3
6	Cd-OMe (10)	48	88:12	9
7	Cd-OMe (50)	20	>80:20	15
8	Qd-OMe (10)	54	88:12	19
9	Qd-OMe (50)	22	>80:20	11

^aDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^bee du diastéréoisomère majeur déterminé par SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^cLa réaction a été effectuée à -50 °C.

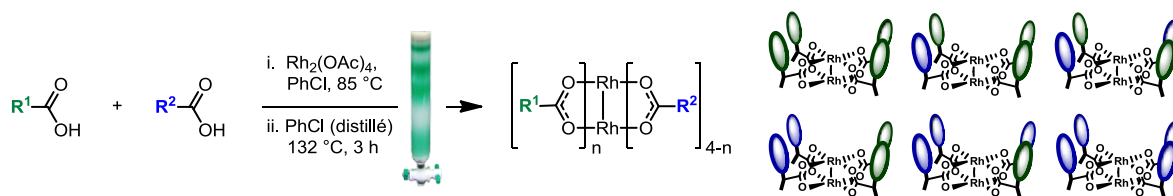
Schéma 111. Expérience démontrant la stabilité du produit racémique **4** envers une décomposition énantiosélective par Cd-OMe ou Qd-OMe



4.3 Conclusion

En somme, différentes évidences expérimentales nous ont permis de mieux comprendre le comportement conformationnel des tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux, et d'appliquer ces connaissances à notre système réactionnel impliquant la cyclopropanation stéréosélective d'alcènes. L'analyse de ces complexes par rayons-X a mené à la découverte d'une conformation inattendue nommée 'All-Up' (section 4.2.1), puis différentes évidences expérimentales supplémentaires ont permis d'élucider le rôle rigidifiant des liaisons halogène observées par rayon-X (section 4.2.2). Il est à noter qu'il s'agit du premier exemple de rigidification d'un complexe métallique par liaisons halogène dans le cadre d'une catalyse asymétrique. Les éléments clés du mécanisme d'énantioinduction de la cyclopropanation impliquant le composé diazoïque **3** et le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ ont ensuite été dissociés par l'utilisation de deux nouveaux complexes **75** et **76**, menant à une meilleure compréhension du rôle respectif des ces interactions dans cette réaction (section 4.2.3). Dans le but de prendre avantage de l'asymétrie structurale de la conformation 'All-Up' des catalyseurs chlorés utilisés, l'ajout de bases de Lewis achirales au milieu réactionnel a été exploré, démontrant parfois un effet positif sur la capacité d'énantioinduction en utilisant le DMAP (4.2.4). Différents concepts nouveaux issus de tous ces résultats ont par la suite été envisagés, impliquant soit une induction de chiralité via la présence de liaisons halogène dans le complexe, ou une désactivation énantiosélective d'un catalyseur présent en mélange racémique (section 4.2.5).

Chapitre 5 Synthèse et applications de catalyseurs de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques



Référence principale:

Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1221.¹⁸⁴

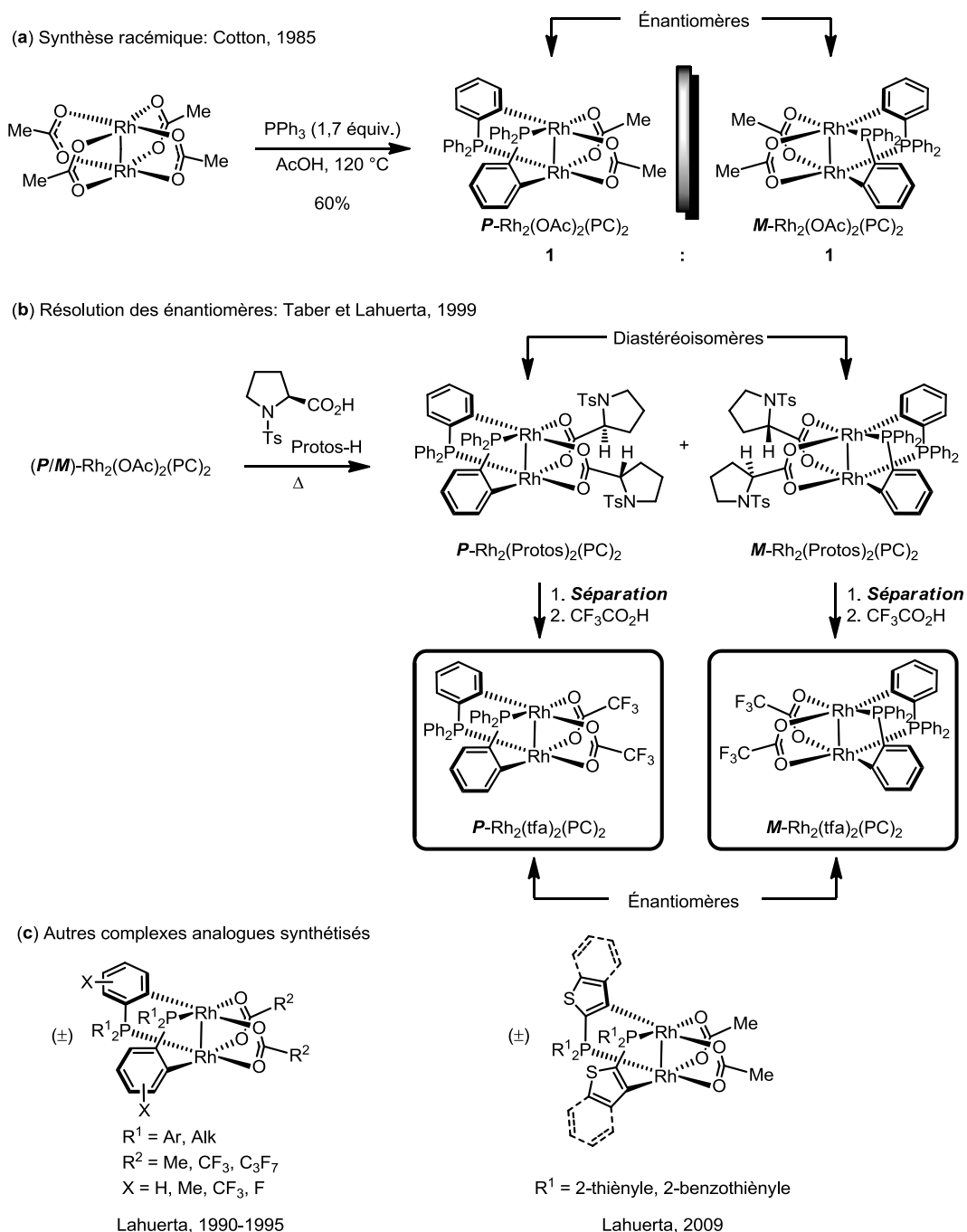
5.1 Les complexes hétéroleptiques de rhodium(II) chiraux

Bien que les catalyseurs de rhodium(II) chiraux soient utilisés dans une multitude de transformations utiles en synthèse organique, la diversité structurale de ces complexes demeure relativement limitée (voir section 4.1.1). En effet, la grande majorité des complexes employés en catalyse asymétrique sont homoleptiques, c'est-à-dire avec quatre ligands équatoriaux identiques, ne laissant que très peu de flexibilité pour la modélisation et le développement de nouveaux catalyseurs (voir **Figure 26**, section 4.1). Une des raisons expliquant ce manque de diversité est l'absence d'une méthode générale pour la formation et l'isolement d'analogues hétéroleptiques, dans lesquels au moins deux types de ligands équatoriaux différents sont liés au complexe. Afin d'augmenter les possibilités structurales accessibles de ces complexes, facilitant ainsi le design de catalyseurs plus efficaces et/ou permettant une étude mécanistique plus détaillée, nous avons développé une méthode ouvrant l'accès à ces tétracarboxylates de rhodium(II) hétéroleptiques (sections 5.2 et 5.3). Avant notre travail sur le sujet publié en 2012,¹⁸⁴ quelques exemples spécifiques de complexes hétéroleptiques de rhodium(II) avaient été rapportés dans la littérature. Les prochaines sous-sections résument les travaux publiés sur ce sujet, et sont divisées selon le type de ligand présent sur ces complexes hétéroleptiques, soit de type carboxylate-phosphine *ortho*-métallée (section 5.1.1), carboxylate-imidazolinone (section 5.1.2), ou de type tétracarboxylate utilisant des ligands peptidiques bidentates (section 5.1.3).

5.1.1 Complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-phosphine *ortho*-métallée

En 1985, lors d'une étude du comportement électrochimique des dimères de rhodium(II), le groupe du professeur Cotton rapporta le premier exemple d'un complexe comportant des ligands de type phosphine *ortho*-métallée. En traitant $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ avec de la triphénylphosphine dans l'acide acétique à reflux, le complexe hétéroleptique *cis*- $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2(\text{PC})_2$ est sélectivement formé et peut être isolé via recristallisation (**Schéma 112a**).¹⁸⁵ Ce type de complexe, malgré l'absence de chiralité dans la structure individuelle des ligands, est chiral dû à l'arrangement tridimensionnel des ligands bidentates du dimère. Dans ce cas, la chiralité est considérée comme étant localisée sur le centre métallique, plutôt que sur les ligands tel que dans le cas des tétracarboxylates chiraux vus jusqu'à maintenant. Dans le but d'utiliser ce type de complexe en catalyse asymétrique, les groupes des professeurs Taber et Lahuerta ont développé en 1999 une stratégie permettant la résolution du mélange racémique formé durant la réaction de Cotton (**b**).¹⁸⁶ En substituant les ligands acétate restant sur le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2(\text{PC})_2$ par des carboxylates chiraux énantiopurs dérivés de la L-proline (Protos), deux complexes diastéréoisomériques sont alors formés et séparés par chromatographie. En substituant ces ligands Protos par des trifluoroacétates, il est possible d'obtenir séparément les deux complexes *P*- $\text{Rh}_2(\text{tfa})_2(\text{PC})_2$ et *M*- $\text{Rh}_2(\text{tfa})_2(\text{PC})_2$ sous leur forme énantiomériquement pure. Le groupe du professeur Lahuerta a contribué de manière significative à l'exploration des structures accessibles par la méthode de Cotton, utilisant différents substituants sur la phosphine ou sur les ligands carboxylates du complexe (**c**).¹⁸⁷

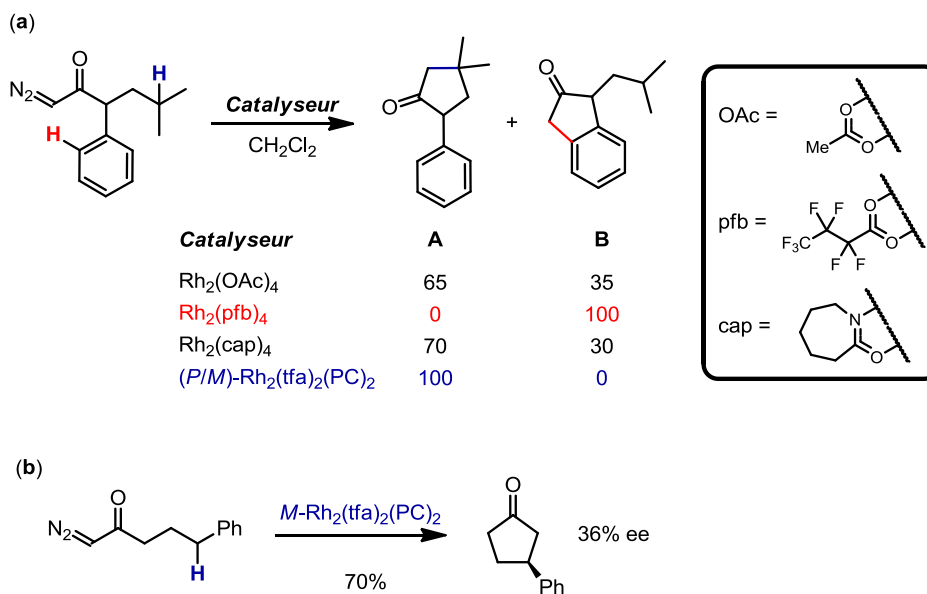
Schéma 112. Synthèse, résolution et diversité structurale des complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-phosphine *ortho*-métallée^{185,186,187}



Malgré les efforts déployés dans l'élaboration de leur diversité structurale, ces complexes hétéroleptiques ont connu bien peu de succès en catalyse asymétrique. En 1995,

Lahuerta a démontré que cette famille de catalyseur pouvait parfois s'avérer plus chimiosélectifs que les complexes homoleptiques de rhodium(II) communément employés dans une réaction intramoléculaire d'insertion C-H impliquant une α -diazocétone (**Schéma 113a**).^{187c} Les catalyseurs retrouvés dans cette étude ont cependant été employés sous leur forme racémique. En fait, il n'existe qu'un seul exemple de l'utilisation de ces complexes en catalyse asymétrique, lors d'une réaction d'insertion C-H intramoléculaire impliquant une α -diazocétone, où un excès énantiomère de 36% a été observé pour la cyclopentanone correspondante (**b**).¹⁸⁶ Bien que le potentiel de ces complexes en termes d'énantioinduction demeure prometteur et mérite d'être exploré, l'inefficacité de leur synthèse sous forme énantiopure reste un problème et a contribué à décourager leur utilisation en catalyse au cours des dernières années. Récemment, il a cependant été rapporté que ces complexes sont également des agents détecteurs de monoxyde de carbone efficaces via la liaison de ce ligand neutre sur les positions axiales, possédant une limite de détection par UV-Vis autour de 1 ppm CO_(g).¹⁸⁸

Schéma 113. Utilisation des complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-phosphine *ortho*-métallée en catalyse^{186,187c}

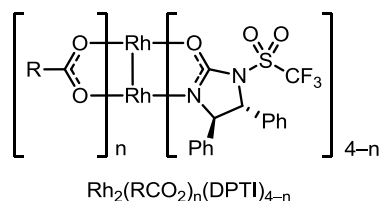


5.1.2 Complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-imidazolinone

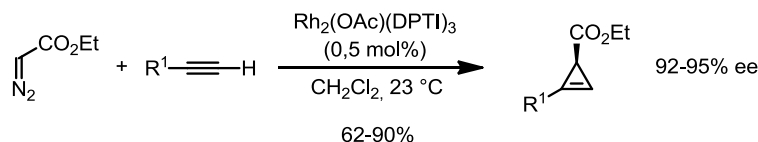
Lors du développement d'une méthode énantiosélective de cyclopropénation d'alcynes utilisant des α -diazoesters, le groupe du professeur Corey a récemment synthétisé et caractérisé par rayons-X une quantité importante de complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-imidazolinone de structure générale $\text{Rh}_2(\text{RCO}_2)_n(\text{DPTI})_{4-n}$ (**Schéma 114a**).^{159c-d} Ces complexes ont été synthétisés de différentes manières, habituellement à partir d'un tétracarboxylate de rhodium(II) chauffé en présence du ligand DPTI. Le produit majoritaire isolé dépend principalement du tétracarboxylate de départ utilisé ainsi que des conditions réactionnelles. Dû à l'encombrement important de ce ligand, il a été noté par les auteurs que le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})(\text{DPTI})_3$ est en fait plus facile à synthétiser et plus robuste que son analogue homoleptique $\text{Rh}_2(\text{DPTI})_4$, le dernier ligand acétate se faisant déplacer beaucoup plus lentement que les autres. De plus, $\text{Rh}_2(\text{OAc})(\text{DPTI})_3$ s'est avéré être optimal lors de la réaction de cyclopropénation développée utilisant le composé diazoïque éthyldiazoacétate (EDA), offrant d'excellents excès énantiomères (92-95%, **b**).

Schéma 114. Synthèse et applications en catalyse asymétrique des complexes hétéroleptiques chiraux de type carboxylate-imidazolinone^{159c-d}

(a) Structure générale



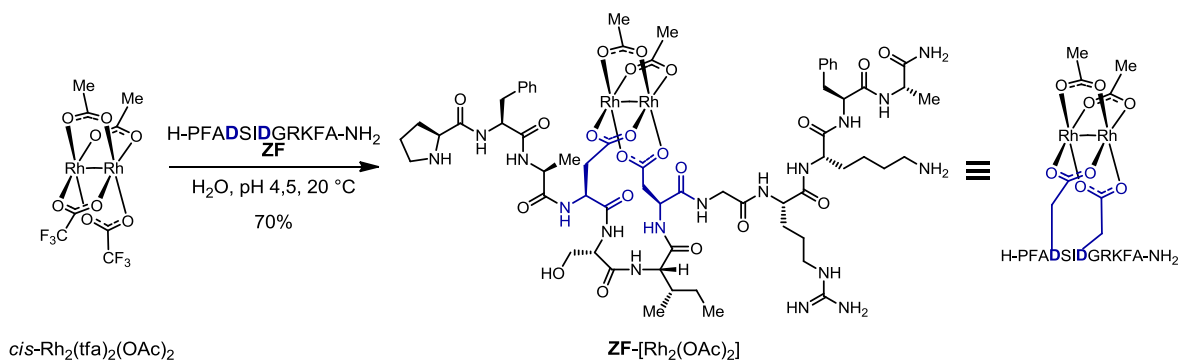
(b) Utilisation en catalyse asymétrique



5.1.3 Complexes hétéroleptiques chiraux de type tétracarboxylate utilisant des ligands peptidiques bidentates

Depuis très récemment, le groupe du professeur Ball se spécialise dans la synthèse et l'utilisation de tétracarboxylates de rhodium(II) utilisant des ligands peptidiques bidentates.^{110l,189} En se servant des acides carboxyliques situés sur les chaînes latérales d'acides aminés tels que l'acide aspartique (D) ou l'acide glutamique (E) situés à des endroits stratégiques de la séquence, il est possible de former efficacement ce type de complexe par réaction du peptide en milieu aqueux avec le complexe *cis*-Rh₂(tfa)₂(OAc)₂. Dans ce cas, les ligands trifluoroacétates (tfa) sont plus labiles et sont substitués plus rapidement que les acétates du substrat. Afin de permettre une liaison bidentate du peptide sur le dimère de rhodium(II), les acides aminés D ou E utilisés dans la séquence sont habituellement placés en positions *i,i+3* ou *i,i+4* (hélice α). Un exemple de ce type d'approche pour la synthèse du premier métallopeptide de cette famille, **ZF**-[Rh₂(OAc)₂], est illustré au **Schéma 115**.^{189a} Ce type de complexe hétéroleptique a été utilisé afin de contrôler la structure secondaire des peptides,^{189a-b} ou d'effectuer des modifications régiospécifiques dans leur structure via des réactions métal-carbène.^{189c-g}

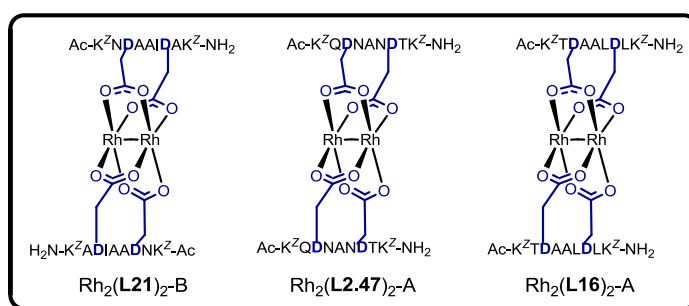
Schéma 115. Synthèse du métallopeptide de rhodium(II) **ZF**-[Rh₂(OAc)₂]^{189a}



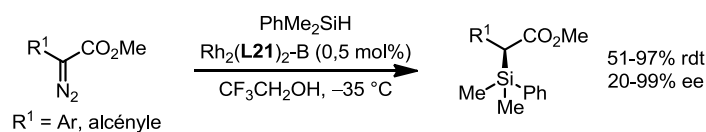
Bien que ces complexes hétéroleptiques aient aussi été évalués en catalyse asymétrique en utilisant des composés diazoïques de type donneur-accepteur, ce sont plutôt leurs analogues homoleptiques, préparés à partir de Rh₂(tfa)₄, qui ont été jugés optimaux en termes d'énantioinduction (**Schéma 116**). Par exemple, le complexe Rh₂(**L21**)₂-B catalyse

une réaction d'insertion Si-H énantiosélective de façon très efficace avec ces composés diazoïques **(a)**,^{110l} tandis que les catalyseurs $\text{Rh}_2(\text{L2.47})_2\text{-A}$ et $\text{Rh}_2(\text{L16})_2\text{-A}$ permettent respectivement d'obtenir sous leur forme énanti enrichie chacun des énantiomères du produit dans des réactions de cyclopropanation d'alcènes **(b)**.^{189h} Bien que la synthèse de ces complexes paraît plus fastidieuse que celle des tétracarboxylates chiraux classiques (voir **Figure 26**, section 4.1), la prééminence de la synthèse peptidique automatisée permet tout de même l'évaluation rapide d'une grande quantité de catalyseurs pour l'optimisation de nouvelles réactions énantiosélectives. De plus, il est à noter que cette stratégie a également été adaptée avec des métallopeptides ancrés sur phase solide, permettant un recyclage du catalyseur chiral utilisé.^{189h}

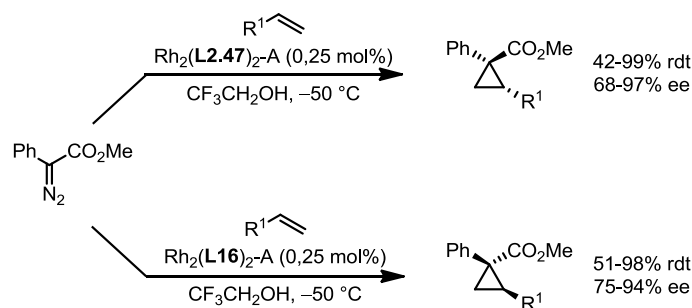
Schéma 116. Utilisation de métallopeptides de rhodium(II) en catalyse asymétrique^{110l,189h}



(a) Insertion Si-H énantiosélective



(b) Cyclopropanation énantiosélective



5.2 Développement d'une méthode générale pour la synthèse et l'isolement de catalyseurs de Rh(II) chiraux hétéroleptiques

Bien que les méthodes de la littérature énumérées à la section 5.1 permettent d'accéder à différents types de catalyseurs de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques, le spectre des transformations énantiosélectives efficaces utilisant ces complexes demeure très limité. En effet, tel que discuté plus tôt, la plupart des méthodes énantiosélectives existantes utilisent plutôt des tétracarboxylates de rhodium chiraux portant des ligands de type *N*-arylsulfonylprolinates, *N*-phtaloylaminocarboxylates, ou *N*-1,8-naphtaloylamino-carboxylates, qui ont prouvé leur efficacité d'énantioinduction à maintes reprises (voir **Figure 26**, section 4.1). Cependant, la modification structurelle de ces complexes homoleptiques demeure significativement limitée (*R* et *X* modifiables seulement), ne laissant que très peu de flexibilité pour le design futur de catalyseurs plus efficaces. En effet, aucune méthode n'existe pour la synthèse de tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques utilisant ces ligands, ou pour la synthèse de catalyseurs possédant deux types de ligands chiraux différents. Tel qu'il sera discuté à la section 5.2.1, le problème réside dans la purification et l'isolement de tels analogues, dû au mélange statistique d'isomères habituellement obtenu. Afin de multiplier les possibilités de design de nouveaux tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux plus efficaces dans les réactions énantiosélectives procédant via un intermédiaire métal-carbène, une étude détaillée menant à l'isolement de tels complexes est désirable.

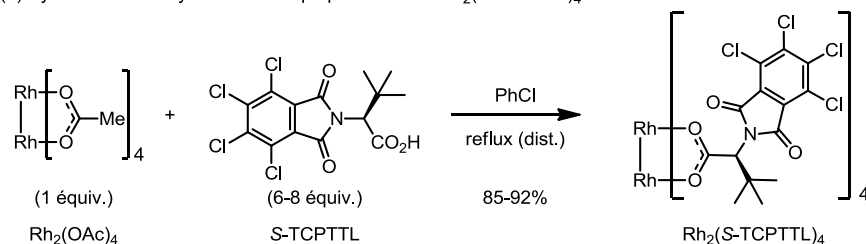
Suite à la détermination des facteurs régissant la polarité des tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux de type *N*-phtaloylaminocarboxylates (section 5.2.1), nous avons procédé à l'élaboration d'une méthode générale se basant sur le choix rationnel des deux ligands chiraux employés selon leur polarité relative (section 5.2.2). Nous avons ensuite démontré que le rendement d'un catalyseur hétéroleptique désiré pouvait être augmenté de manière significative par l'utilisation d'une séquence réactionnelle itérative (section 5.2.3).

5.2.1 Détermination des facteurs régissant la polarité des tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux

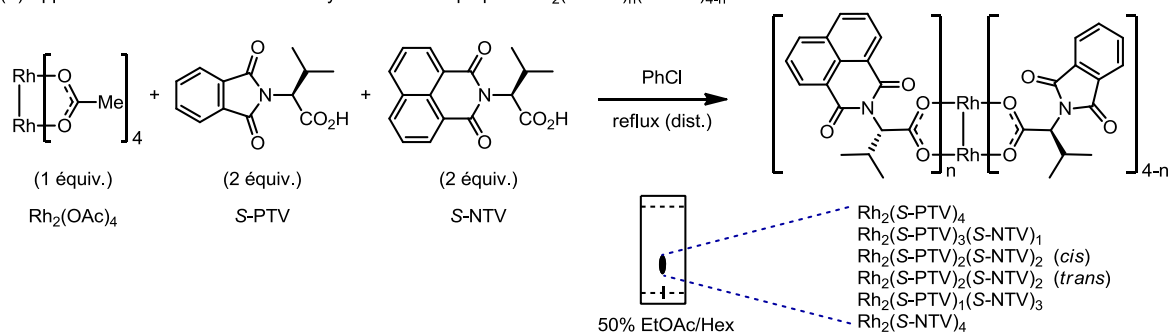
Lors du développement et de l'étude mécanistique de différentes réactions de cyclopropanation énantiosélectives utilisant des composés diazoïques di-accepteurs (**chapitres 2, 3 et 4**), nous avons eu à synthétiser un nombre important de catalyseurs homoleptiques chiraux portant des ligands de type *N*-phtaloylaminocarboxylates. La méthode la plus courante pour la synthèse de ces complexes a été développée par Callot,¹⁹⁰ et consiste à substituer les ligands acétates du complexe de départ $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ par des carboxylates chiraux (**Schéma 117a**). Pour ce faire, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ est chauffé à reflux du PhCl en présence d'un excès de l'acide carboxylique chiral à installer. Afin de déplacer l'équilibre de substitution des ligands, l'acide acétique formé est habituellement retiré du mélange durant la réaction, soit par distillation du solvant PhCl (entraînant AcOH) ou par l'utilisation d'un soxhlet contenant une base inorganique telle que Na_2CO_3 , servant à trapper AcOH par déprotonation et formation de $\text{NaHCO}_3/\text{NaOAc}$ insolubles. Lorsque deux ligands chiraux différents sont ajoutés simultanément dans le but d'effectuer la synthèse d'analogues hétéroleptiques, un mélange statistique de six complexes différents est alors formé, possédant tous des propriétés chromatographiques similaires (**b**). De ce fait, il est pratiquement impossible d'isoler chacun des produits formés, rendant cette approche totalement inefficace.

Schéma 117. Méthode de synthèse des catalyseurs homoleptiques chiraux (a)¹⁹⁰ et tentative d'application pour la formation d'analogues hétéroleptiques (b)

(a) Synthèse de catalyseurs homoleptiques chiraux: $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$

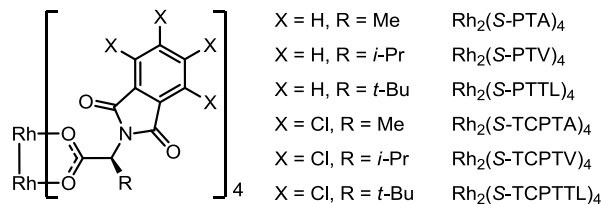


(b) Application de la méthode aux catalyseurs hétéroleptiques: $\text{Rh}_2(\text{S-PTV})_n(\text{S-NTV})_{4-n}$



Cependant, le concept consistant à effectuer la synthèse divergente de six complexes différents en une seule étape synthétique reste très attrayant, permettant potentiellement d'accélérer le criblage de catalyseurs lors de l'optimisation d'une transformation énantiosélective. Nous avons alors pensé qu'il serait désirable de permettre la séparation de ces six produits formés via une meilleure compréhension de leurs propriétés chromatographiques. Les facteurs de rétention (R_f) de différents complexes homoleptiques ont alors été mesurés par chromatographie sur couche mince (CCM), en utilisant soit 25% ou 50% EtOAc/Hexane comme éluant et en modifiant la nature de la chaîne latérale R et du substituant aromatique X (**Tableau 20**). Tel qu'il est possible de le constater, la nature de X et de R semble avoir une influence considérable sur la polarité de ces complexes; en effet, les catalyseurs chlorés portant une chaîne latérale encombrée sont les moins polaires de tous. De manière générale, la nature de X semble être le facteur dominant responsable de cette différence de R_f observée et la présence de petits groupements R rend le complexe plus polaire.

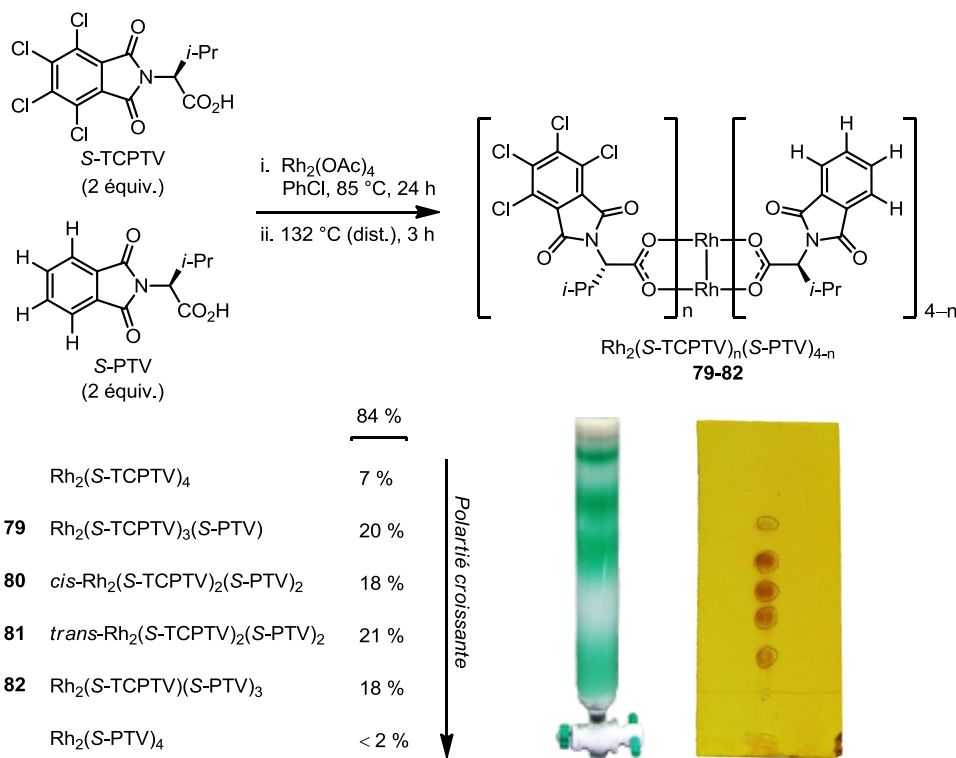
Tableau 20. Influence de R et de X sur la polarité des catalyseurs hétéroleptiques de type *N*-phtaloylaminocarboxylates



Entrée	Catalyseur	R	X	R _f 25 ^a	R _f 50 ^b
1	Rh ₂ (<i>S</i> -PTA) ₄	Me	H	0,00	0,15
2	Rh ₂ (<i>S</i> -PTV) ₄	<i>i</i> -Pr	H	0,02	0,35
3	Rh ₂ (<i>S</i> -PTTL) ₄	<i>t</i> -Bu	H	0,05	0,46
4	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTA) ₄	Me	Cl	0,16	0,80
5	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTV) ₄	<i>i</i> -Pr	Cl	0,61	0,89
6	Rh ₂ (<i>S</i> -TCPTTL) ₄	<i>t</i> -Bu	Cl	0,69	0,92

^aR_f mesuré par CCM (SiO₂) en utilisant 25% EtOAc/Hexane comme éluant. ^bR_f mesuré par CCM (SiO₂) en utilisant 50% EtOAc/Hexane comme éluant.

Nous avons alors rationalisé qu'une telle différence de polarité entre les catalyseurs chlorés et non-chlorés pourrait permettre l'isolement des complexes hétéroleptiques parents, puisque le nombre de ligands chlorés varie alors d'un produit à l'autre dans le mélange formé. Afin de vérifier notre hypothèse, de façon analogue au **Schéma 117b**, nous avons traité Rh₂(OAc)₄ avec deux équivalents du ligand chloré *S*-TCPTV (X=Cl, R=*i*-Pr) et deux équivalents du ligand non-chloré *S*-PTV (X=H, R=*i*-Pr), dans des conditions similaires à celles développées pour la synthèse des analogues homoleptiques (**Schéma 118**). Un mélange de cinq complexes séparables par simple chromatographie flash a été obtenu dans un rendement global de 84%. Tel que prévu, il a été observé que plus le complexe possède un ratio *S*-PTV:*S*-TCPTV élevé, plus il est polaire dans ces conditions chromatographiques. De façon intéressante, la séparation des isomères *cis* et *trans* du composé Rh₂(*S*-TCPTV)₂(*S*-PTV)₂ a été possible dans ce cas, malgré le fait qu'ils possèdent tous deux le même ratio de ligands *S*-PTV:*S*-TCPTV (**80** et **81**).

Schéma 118. Synthèse et chromatographie des complexes $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{S-PTV})_{4-n}$ 

5.2.2 Étendue des catalyseurs hétéroleptiques synthétisés par la méthode

En utilisant cette méthode basée sur l'unité tétrachlorophtaloyle (TCPT) en tant que groupement contrôlant la polarité des complexes hétéroleptiques, nous avons ensuite exploré l'étendue des complexes pouvant être formés et isolés en utilisant différentes combinaisons de ligands chiraux (**Tableau 21**). Les deux énantiomères du ligand PTV peuvent être employés en tant que partenaires non-chlorés, remplacés par le ligand plus commun *S*-PTTL ou par sa version achirale PTAiB (entrées 1-5). De façon importante, l'isolement des différents produits hétéroleptiques formés a également été possible avec deux acides non-chlorés, la différence en polarité n'étant alors contrôlée que par les chaînes latérales R distinctes des acides aminés employés (entrée 6). Il est à noter que dans ce cas, la séparation était beaucoup plus difficile, soulignant que la nature de X est bien le facteur dominant déterminant la polarité relative des complexes. L'unité phthalimide a pu être remplacée par un succinimide, un 1,8-naphtalimide, ou par le ligand achiral 2-

naphthylacétate, en bons rendements et avec une séparation efficace des produits (entrées 7-9). De façon intéressante, l'unité tétrabromophthalimide (TBPT), possédant une polarité similaire au groupement TCPT, peut également être employée en tant que partenaire halogéné en combinaison avec *S*-PTV (entrée 10). La qualité de la séparation chromatographique effectuée pour chaque entrée, étant représentative de la différence de polarité entre les deux ligands employés, est illustrée par la différence entre les rendements totaux avant et après la chromatographie. Cette différence représente en fait la somme des fractions mixtes après une seule chromatographie.

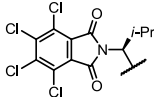
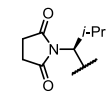
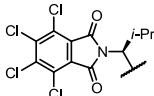
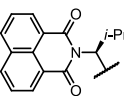
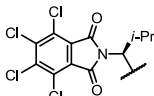
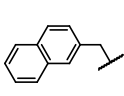
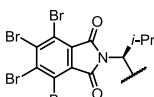
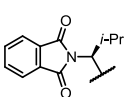
Tableau 21. Étendue des tétracarboxylates hétéroleptiques chiraux synthétisés

(2 équiv.) (2 équiv.)

A **B**

79-115
Rh₂(**A**)_n(**B**)_{4-n}

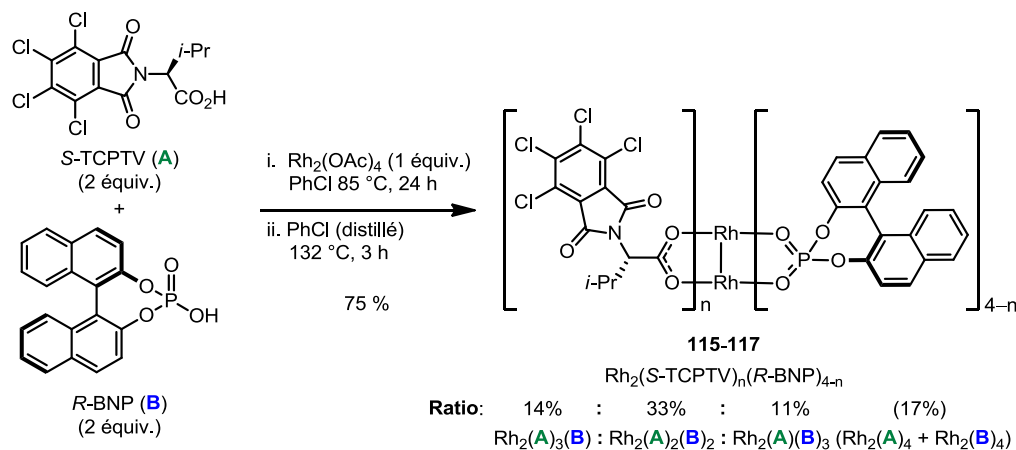
Entrée	R ¹	R ²	Produits	Ratio ^a	Rendement total (%) ^b
1 ^c			79-82	20:39:18 (7)	84 (85)
2			83-85	21:24:23 (21)	87 (92)
3 ^c			86-89	19:24:19 (10)	72 (74)
4 ^c			90-93	22:37:12 (5)	76 (79)
5 ^c			94-97	19:40:23 (5)	85 (87)
6			98-100	18:29:23 (12)	82 (97)

7 ^c			101-103	24:25:<2 (9)	58 (65)
8 ^c			104-107	19:29:22 (7)	77 (81)
9			108-110	15:26:18 (13)	72 (91)
10 ^c			111-114	21:30:20 (9)	80 (89)

^aRendements isolés des produits hétéroleptiques rapportés comme suit: Rh₂(**A**)₃(**B**): Rh₂(**A**)₂(**B**)₂:Rh₂(**A**)(**B**)₃ (rendement de la somme des produits homoleptiques entre parenthèses). ^bSomme des rendements isolés après une chromatographie flash (rendement total avant purification entre parenthèses). ^cLes isomères *cis* et *trans* de Rh₂(**A**)₂(**B**)₂ ont été séparés.

Par analogie avec la synthèse de tétraphosphates de rhodium(II) chiraux,¹⁹¹ cette méthode est également applicable avec l'acide phosphorique *R*-BNP en combinaison avec le ligand chloré *S*-TCPTV, résultant en un mélange séparable des produits hétéroleptiques correspondants de type carboxylate-phosphate (**Schéma 119**). Ce type de catalyseur devrait logiquement offrir une réactivité intermédiaire entre les tétracarboxylates et les tétraphosphates de rhodium(II) déjà connus dans la littérature. Intéressés par ce concept de réactivité intermédiaire et étant conscients de la prééminence des catalyseurs de type tétracarboxamidates dans la littérature, nous avons également tenté d'utiliser des ligands amides en combinaison avec des acides carboxyliques afin de former les complexes hétéroleptiques correspondants de type carboxylate-amidate. Malheureusement, les faibles rendements obtenus dans ces réactions ainsi que la difficulté de la séparation chromatographique nous ont découragé à poursuivre dans cette voie.

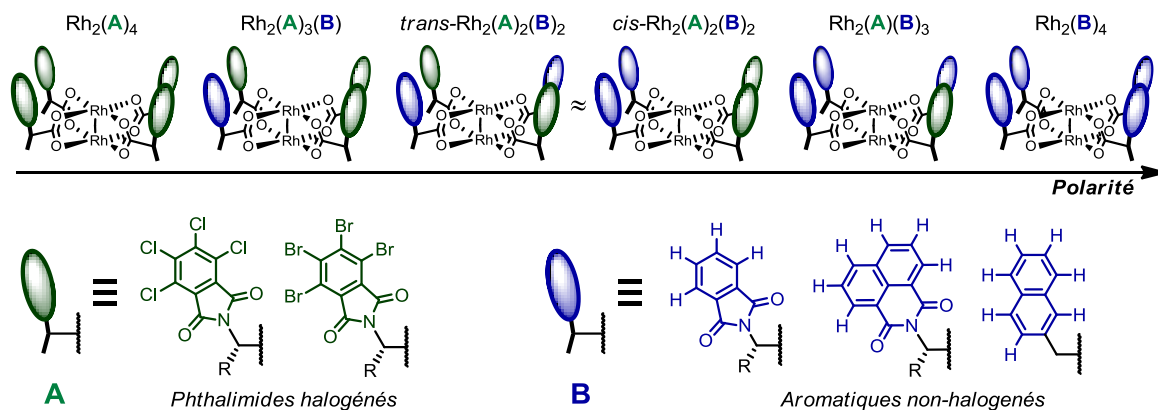
Schéma 119. Synthèse des complexes hétéroleptiques carboxylate-phosphate $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{R-BNP})_{4-n}$



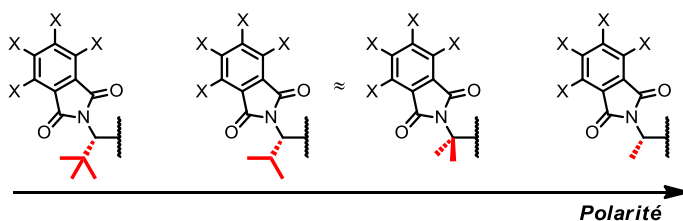
Suite à la synthèse de tous ces complexes hétéroleptiques, notre compréhension acquise du comportement chromatographique des tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux nous a permis d'établir une série de règles servant à prédire le succès d'une séparation chromatographique pour une série donnée de complexes hétéroleptiques $\text{Rh}_2(\text{A})_n(\text{B})_{4-n}$ (**Schéma 120**). En suivant ces règles, il est possible de savoir si un complexe hétéroleptique imaginaire désiré pourra être isolé du mélange de façon efficace. De cette façon, il est plus facile de modéliser les ligands chiraux à choisir afin que les complexes hétéroleptiques à étudier soient accessibles par cette méthode. D'abord, X devra être de nature différente dans les deux ligands chiraux utilisés, où **A** devra comporter un phtalimide halogéné, et **B** devra être une unité aromatique non-halogénée (**a**). Ceci est dû au fait que plus un catalyseur hétéroleptique comportera de phtalimides halogénés (**A**), moins il sera polaire. De plus, une différence importante dans la taille du groupement R des ligands **A** et **B** utilisés favorisera une séparation chromatographique efficace (**b**). En combinant ces règles, le cas idéal assurant le succès d'une séparation serait d'utiliser un ligand **A** comportant un phtalimide halogéné et un groupement R encombré (e.g. *S*-TCPTTL, X=Cl, R=*t*-Bu), et un ligand **B** comportant un aromatique non-halogéné et un petit groupement R (e.g. *S*-PTA, X=H, R=Me).

Schéma 120. Règles générales gérant la polarité des tétracarboxylates de rhodium(II): prédiction du succès de la séparation des complexes hétéroleptiques obtenus

(a) Polarité relative des complexes hétéroleptiques en fonction de X



(b) Polarité relative des complexes hétéroleptiques en fonction de R

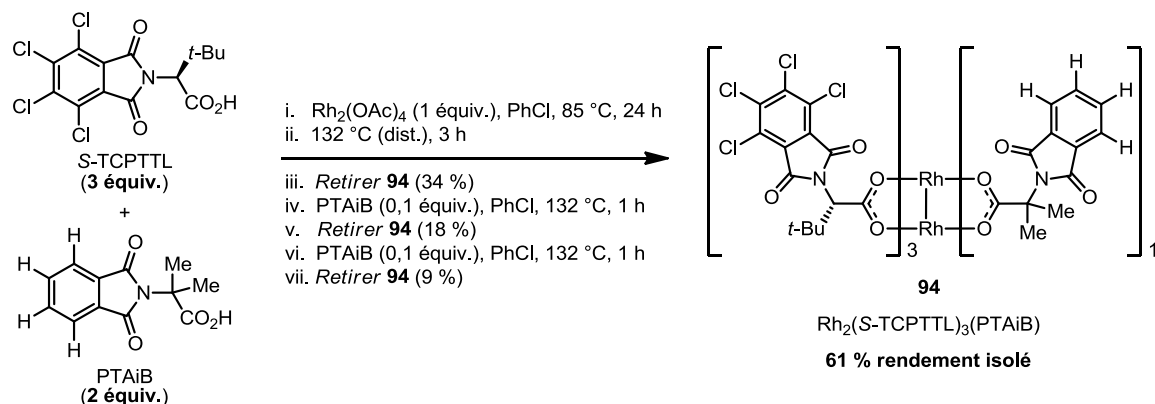


5.2.3 Augmentation du rendement d'un catalyseur hétéroleptique donné via une séquence réactionnelle itérative

Malgré que cette réaction est à l'équilibre et que les conditions réactionnelles suggèrent que nous sommes sous contrôle thermodynamique, le mélange de produits obtenus est presque parfaitement statistique, dû à une faible différence de stabilité entre chacun des produits hétéroleptiques formés. En effet, dans tous les cas présentés au **Tableau 21** ainsi que dans le **Schéma 119**, les complexes hétéroleptiques de types $Rh_2(A)_2(B)_2$ sont majeurs dans le mélange statistique obtenu, dû au ratio stoechiométrique initial des ligands **A** et **B** choisi (2:2). Cet aspect de la méthode possède un avantage et un désavantage. Puisque chaque complexe hétéroleptique est habituellement obtenu en quantité substantielle, la méthode peut alors être qualifiée de divergente, et il est possible de

rapidement tester chacun de ces catalyseurs dans une réaction énantiosélective quelconque à optimiser. Cependant, si un seul des complexes hétéroleptiques du mélange est désiré, son rendement individuel sera plutôt faible, rendant tout le processus peu efficace. Afin de pallier à ce problème, nous avons pu démontrer qu'en ajustant la stoechiométrie initiale des ligands et en utilisant une séquence réactionnelle itérative, il est possible d'augmenter le rendement d'un complexe hétéroleptique voulu de façon substantielle (**Schéma 121**). Par exemple, le complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$ (**94**), pour lequel le rendement obtenu par la méthode standard est de 19% (**Tableau 21**, entrée 5), peut de cette façon être isolé dans un rendement de 61%. En ajustant d'abord la stoechiométrie des ligands *S*-TCPTTL:PTAiB à 3:2, le rendement isolé de **94** passe de 19% à 34%. En retirant **94** du mélange par chromatographie et en re-soumettant les autres complexes dans les conditions réactionnelles en présence d'une quantité catalytique de PTAiB pendant 1h, une équilibration statistique du mélange a lieu et 18% de **94** est reformé et peut être isolé. En répétant ce processus pour une troisième itération, 9% supplémentaire du complexe **94** peut être obtenu. En combinant les trois fractions de **94** obtenues, on arrive à un rendement global de 61%, basé sur la quantité de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ de départ utilisé. Il est raisonnable d'assumer que cette même procédure pourrait être appliquée à la plupart des complexes hétéroleptiques synthétisés. Dans notre cas, le choix du catalyseur **94** vient de ses propriétés particulières en tant que catalyseur, qui seront discutées en plus de détails à la section 5.3.2.

Schéma 121. Augmentation du rendement du catalyseur hétéroleptique $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$ (**94**) via une séquence réactionnelle itérative



5.3 Évaluation des catalyseurs de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques synthétisés en cyclopropanation stéréosélective

Avec tous ces complexes hétéroleptiques en mains, nous avons entrepris d'évaluer le potentiel de telles structures en tant que catalyseurs chiraux. D'abord, connaissant déjà les comportements significativement différents des catalyseurs homoleptiques $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ dans notre réaction de cyclopropanation utilisant le composé diazoïque **3** (voir section 4.2.1), nous étions intrigués d'évaluer la stéréoinduction des hybrides correspondants de formule générale $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_n(\text{S-PTTL})_{4-n}$ dans ce système (**Tableau 22**). De façon intéressante, on constate d'une manière générale que ces complexes hétéroleptiques offrent un niveau de stéréoinduction intermédiaire entre les deux catalyseurs homoleptiques correspondants. En effet, le ratio diastéréomérique observé ainsi que l'excès énantiomère du produit majeur *cis* augmente en fonction du nombre de ligands chlorés sur le complexe.

Tableau 22. Évaluation des catalyseurs hétéroleptiques de formule générale $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_n(\text{S-PTTL})_{4-n}$

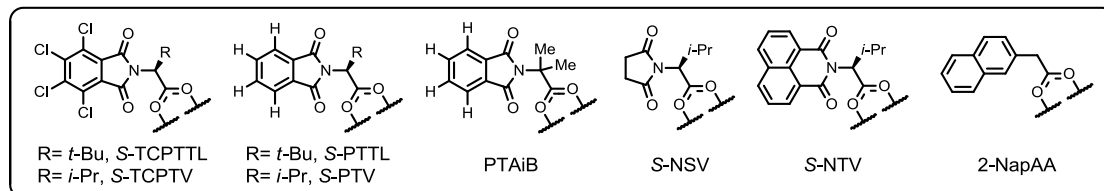
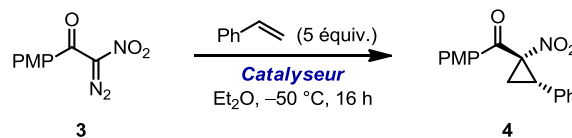
Entrée	Catalyseur	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^a	ee (<i>cis</i> , %) ^b	ee (<i>trans</i> , %) ^b
1	$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$	98:2	92,9	1,6
2	$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{S-PTTL})$ (86)	93:7	94,1	2,0
3	$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_2(\text{S-PTTL})_2$ -A (87)	72:28	82,5	3,4
4	$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_2(\text{S-PTTL})_2$ -B (88)	72:28	81,8	3,2
5	$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})(\text{S-PTTL})_3$ (89)	49:51	58,6	25,3
6	$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$	33:67	2,1	74,2

^aDéterminé par RMN ^1H du brut réactionnel. ^bDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement.

Nous avons alors envisagé que le fait d'évaluer une grande quantité de catalyseurs hétéroleptiques de cette façon pourrait nous permettre d'acquérir plus d'information quant au fonctionnement des tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux (section 5.3.1). En effet, nous avons eu jusqu'à maintenant la possibilité d'évaluer la rigidité de catalyseurs possédant soit zéro ou quatre liaisons halogènes rigidifiantes dans leur structure (voir section 4.2). Cette méthode développée permet maintenant de modifier la structure des ligands de manière indépendante, et d'étudier davantage cet effet rigidifiant en contrôlant le nombre de liaisons halogènes possibles dans le catalyseur. De plus, le criblage d'une quantité importante de ces complexes a permis d'identifier trois catalyseurs capables d'une meilleure énanti induction que le catalyseur optimal $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, démontrant que cette approche peut servir à la découverte rapide de catalyseurs plus efficaces pour une réaction donnée, dû à un contrôle et une diversité structurelle accrue (section 5.3.2).

En se servant de la cyclopropanation utilisant le composé diazoïque **3** comme réaction modèle (**chapitre 2**), la plupart des catalyseurs hétéroleptiques présentés au **Tableau 21** ont donc été évalués pour leur stéréo induction. Ces résultats sont présentés en vrac au **Tableau 23**. Certaines données de ce tableau ont été sélectionnées et seront discutées dans les prochaines sous-sections, afin de démontrer l'applicabilité de la méthode développée, soit pour l'étude de l'effet rigidifiant des liaisons halogènes (section 5.3.1), soit pour l'identification de nouveaux catalyseurs plus efficaces (section 5.3.2)

Tableau 23. Évaluation des catalyseurs hétérooptiques synthétisés en cyclopropanation stéréosélective utilisant le composé diazoïque **3**



Entrée	Catalyseur	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^b	ee (<i>cis</i> , %) ^c	ee (<i>trans</i> , %) ^c
1	Rh ₂ (S-TCPTV) ₃ (S-PTV) (79)	71	94:6	91,2	4,4
2	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (S-PTV) ₂ -A (80)	70	85:15	82,7	11,1
3	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (S-PTV) ₂ -B (81)	60	80:20	76,2	6,1
4	Rh ₂ (S-TCPTV)(S-PTV) ₃ (82)	61	72:28	44,2	32,7
5	Rh ₂ (S-TCPTV) ₃ (R-PTV) (83)	71	83:17	80,0	42,9
6	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (R-PTV) ₂ (84)	70	86:14	56,0	7,6
7	Rh ₂ (S-TCPTV)(R-PTV) ₃ (85)	45	85:15	42,2	4,7
8	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₃ (S-PTTL) (86)	81	93:7	94,1	2,0
9	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₂ (S-PTTL) ₂ -A (87)	73	72:28	82,5	3,4
10	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₂ (S-PTTL) ₂ -B (88)	67	72:28	81,8	3,2
11	Rh ₂ (S-TCPTTL)(S-PTTL) ₃ (89)	58	49:51	58,6	25,3
12	Rh ₂ (S-TCPTV) ₃ (PTAiB) (90)	76	93:7	95,0	42,1
13	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (PTAiB) ₂ -A (91)	66	85:15	82,8	0,5
14	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (PTAiB) ₂ -B (92)	68	76:24	76,7	15,3
15	Rh ₂ (S-TCPTV)(PTAiB) ₃ (93)	75	73:27	44,2	19,8
16	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₃ (PTAiB) (94)	84	92:8	96,4	32,3
17	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₂ (PTAiB) ₂ -A (95)	87	83:17	78,0	2,0
18	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₂ (PTAiB) ₂ -B (96)	69	68:32	78,1	2,6
19	Rh ₂ (S-TCPTTL)(PTAiB) ₃ (97)	67	69:31	57,0	20,1
20	Rh ₂ (S-TCPTV) ₃ (S-NSV) (101)	82	93:7	89,5	n.d.
21	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (S-NSV) ₂ -A (102)	83	83:17	73,7	n.d.
22	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (S-NSV) ₂ -B (103)	78	86:14	76,6	n.d.
23	Rh ₂ (S-TCPTV) ₃ (S-NTV) (104)	69	88:12	85,3	46,4
24	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (S-NTV) ₂ -A (105)	75	84:16	77,4	16,6
25	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (S-NTV) ₂ -B (106)	53	74:26	59,8	39,9
26	Rh ₂ (S-TCPTV)(S-NTV) ₃ (107)	67	78:22	20,5	3,8
27	Rh ₂ (S-TCPTV) ₃ (2-NapAA) (108)	72	88:12	- 4,3	7,9
28	Rh ₂ (S-TCPTV) ₂ (2-NapAA) ₂ (109)	66	84:16	- 3,3	2,3
29	Rh ₂ (S-TCPTV)(2-NapAA) ₃ (110)	73	85:15	8,3	- 8,2

^aRendement isolé. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement.

5.3.1 Utilisation de catalyseurs hétéroleptiques pour l'investigation de l'effet rigidifiant des liaisons halogènes

En effectuant le criblage des catalyseurs hétéroleptiques synthétisés par notre méthode, nous avons rapidement identifié les complexes de type $Rh_2(\mathbf{A})_3(\mathbf{B})$, i.e. possédant trois ligands chlorés, comme une classe de candidats intéressants en vue de l'investigation de l'effet rigidifiant des liaisons halogènes intramoléculaires présentes dans les dimères de rhodium(II) chiraux de type *N*-tétrachlorophthaloylaminocarboxylates. Les résultats correspondants à ce type de catalyseurs hétéroleptiques $Rh_2(\mathbf{A})_3(\mathbf{B})$, tirés du **Tableau 23**, sont rassemblés au **Tableau 24** pour plus de clarté. Ces données démontrent que l'unité tétrachlorophthaloyle du quatrième ligand **B** peut être remplacée par un phthalimide, un succinimide, ou un 1,8-naphtalimide, avec un niveau de stéréoinduction similaire à celui observé pour les catalyseurs homoleptiques correspondants $Rh_2(S\text{-TCPTV})_4$ ou $Rh_2(S\text{-TCPTTL})_4$ (entrées 3-9). À l'opposé, l'utilisation du ligand 2-naphtylacétate (2-NapAA) en tant que ligand **B** a mené au produit **4** sous forme presque racémique, avec une diastéréosélectivité similaire à celle observée avec $Rh_2(\text{OAc})_4$ (88:12, -4,3% ee, entrée 10). Apparemment, le fait que ce quatrième ligand soit chiral ou non a peu d'importance sur la stéréoinduction du catalyseur dans ce système (voir entrées 6-7). Cependant, on remarque qu'il est nécessaire que l'unité *N*-imido soit présente dans tous les ligands du complexe afin d'obtenir une bonne induction asymétrique dans cette réaction.

Tableau 24. Comparaison de la stéréosélectivité observée avec différents catalyseurs hétéroleptiques de formule générale $Rh_2(A)_3(B)$

3 $\xrightarrow[\text{Et}_2\text{O}, -50\text{ }^\circ\text{C}, 16\text{ h}]{\text{Ph-CH=CH}_2\text{ (5 equiv.)}, \text{Catalyseur}}$ 4
69-84%

R= *t*-Bu, S-TCPTTL
R= *i*-Pr, S-TCPTV
R= *t*-Bu, S-PTTL
R= *i*-Pr, S-PTV
PTAiB
S-NSV
S-NTV
2-NapAA

Entrée	Catalyseur	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^a	ee (<i>cis</i> , %) ^b
1	$Rh_2(S\text{-TCPTV})_4$	98:2	91,1
2	$Rh_2(S\text{-TCPTTL})_4$	98:2	92,9
3	$Rh_2(S\text{-TCPTV})_3(S\text{-PTV})$ (79)	94:6	91,2
4	$Rh_2(S\text{-TCPTV})_3(R\text{-PTV})$ (83)	83:17	80,0
5	$Rh_2(S\text{-TCPTTL})_3(S\text{-PTTL})$ (86)	93:7	94,1
6	$Rh_2(S\text{-TCPTV})_3(\text{PTAiB})$ (90)	93:7	95,0
7	$Rh_2(S\text{-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$ (94)	92:8	96,4
8	$Rh_2(S\text{-TCPTV})_3(S\text{-NSV})$ (101)	93:7	89,5
9	$Rh_2(S\text{-TCPTV})_3(S\text{-NTV})$ (104)	88:12	85,3
10	$Rh_2(S\text{-TCPTV})_3(2\text{-NapAA})$ (108)	88:12	-4,3

^aDéterminé par RMN ^1H du brut réactionnel. ^bDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement.

Étant conscients de la sensibilité de cette réaction envers la rigidité du catalyseur utilisé (voir section 4.2), nous avons émis l'hypothèse qu'une telle différence d'énantioinduction observée entre le catalyseur $Rh_2(S\text{-TCPTV})_3(2\text{-NapAA})$ (**108**) et les autres complexes de formule $Rh_2(A)_3(B)$ pourrait être due à un manque de liaisons halogène rigidifiantes dans ce complexe. En effet, bien que les complexes $Rh_2(A)_3(B)$ tels que **79** ou **86** possèdent autant de ligands chiraux chlorés que **108**, seulement deux liaisons halogènes intramoléculaires sont possibles dans le cas de **108** (Figure 40). Cette caractéristique de **108**, en plus de l'absence d'une chaîne latérale R encombrée (voir section 4.2.1),¹⁷⁷ devrait mener à un complexe plus flexible, ce qui pourrait être assez pour

provoquer un changement de conformation active du catalyseur, menant à une stéréoinduction globale médiocre. Ces résultats suggèrent donc que le catalyseur utilisé dans cette réaction doit posséder au moins trois liaisons halogène sur quatre afin de rigidifier sa conformation 'All-Up', nécessaire à l'obtention d'une haute énantiosélectivité.

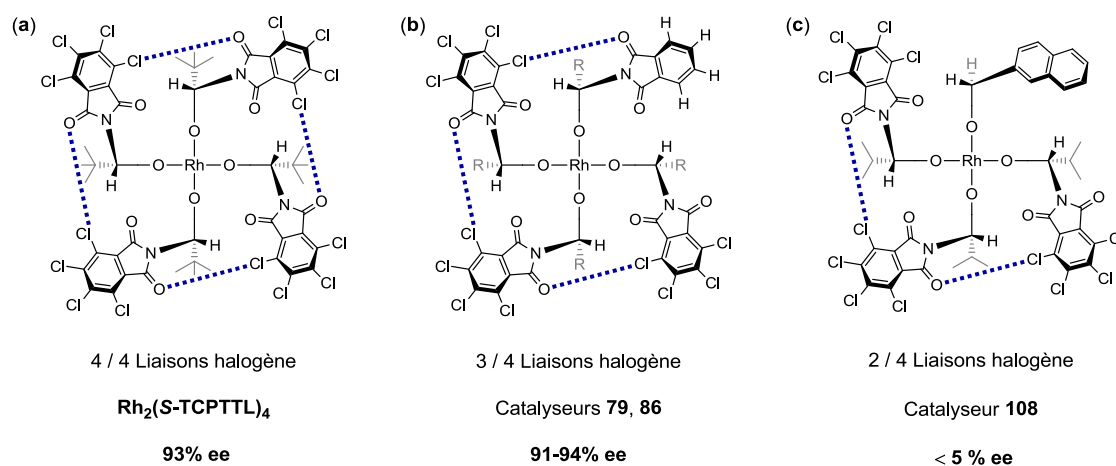


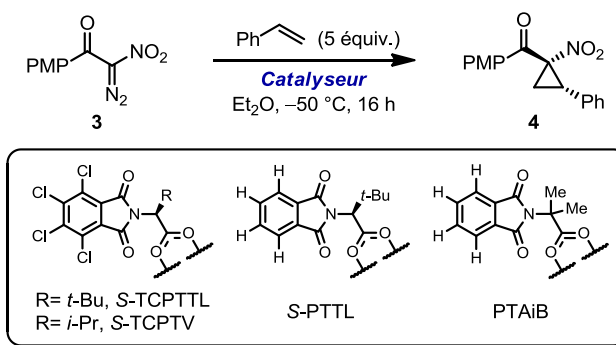
Figure 40. Représentations des liaisons halogènes attendues dans (a) Rh₂(S-TCPTTL)₄, (b) les catalyseurs hétéroleptiques **79** ou **86**, (c) le catalyseur hétéroleptique **108**

5.3.2 Amélioration de l'énantioinduction d'un catalyseur par l'utilisation d'analogues hétéroleptiques

L'accès aux analogues hétéroleptiques des catalyseurs de rhodium(II) chiraux multiplie le nombre de catalyseurs chiraux disponibles pour le développement de réactions énantiosélectives diverses. En testant chacun des complexes hétéroleptiques synthétisés dans la réaction de cyclopropanation utilisant le composé diazoïque **3**, il a été possible d'identifier quelques catalyseurs capables d'une énantioinduction supérieure à Rh₂(S-TCPTTL)₄, qui était considéré comme optimal jusqu'à maintenant dans cette réaction (**Tableau 25**). En effet, il semble que le fait de remplacer un des quatre ligands chlorés de Rh₂(S-TCPTV)₄ ou Rh₂(S-TCPTTL)₄ par le ligand achiral PTAiB a un effet bénéfique sur l'énantioinduction du complexe (entrées 3 et 4). Cet effet pourrait être le résultat d'un

changement de conformation du catalyseur dû à la présence d'un groupement *gem*-diméthyle au lieu du centre chiral portant la chaîne latérale de l'acide aminé du quatrième ligand. En effet, malgré que la présence de liaisons halogènes intramoléculaires rigidifie la conformation 'All-Up' du complexe, il est connu que la nature de la chaîne latérale de l'acide aminé employé a aussi une influence sur sa structure tridimensionnelle (voir section 4.2.1).¹⁷⁷

Tableau 25. Amélioration de l'énantioinduction d'un catalyseur homoleptique par l'utilisation d'analogues hétéroleptiques



Entrée	Catalyseur	r.d. (<i>cis:trans</i>) ^a	ee (<i>cis</i> , %) ^b
1	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₄	98:2	92,9
2	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₃ (S-PTTL) (86)	93:7	94,1
3	Rh ₂ (S-TCPTV) ₃ (PTAiB) (90)	93:7	95,0
4	Rh ₂ (S-TCPTTL) ₃ (PTAiB) (94)	92:8	96,4

^aDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^bDéterminé par chromatographie SFC sur phase stationnaire chirale après isolement.

Afin de clarifier la nature de cet effet, une structure rayon-X du complexe représentatif Rh₂(S-TCPTTL)₃(PTAiB) (**94**) a été résolue, révélant une conformation dans laquelle le ligand achiral PTAiB pointe dans la direction opposé du complexe, tourné d'environ 60-75° par rapport à la conformation 'All-Up' de son analogue homoleptique, Rh₂(S-TCPTTL)₄ (**Figure 41**). Malgré que cette structure ne permet que deux liaisons halogènes intramoléculaires possibles (entre les trois ligands chlorés), la présence d'une troisième interaction stabilisante potentiellement capable de réduire la flexibilité du

complexe, un pont hydrogène de type CH-O entre l'unité PTAiB et le α -CH du ligand *S*-TCPTTL adjacent, a été détectée.

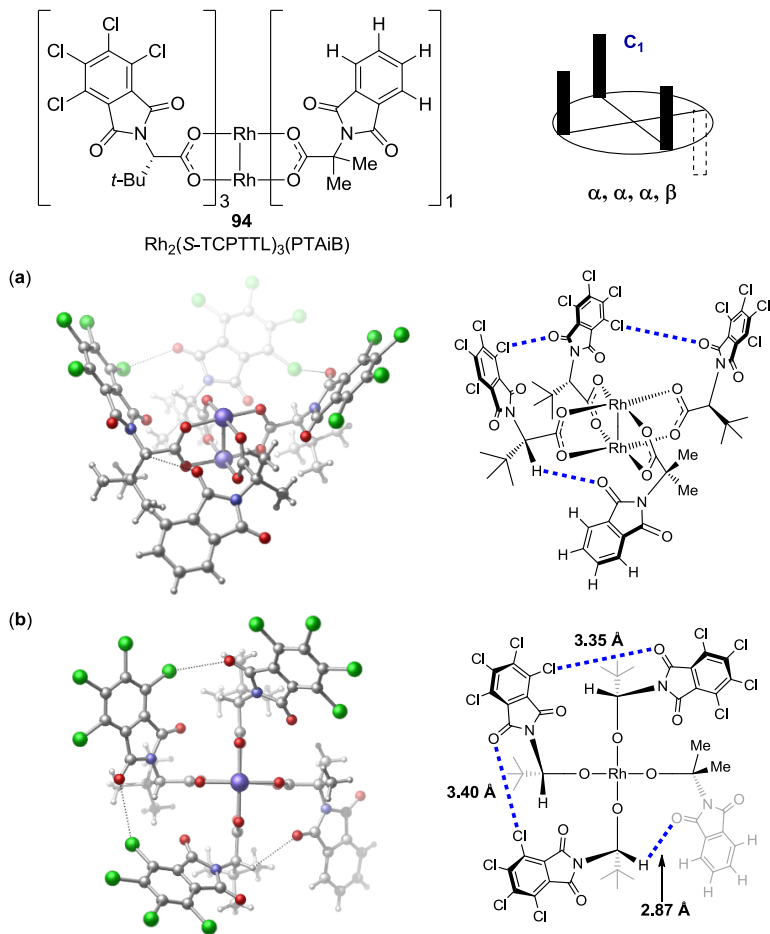


Figure 41. Structure rayon-X du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$. (a) Vue de côté. (b) Vue du dessus et distance des interactions non-covalentes. Les solvants axiaux (EtOH et H_2O) sont omis pour plus de clarté

Ce type d'interaction est relativement courant dans les peptides et les protéines, affectant leur structure secondaire et jouant un rôle important dans leur stabilisation et leurs fonctions.¹⁹² L'angle C-H-O ($120,9^\circ$) ainsi que la distance C-O (3,49 Å) observée dans la structure rayon-X correspondent bien à pont hydrogène de type CH-O.^{192a} Il est important de noter que ce type de contact stabilisant ne serait pas possible avec le complexe **108** discuté plus tôt, dans lequel PTAiB est remplacé par le 2-naphthylacétate. Malgré le fait

que la raison expliquant pourquoi cette conformation de type $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$ provoque une augmentation de l'énantioinduction du système demeure nébuleuse, ce résultat constitue en fait le premier exemple d'un complexe possédant ce type d'arrangement. Du même coup, il s'agit donc de la première réaction énantiosélective efficace utilisant ce type de complexe, ce qui est encore une fois inattendu puisque cette conformation $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$ a auparavant été prédite comme étant inefficace en termes d'énantioinduction, tout comme l'était la conformation 'All-Up' ($\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$, voir section 4.1.2).¹⁷

De manière concurrentielle à nos recherches, le groupe de Fox a également synthétisé un catalyseur de rhodium(II) chiral hétéroleptique, $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_3(\text{TPA})$, où un des ligands *S*-PTTL du complexe homoleptique correspondant $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_4$ est remplacé par un triphénylacétate (**Figure 42**).¹⁹³ La structure rayon-X de ce complexe résolue démontre une conformation où les trois ligands *S*-PTTL demeurent dans la même direction, et où l'unité triphénylacétate, étant symétrique et peu flexible, pointe vers l'extérieur.

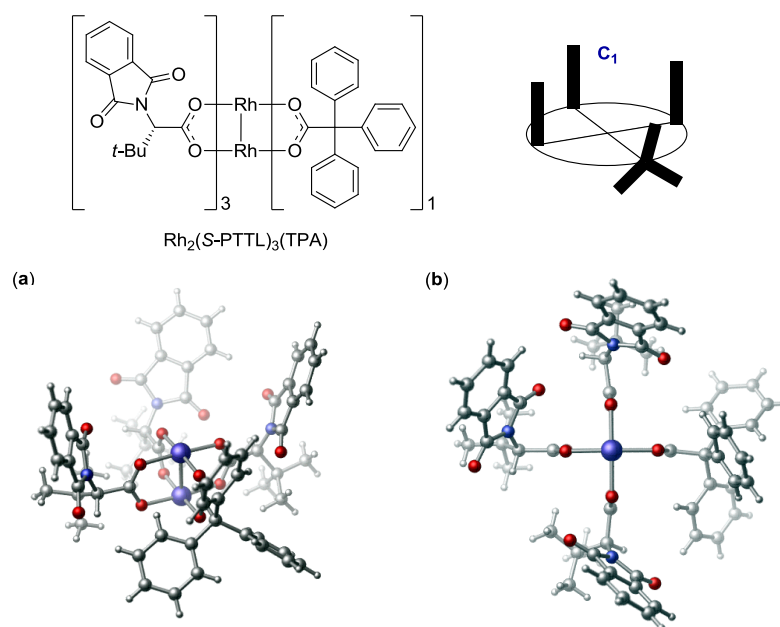
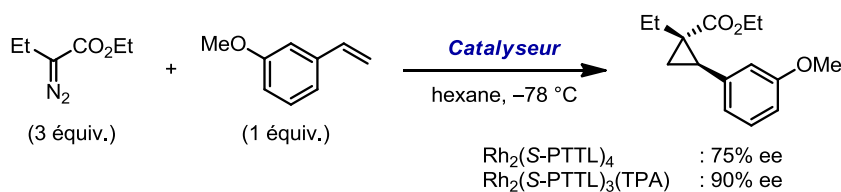


Figure 42. Structure rayon-X du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_3(\text{TPA})$ obtenue par Fox. (a) Vue de côté. (b) Vue du dessus et distance des interactions non-covalentes. Les solvants axiaux (EtOH) sont omis pour plus de clarté¹⁹³

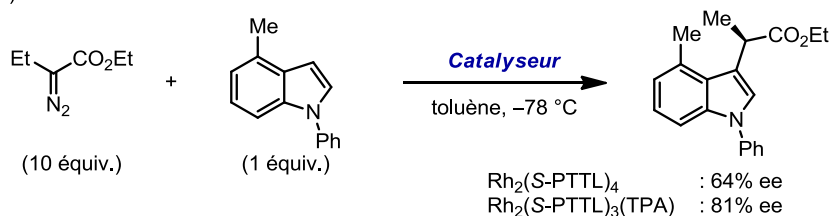
Tout comme dans notre cas, il a été démontré que l'utilisation de ce complexe hétéroleptique peut permettre d'augmenter l'énantioinduction du système (**Schéma 122**). Par exemple, ce catalyseur permet d'augmenter l'énantiosélectivité observée en cyclopropanation d'alcènes (**a**), ou dans une réaction de fonctionalisation C-H sur des indoles (**b**), en utilisant des composés diazoïques de type α -alkyl-diazoesters. Ces résultats obtenus par Fox démontrent bien l'utilité des complexes de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques en catalyse asymétrique, valorisant du même coup la raison d'être de notre méthode générale pour y accéder.

Schéma 122. Utilisations du catalyseur hétéroleptique $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_3(\text{TPA})$ pour l'amélioration de l'énantiosélectivité¹⁹³

(a) Cyclopropanation énantiosélective



(b) Fonctionalisation C-H énantiosélective d'indoles

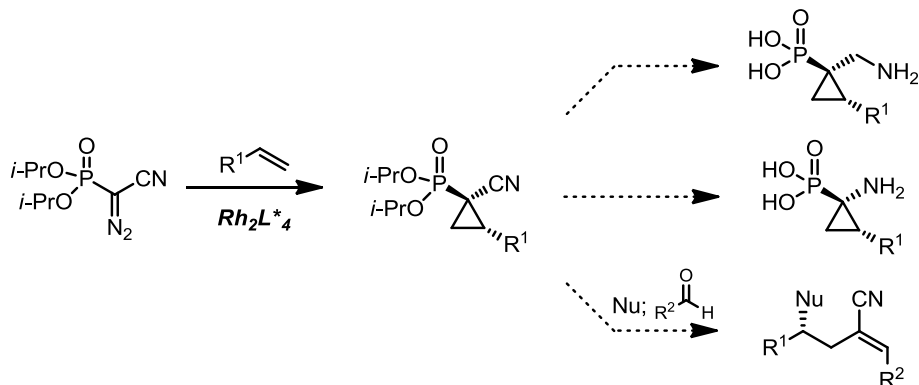


5.4 Conclusion

En somme, nous avons développé une méthode générale permettant d'accéder rapidement à un grand nombre de catalyseurs de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques. La clé de cette méthodologie réside dans une étude compréhensive effectuée sur le comportement chromatographique de ce type de complexe, ayant révélé la différence de polarité significative entre les complexes chlorés et non-chlorés. Suite à une meilleure compréhension du système, nous avons utilisé l'unité tétrachlorophtaloyle (TCPT) en tant que groupement contrôlant la polarité des complexes, permettant l'isolement de chacun des

produits formés durant la réaction (section 5.2). Les complexes hétéroleptiques obtenus ont été évalués en tant que catalyseurs dans la réaction de cyclopropanation énantiosélective utilisant le composé diazoïque **3**, permettant d'abord une investigation plus approfondie de l'effet rigidifiant des liaisons halogènes présentes dans ces structures, puis l'identification rapide de catalyseurs plus efficaces dans cette réaction (section 5.3). Cette approche contribue donc à élargir et à diversifier l'étendue des catalyseurs de rhodium(II) chiraux accessibles, permettant un design de catalyseur plus efficace et plus détaillé pour différentes transformations futures procédant via un intermédiaire métal-carbène.

Chapitre 6 Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -cyano-diazophosphonates par catalyse avec des complexes de Rh(II)

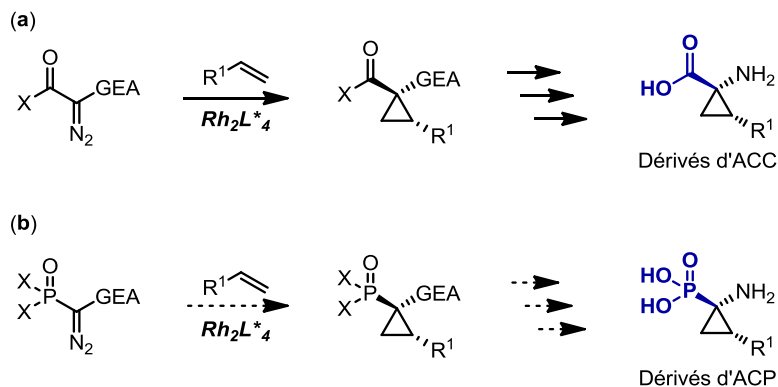


Référence principale:

Lindsay, V. N. G.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B. *Résultats non-publiés*.

Tel que discuté à la section 2.1, les dérivés chiraux d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACC) possèdent de nombreuses applications en chimie médicinale. Bien que leurs analogues phosphonates nommés acides 1-aminocyclopropanephosphoniques (ACP), dans lesquels l'acide carboxylique est remplacé par un acide phosphonique, ont généré un intérêt considérable dans la communauté scientifique,¹⁹⁴ aucune méthode de cyclopropanation catalytique asymétrique n'existe pour leur formation.¹⁹⁵ Ayant déjà développé une méthode de synthèse catalytique asymétrique des dérivés d'ACC via la formation de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs énantioenrichis (voir **chapitre 2, Schéma 123a**), nous avons envisagé qu'il serait possible d'accéder aux dérivés d'ACP via une stratégie similaire (**b**). Lors d'une telle réaction de cyclopropanation, le groupement P(O)X₂ jouerait le rôle de groupement *trans*-directeur, et la modulation des groupements X permettrait d'ajuster sa capacité *trans*-directrice, soit stériquement par l'augmentation de l'encombrement de X, soit électroniquement par l'augmentation de la basicité du groupement P=O. En vue du développement d'une version énantiosélective, un défi de taille inhérent à cette approche consiste à identifier un catalyseur de rhodium(II) chiral adéquat pour ce type de réaction.

Schéma 123. Accès envisagé aux dérivés d'acides 1-aminocyclopropanephosphoniques (ACP) via la cyclopropanation catalytique asymétrique de diazophosphonates di-accepteurs



Tel qu'il sera expliqué en détails aux sections 6.2 et 6.3, nous avons pu identifier les α -cyano-diazophosphonates comme des substrats viables pour ce type d'approche ($X=OR$, $GEA=CN$), menant au développement d'une méthode générale de synthèse stéréosélective des dérivés α -cyanocyclopropylphosphonates correspondants. Dû à la versatilité synthétique du groupement cyano, nous pensons que ces produits seraient des précurseurs utiles pouvant servir, entre autre, à la synthèse des dérivés d'ACP sous leur forme hautement énantioenrichie.

6.1 Synthèse et utilisations de dérivés cyclopropylphosphonates

Les dérivés d'acides phosphoniques tels que les phosphonates sont des unités synthétiques fréquemment retrouvées dans des produits biologiquement actifs. En chimie médicinale, cette fonctionnalité est couramment utilisée en tant qu'isostère d'un acide phosphorique (phosphate)¹⁹⁶ ou d'un acide carboxylique (carboxylate).¹⁹⁷ Comparativement aux phosphates, les phosphonates sont plus résistants à l'hydrolyse en milieu biologique par des enzymes comme les phosphatases, tout en étant stériquement semblables, pouvant permettre d'augmenter le temps de demi-vie du médicament étudié. Lorsque plutôt utilisés en tant qu'isostères de dérivés d'acides carboxyliques, les phosphonates, possédant un atome de phosphore hybridé sp^3 , peuvent servir à mimer l'intermédiaire tétraédrique

résultant de l'attaque d'un nucléophile sur ce dérivé carboxylate. Cette propriété fait de ces groupements des bons candidats en tant qu'inhibiteurs compétitifs des enzymes responsables de l'hydrolyse des différents dérivés carboxyliques en milieu biologique.¹⁹⁸ Dû à l'omniprésence de l'unité cyclopropylcarboxylate en chimie médicinale, il importe de développer également des méthodes de synthèse stéréosélective des analogues phosphonates correspondants. Les prochaines sous-sections exposent les différentes applications de tels isostères (section 6.1.1), ainsi que les méthodes existantes dans la littérature pour leur formation (section 6.1.2).

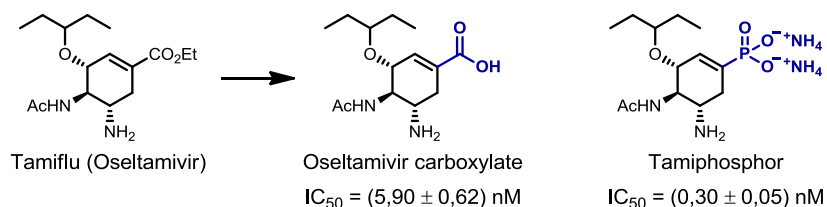
6.1.1 Utilisations des phosphonates en tant qu'isostères des dérivés carboxylates

Comparativement aux acides carboxyliques, les acides phosphoniques sont plus acides, et sont capables de liaisons électrostatiques plus fortes avec des résidus protéiniques de type arginine (Arg), par son unité guanidinium.^{197b,c} Lorsque ce type d'interaction est impliqué dans la liaison d'un médicament à son récepteur, la substitution d'un carboxylate par un phosphonate dans sa structure peut alors permettre d'augmenter sa puissance. Un exemple de cet effet a récemment été rapporté par le groupe de Wong, où un tel analogue du médicament Tamiflu (Oseltamivir), couramment utilisé contre l'influenza, a été synthétisé et testé comme inhibiteur de ce virus (**Schéma 124a**).^{197b} Le Tamiflu est une pro-drogue possédant une fonctionnalité ester qui se fera hydrolyser suite à l'ingestion du médicament, menant au principe actif Oseltamivir carboxylate (OC). L'acide carboxylique a été identifié comme un élément structurel clé pour la liaison du médicament, via à une interaction électrostatique stabilisante entre son unité carboxylate et des résidus arginine du récepteur.¹⁹⁹ Lorsque le carboxylate du principe actif est remplacé par un phosphonate stériquement semblable, cette interaction devient d'autant plus stabilisante, menant ultimement à une augmentation de l'activité inhibitrice du médicament utilisé (**a**). D'une façon analogue, les mêmes auteurs ont par la suite synthétisé et évalué l'activité inhibitrice d'analogues phosphonates du ZA (Zanamivir), un autre médicament utilisé contre

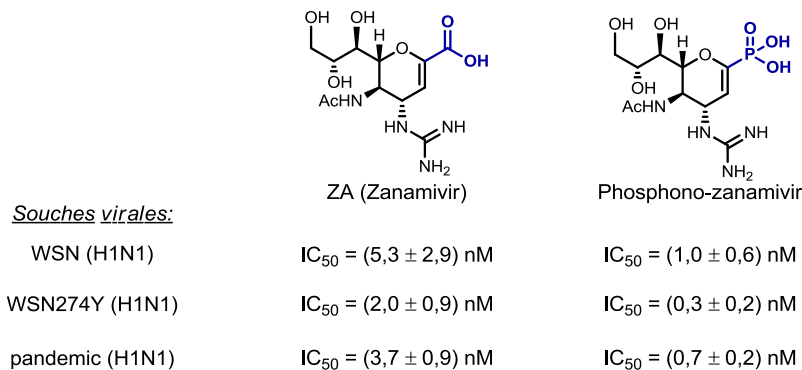
l'influenza (b).^{197c} Tel qu'il est possible de le constater, l'activité inhibitrice de l'analogue phosphonate Phosphono-zanamivir est considérablement supérieure à celle du Zanamivir contre différentes souches virales testées, incluant le virus responsable de la pandémie de 2009, présumément dû à une liaison plus forte du médicament au récepteur.

Schéma 124. Utilisation d'analogues phosphonates du Oseltamivir et du Zanamivir pour augmenter l'activité inhibitrice du médicament^{197b,c}

(a) Activité inhibitrice d'un analogue phosphonate du Tamiflu (Oseltamivir) contre WSN (H1N1)



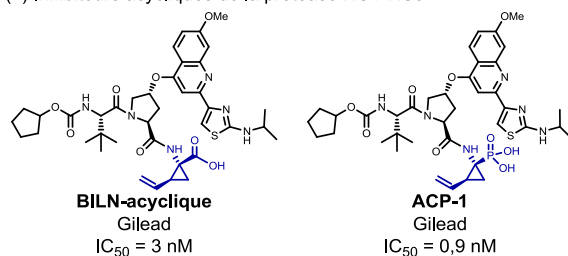
(b) Activité inhibitrice d'un analogue phosphonate du ZA (Zanamivir) contre différentes souches virales



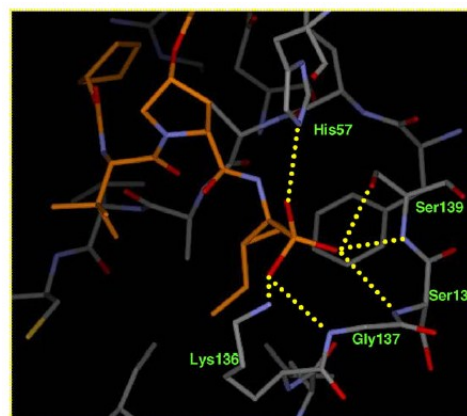
Suite aux découvertes des compagnies Boehringer Ingelheim et Merck des médicaments contre l'hépatite C (inhibiteurs de la protéase HCV NS3) BILN 2061 et Vaniprevir (voir section 2.1.2, **Schéma 61**),¹²⁹ plusieurs autres molécules de structures similaires ont été rapportées et évaluées. Entre autre, la compagnie Gilead a décidé de remplacer l'unité vinyl-ACC de BILN 2061 et d'un de ses analogues acycliques, précédemment jugée nécessaire pour l'activité biologique, par son isostère vinyl-ACP, où l'acide carboxylique est remplacé par un acide phosphonique (**Figure 43**).²⁰⁰ Dans le cas des inhibiteurs acycliques (a), une légère augmentation de l'activité biologique est observée lorsque l'acide carboxylique est remplacé par un acide phosphonique, tandis que les deux

isostères cycliques semblent posséder des activités inhibitoires similaires (b). Basés sur une structure rayon-X du composé ACP-1 lié à la protéase HCV NS3, les auteurs croient que la présence de l'acide phosphonique renforce la liaison au récepteur comparativement à un acide carboxylique, dû à un plus grand nombre d'interactions stabilisantes entre cette unité de l'inhibiteur et les résidus de la poche oxyanionique de la protéase (c).

(a) Inhibiteurs acycliques de la protéase HCV NS3



(c) Structure rayon-X du composé ACP-1 lié à la protéase HCV NS3



(b) Inhibiteurs macrocycliques de la protéase HCV NS3

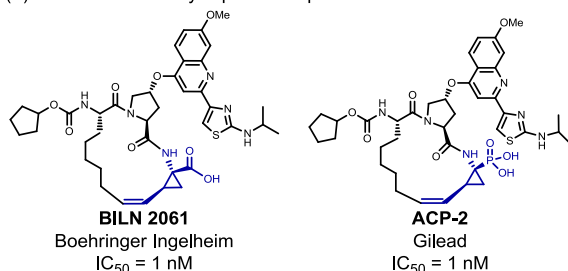
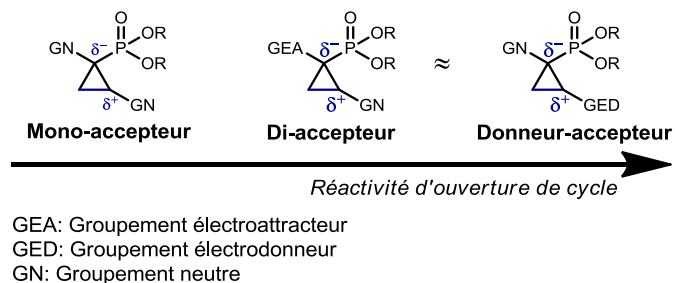


Figure 43. Étude comparative de l'efficacité d'inhibiteurs de la protéase HCV NS3 et de leurs isostères phosphonates²⁰⁰

6.1.2 Synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropylphosphonates

Le caractère isostérique des dérivés cyclopropylphosphonates par rapport aux carboxylates correspondants a su motiver les chimistes à développer des méthodes stéréosélectives pour leur formation. De la même façon que les autres dérivés cyclopropaniques (voir section 1.2, **Schéma 2**), il est possible de classer ces analogues selon leur réactivité d'ouverture de cycle, dépendante de la polarisation des liens du cycle, et déterminante de la nature de leurs applications synthétiques (**Schéma 125**).

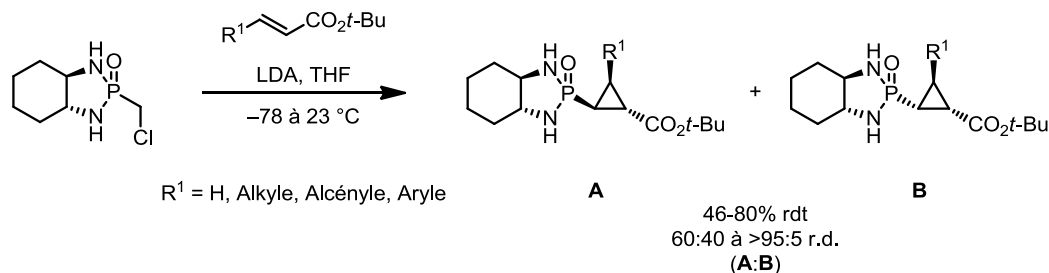
Schéma 125. Les dérivés cyclopropylphosphonates classés en fonction de leurs substituants.



Dû aux nombreuses méthodes efficaces existantes pour la synthèse de dérivés cyclopropylcarboxylates via un intermédiaire métal-carbène (voir section 1.4.2.2), cette stratégie est également de loin la plus communément employée dans la littérature pour la synthèse stéréosélective des analogues cyclopropylphosphonates, à partir du composé diazophosphonate correspondant. Les prochaines sous-sections résument les méthodes stéréosélectives existantes utilisant cette stratégie, et sont divisées selon le type de dérivé cyclopropylphosphonate obtenu, soit mono-accepteur (section 6.1.2.1) ou di-accepteur (section 6.1.2.2).

Bien que ces dérivés cyclopropaniques aient aussi été synthétisés via une stratégie d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC, voir section 1.4.2.3) en mélanges racémiques, très peu de versions énantiosélectives efficaces de ce type de transformations existent à ce jour.²⁰¹ Un exemple d'une telle approche a été développé par le professeur Hanessian en 1997, et consiste à utiliser la (*R,R*)-1,2-cyclohexanediamine en tant qu'auxiliaire chiral lié à un dérivé d'acide phosphonique α -chloré, qui agira comme nucléophile lors d'une réaction de MIRC avec des esters α,β -insaturés (**Schéma 126**).²⁰² Même si l'auxiliaire chiral utilisé dans cette transformation est un produit naturel peu coûteux, le développement d'une version catalytique asymétrique de cette transformation, toujours absente dans la littérature, est désirable.

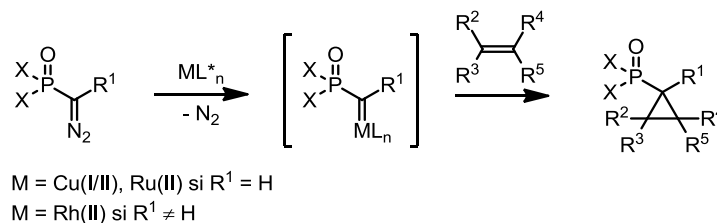
Schéma 126. Synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropylphosphonate via une réaction de MIRC utilisant un auxiliaire chiral²⁰²



6.1.2.1 Synthèse de dérivés cyclopropylphosphonates mono-accepteurs via un intermédiaire métal-carbène

La grande majorité des méthodes efficaces pour la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropylphosphonates mono-accepteurs utilise des diazophosphonates capables de réagir avec un catalyseur métallique pour former un intermédiaire métal-carbène hautement énergétique, réagissant avec l'alcène utilisé via une cycloaddition [2+1] (**Schéma 127**). De façon analogue à ce qui a été observé avec leurs isostères de type diazoacétates (voir section 1.4.2.2), les catalyseurs de Cu(I/II) et de Ru(II) chiraux sont habituellement optimaux en termes de la stéréosélectivité observée lorsque $R^1 = \text{H}$, tandis que les catalyseurs de Rh(II) sont souvent préférés pour les autres types de composés diazoïques.

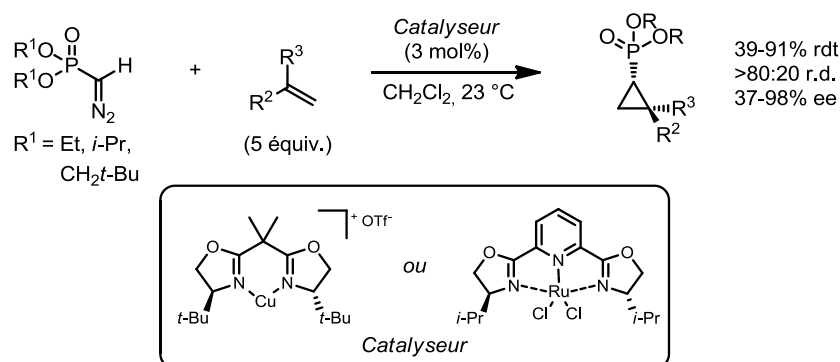
Schéma 127. Schéma général de la cyclopropanation stéréosélective d'alcènes utilisant des diazophosphonates



L'une des méthodologies les plus efficaces existantes employant cette stratégie a été développée dans notre groupe par Jean-Emmanuel Bouchard, et utilise des diazophosphonates mono-accepteurs où $R^1 = \text{H}$ en combinaison avec des catalyseurs de

Ru(II) et Cu(I) (**Schéma 128**).^{70a} Les alcènes aromatiques, alliphatiques et les diènes sont tous compatibles dans cette transformation, avec différents degrés de stéréosélectivité observée. Il est à noter que ces mêmes catalyseurs sont également optimaux lorsque le diazophosphonate est remplacé par un diazoacétate, soulignant le caractère isostérique de ces deux types de composés diazoïques (voir **Schéma 30a** et **b**, section 1.4.2.2.1). De manière concurrente à ces recherches, il est important de mentionner que le groupe de Simonneaux a aussi développé une méthode efficace utilisant les mêmes composés diazoïques, cette fois en utilisant des catalyseurs de Ru(II) chiraux liés des porphyrines chirales.^{203,204} Cette fois cependant, seuls les alcènes aromatiques sont compatibles, étant typiquement plus réactifs dans ce type de réaction.

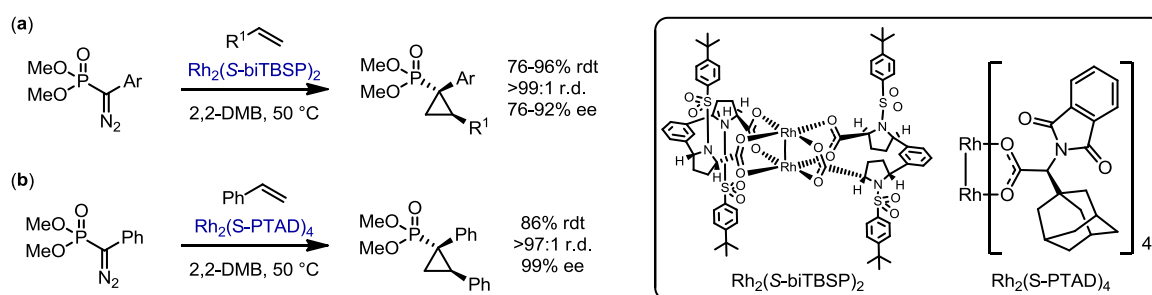
Schéma 128. Cyclopropanation énantiosélective de dialkyldiazophosphonates par catalyse avec un complexe de Cu(I) ou de Ru(II) (Travaux de Jean-Emmanuel Bouchard)^{70a}



Lorsque l'atome d'hydrogène substituant le diazophosphonate est remplacé par un groupement aryle (R¹=Ar), le carbène formé est de type 'donneur-accepteur' (voir section 1.4.2.2.3), et les catalyseurs de Rh(II) chiraux sont habituellement optimaux en termes de la stéréosélectivité observée. Le groupe du professeur Davies, se spécialisant dans l'utilisation de tels intermédiaires dans diverses réactions, a développé une méthode efficace pour la cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant de tels réactifs et des catalyseurs de Rh(II) chiraux (**Schéma 129**).^{81d,205} En 2004, ils ont d'abord rapporté une méthode générale utilisant le catalyseur Rh₂(*S*-biTBSPP)₂ pouvant fournir un maximum de 92% ee dans cette réaction (**a**), puis un nouveau catalyseur de type *N*-phtaloylaminocarboxylate, Rh₂(*S*-

PTAD)₄, s'est plus tard révélé optimal dans cette transformation **(b)**. Plus récemment, il est intéressant de noter que le substituant R¹ en position α du diazophosphonate a aussi été remplacé par des halogénures tels que Cl, Br, ou I en utilisant le catalyseur Rh₂(esp)₂ comme catalyseur, mais aucune version énantiosélective de ces transformations n'a été rapportée jusqu'à maintenant.²⁰⁶

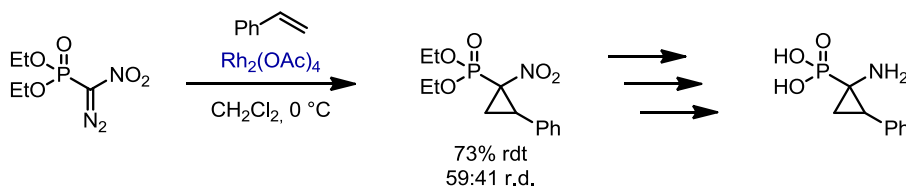
Schéma 129. Cyclopropanation énantiosélective de α-aryl-diazophosphonates par catalyse avec un complexe de Rh(II)^{81d,205}



6.1.2.2 Synthèse de dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs via un intermédiaire métal-carbène

Lorsque le substituant en α du diazophosphonate est remplacé par un groupement électroattracteur, alors la réaction de cyclopropanation correspondant mènera à la synthèse de dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs. Malgré les applications potentielles de ce type de dérivé en tant qu'intermédiaire synthétique, aucune méthode énantiosélective n'existe dans la littérature pour la cyclopropanation intermoléculaire de ce type de composé diazoïque. Une version racémique d'une telle transformation a cependant été récemment rapportée par le groupe de Yashin, utilisant des composés α-nitro diazophosphonates, et le dérivé cyclopropanique obtenu a pu par la suite être transformé en dérivé d'ACP (**Schéma 130**).²⁰⁷ Malgré que la diastéréosélectivité de cette réaction demeure médiocre, le rendement obtenu suggère que les composés α-GEA-diazophosphonates tels que ceux utilisés dans ce chapitre possèdent une réactivité adéquate en cyclopropanation catalysée par le rhodium(II).

Schéma 130. Cyclopropanation racémique de α -nitro-diazophosphonates pour la synthèse de dérivés d'ACP²⁰⁷



Bien qu'aucune version énantiosélective de ce type de réaction intermoléculaire n'existe dans la littérature, il est important de noter que le groupe de Hanson a développé une version énantiosélective intramoléculaire ($R^1=CO_2R$), en utilisant un auxiliaire chiral (méthode non-catalytique en réactif chiral).^{208,209}

Ayant déjà beaucoup d'expérience dans les réactions de cyclopropanation catalytiques asymétriques utilisant des composés diazoïques di-attracteurs et voyant le potentiel des cyclopropylphosphonates di-accepteurs en tant qu'intermédiaires synthétiques, notre groupe de recherche a décidé d'aborder ce problème en vue du développement d'une première réaction catalytique asymétrique pour ce type de composé diazoïque. Les prochaines sections décrivent nos travaux sur ce sujet, qui ont mené à la découverte d'une réaction de cyclopropanation catalytique asymétrique générale et efficace utilisant un substrat de type α -cyano diazophosphonate.

6.2 Synthèse diastéréosélective de dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs racémiques par catalyse avec des complexes de rhodium(II)

Très peu d'information est connue quant au comportement réactionnel des α -GEA diazophosphonates en cyclopropanation par catalyse avec des complexes de rhodium(II). Afin de fournir un accès rapide et général aux dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs, nous avons d'abord voulu développer une version racémique de ce type de réaction, ce qui est quasi-inexistant dans la littérature. De cette façon, il a également été

possible d'accroître notre compréhension de ce système réactionnel, en vue d'une version énantiosélective. Pour ce faire nous avons en premier lieu identifié un α -GEA diazophosphonate adéquat pour ce type de réaction en tenant compte du modèle diastéréosélectif attendu (composé **118**, section 6.2.1), puis nous avons procédé à l'optimisation des conditions réactionnelles (section 6.2.2), menant à une méthode générale pour la synthèse racémique des dérivés α -cyanocyclopropylphosphonates (section 6.2.3).

6.2.1 Identification des α -cyano-diazophosphonates en tant que précurseurs viables de dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs

Malgré le caractère isostérique du groupement phosphonate par rapport au carboxylate, la substitution d'un α -GEA diazoacétate par un α -GEA diazophosphonate dans notre modèle de diastéréoinduction par catalyse avec des complexes de rhodium(II) vient introduire quelques différences notables (**Figure 44**). Tout d'abord, il est important de se rappeler que le ratio diastéréomérique observé dépend d'une combinaison de différents facteurs stériques (**a**) et électroniques (**b**) (voir sections 2.3.1 et 3.1.1). Stériquement, il devra y avoir une différence d'encombrement significative entre les deux substituants du carbène afin d'observer une bonne diastéréosélectivité, ici $P(O)X_2$ et GEA (**a**). Comparativement à son isotère carboxylate, ce type de carbène devrait stériquement donner un ratio *trans:cis* plus élevé, dû au fait que l'atome de phosphore est ici hybridé sp^3 et possède donc un groupement X supplémentaire comparativement à $C(O)X$, augmentant l'encombrement de ce substituant de manière intrinsèque. Afin d'obtenir une diastéréosélectivité élevée, il s'agira ici de choisir un groupement GEA significativement plus petit que $P(O)X_2$. Électroniquement, selon le modèle de Doyle, il devra y avoir une différence notable entre la basicité de Lewis du groupement $P(O)X_2$ par rapport au GEA utilisé afin d'observer une bonne diastéréosélectivité (**b**). Il faut alors rappeler qu'un tel type d'effet stéréoelectronique n'est possible que lorsque le groupement basique est en conformation de type *out-of-plane* (voir section 3.1.1.1). Le fait que l'atome de phosphore soit hybridé sp^3 vient multiplier le nombre de conformation possibles du carbène

comparativement au groupement C(O)X. Vu l'absence de calculs DFT ou d'évidences expérimentales concernant les diazophosphonates, il est encore difficile de prédire quelle conformation dominante adopte l'unité P(O)X₂ du carbène métallique. De façon analogue au carboxylate, il est raisonnable d'émettre l'hypothèse que le carbène sera plus stable lorsque lien P=O n'est pas conjugué au lien Rh=C (conformation *out-of-plane*), permettant alors à l'effet stéréoélectronique de Doyle d'avoir lieu et de stabiliser l'état de transition. En admettant cette hypothèse, une bonne diastéréosélectivité devrait alors être observée si P(O)X₂ est beaucoup plus basique selon Lewis que le substituant GEA (ou vice-versa), menant majoritairement au produit *trans*.

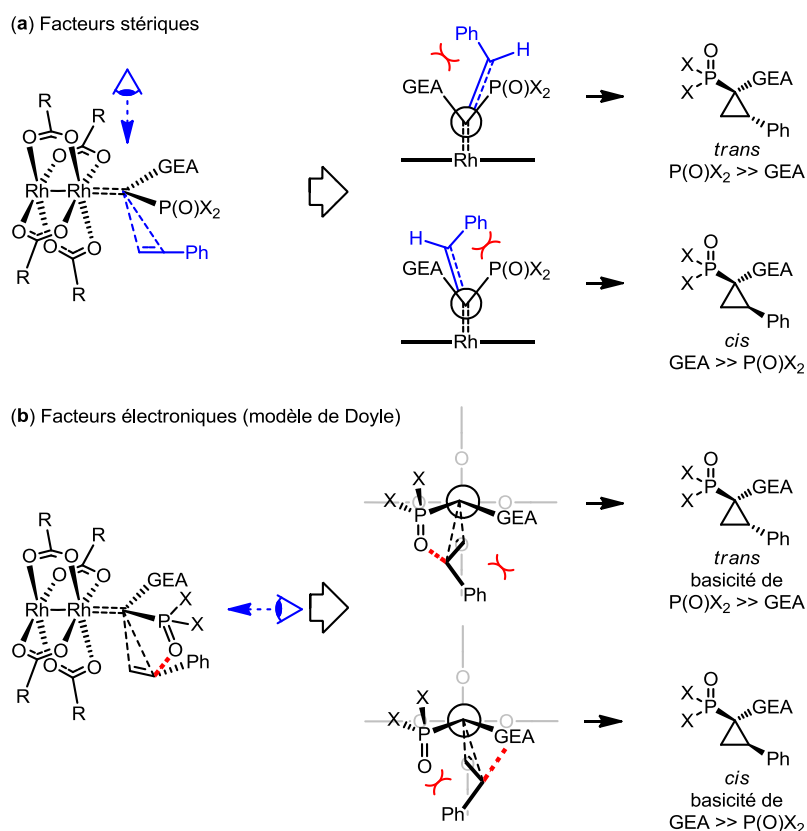


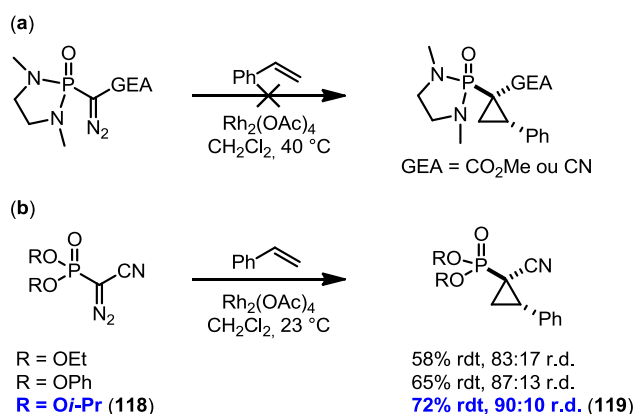
Figure 44. Facteurs stériques et électroniques à considérer lors de l'utilisation de α -GEA diazophosphonates comme substrat

Dans le cas idéal en combinant les facteurs stériques et électroniques, le substrat devrait donc posséder un groupement P(O)X₂ encombré et basique, et un petit groupement GEA

peu basique ou incapable d'adopter une conformation *out-of-plane*. Le choix subséquent d'un catalyseur de rhodium(II) chiral adéquat devrait mener à une bonne énantiosélectivité dans une version asymétrique de cette réaction.

En tenant compte de ce modèle diastéréosélectif, Philipp Gritsch, un étudiant à la maîtrise dans notre groupe travaillant également sur ce projet, a entrepris d'identifier un composé diazoïque adéquat pour ce type de réaction (**Schéma 131**). Afin de maximiser la basicité de Lewis du groupement P=O et inspiré par les travaux de David Marcoux,^{20b,79} différents diazophosphonamides ont d'abord été évalués en tant que substrats (**a**), mais aucun d'entre eux n'ont mené à la formation du cyclopropane correspondant, dû à une faible réactivité de ces composés diazoïques. Dû à sa petite taille et à sa versatilité synthétique, le groupement cyano a ensuite été sélectionné comme GEA idéal. De plus, tel que discuté plus tôt (voir section 3.2.1), ce groupement rend le carbène beaucoup plus réactif, partiellement dû au fait qu'il est fixé dans une conformation *in-plane*. Cette propriété particulière l'empêche également de compétitionner avec l'unité P(O)X₂ pour l'effet stéréoélectronique de Doyle (voir **Figure 44b**). En substituant le phosphonamide par un phosphonate, la réactivité du composé diazoïque est augmentée et une certaine quantité du produit α -cyanocyclopropylphosphonate correspondant peut alors être obtenu (**b**).

Schéma 131. Identification d'un α -GEA-diazophosphonate adéquat en cyclopropanation par catalyse avec des complexes de rhodium(II) (Travaux de Philipp Gritsch)

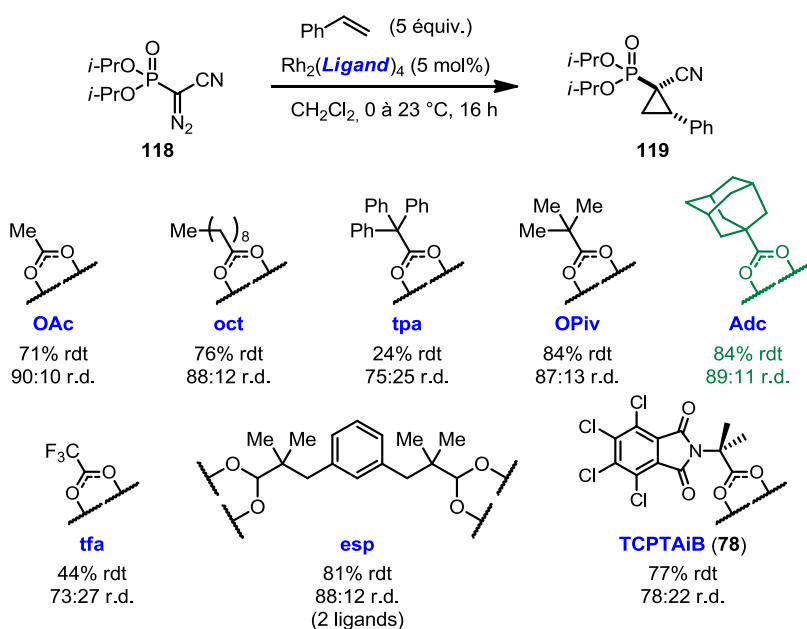


En augmentant l'encombrement du groupement R de ces α -cyano diazophosphonates afin de maximiser la diastéréosélectivité, il a été possible d'identifier le composé diazoïque **118** (R = *i*-Pr) en tant que substrat adéquat dans cette réaction, menant au produit **119** avec 72% de rendement et 90:10 de ratio diastéréomérique.

6.2.2 Optimisation des conditions réactionnelles de la version racémique

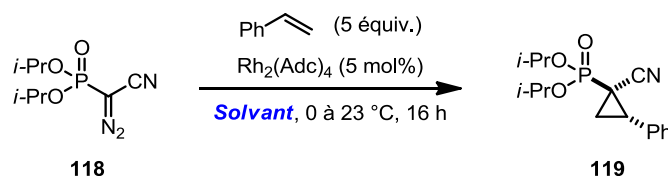
Une fois le composé diazoïque **118** choisi en tant que substrat, nous avons procédé à l'optimisation des conditions réactionnelles de la version racémique de cette réaction. Tout d'abord, différents complexes de rhodium(II) achiraux ont été évalués en effectuant la réaction avec un excès de styrène et 5 mol% de catalyseur (**Schéma 132**). En identifiant le complexe $\text{Rh}_2(\text{Adc})_4$ en tant que catalyseur optimal, il a été possible d'augmenter le rendement de la réaction à 84%, avec un ratio diastéréomérique de 89:11. De plus il est à noter que l'utilisation de ce catalyseur mène à un produit brut beaucoup plus propre et libre de sous-produits que les autres complexes évalués.

Schéma 132. Optimisation de la structure du catalyseur



En utilisant $\text{Rh}_2(\text{Adc})_4$ comme catalyseur, différents solvants de réaction ont été testés afin d'augmenter le rendement et la diastéréosélectivité davantage (**Tableau 26**). Tel qu'il est possible de le constater, le solvant ne semble pas être un facteur déterminant pour la diastéréosélectivité observée dans cette réaction. Néanmoins, l'utilisation du 1,2-DCE a permis d'augmenter le rendement à 91%, sans affecter le ratio diastéréomérique (entrée 9). De plus, il a été possible dans ces conditions de diminuer la quantité de catalyseur employé à 1 mol%, ce qui constitue un résultat très important pour l'utilité de la méthode, vu le prix élevé des complexes de rhodium(II) (entrée 10).

Tableau 26. Optimisation du solvant réactionnel



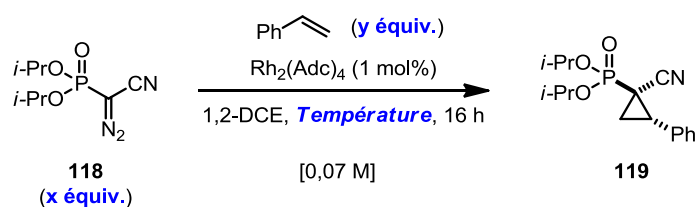
Entrée	Solvant	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>trans</i> : <i>cis</i>) ^b
1	CH_2Cl_2	84	89:11
2	Et_2O	71	93:7
3	Toluène	84	89:11
4	MeCN	79	91:9
5	DME	78	90:10
6	<i>t</i> -BuOMe	56	90:10
7	EtOAc	77	92:8
8	DMF	<5	-
9	1,2-DCE	91	89:11
10^c	1,2-DCE	94	89:11

^aRendement déterminé par RMN ^1H du brut réactionnel en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. ^bDéterminé par RMN ^1H du brut réactionnel. ^c1 mol% $\text{Rh}_2(\text{Adc})_4$ utilisé

Nous avons ensuite brièvement exploré l'effet de la température du milieu réactionnel, ce qui nous a permis de rapidement réaliser que ce paramètre n'a aucun effet sur le rendement ou la diastéréosélectivité observée (**Tableau 27**, entrées 1-3). Puisque le fait d'utiliser cinq équivalents de l'alcène dans ce type de réaction constitue un désavantage

considérable, nous avons exploré l'effet de la stoechiométrie relative des réactifs utilisés, soit de **118** et du styrène. De façon intéressante, le fait d'abaisser la quantité de styrène utilisé à 1,5 équivalent n'affecte presque aucunement le rendement de la réaction (entrée 4). En renversant les rôles et en utilisant le styrène comme réactif limitant avec 1,5 équivalent de **118**, il a été possible d'augmenter davantage le rendement à 99%, sans effet notable sur la diastéréosélectivité (entrée 5). Cependant, le rendement semble commencer à diminuer lorsque la quantité de **118** est abaissée davantage à 1,1 équivalent (entrée 6). D'autres paramètres ont été testés tel que l'effet d'additifs comme TfNH₂,^{79b} le temps d'addition du composé diazoïque et la concentration, mais aucun de ces paramètres n'a eu d'effet positif sur les résultats observés (entrées 7-9).

Tableau 27. Optimisation de la température et de la stoechiométrie des substrats



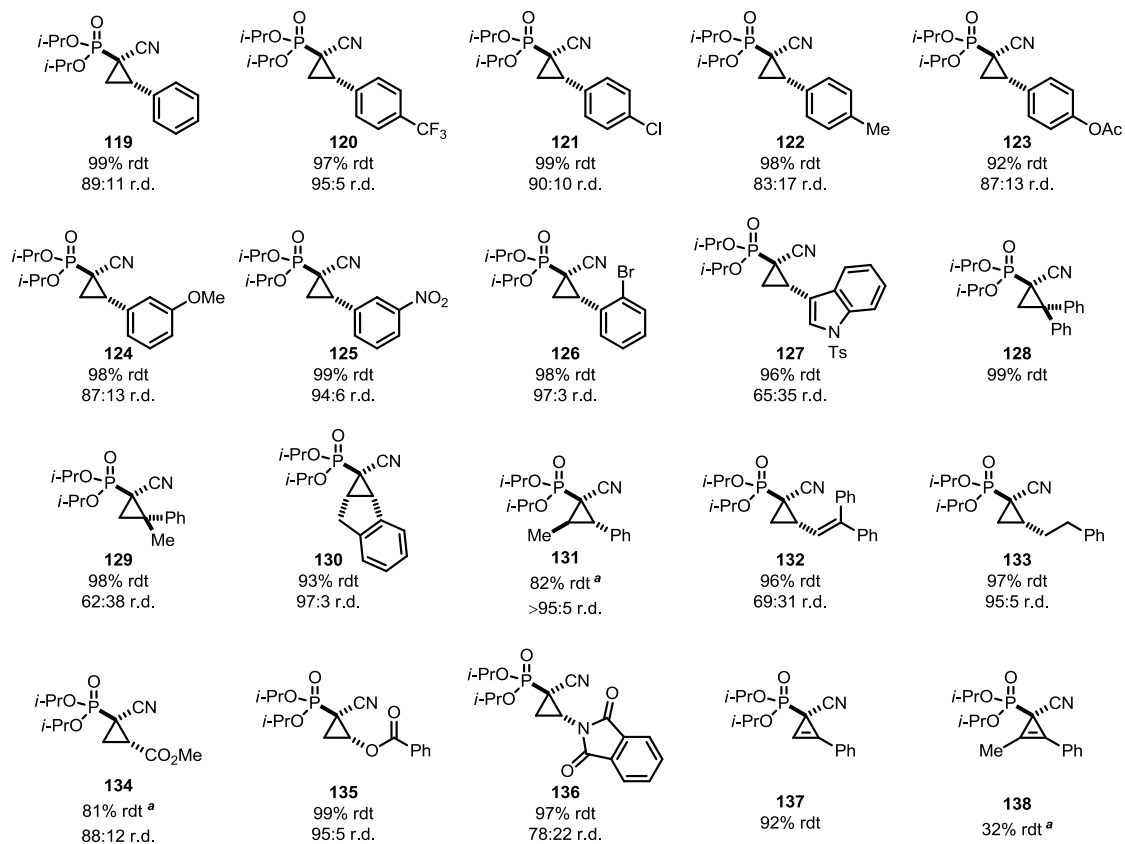
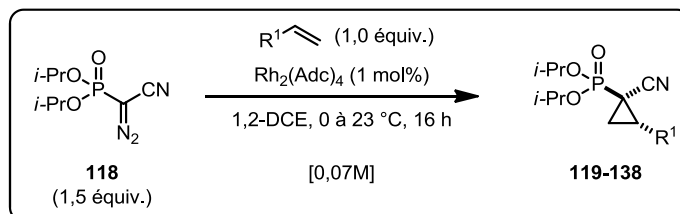
Entr\u00e9e	Temp\u00e9rature (°C)	x \u00e9quiv.	y \u00e9quiv.	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>trans</i> : <i>cis</i>) ^b
1	0	1,0	5,0	94	89:11
2	-20	1,0	5,0	94	89:11
3	20	1,0	5,0	94	88:12
4	0	1,0	1,5	91	89:11
5	0	1,5	1,0	99	89:11
6	0	1,1	1,0	86	89:11
7 ^c	0	1,5	1,0	98	90:10
8 ^d	0	1,5	1,0	99	89:11
9 ^e	0	1,5	1,0	92	90:10

^aRendement d\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel en utilisant le 1,3,5-trim\u00e9thoxybenz\u00e8ne comme standard interne. ^bD\u00e9termin\u00e9 par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel. ^cConcentration = 0,14 M. ^dLe diazo **118** a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9 pendant 1h. ^eTfNH₂ (10 mol%) a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 comme additif

6.2.3 Étendue des dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs accessibles par la méthode racémique

Avec ces conditions optimales en mains, nous avons entrepris d'explorer l'étendue des produits accessibles par cette méthode par réaction avec d'autres alcènes (**Schéma 133**). Tout d'abord, nous avons testé différents dérivés de styrène *para*-substitués, afin d'évaluer l'effet de la nucléophilie de l'alcène employé (voir **119-123**). Très peu d'effet a été observé sur le rendement de réaction, demeurant en haut de 90% dans tous ces cas, avec une faible baisse de diastéréosélectivité lorsque des alcènes plus nucléophiles sont utilisés. Des groupements attracteurs et donneurs en position *meta* sont également bien tolérés (**124-125**), ainsi qu'un atome de brome relativement volumineux à la position *ortho* (**126**). Un analogue hétérocyclique a offert une bonne réactivité, mais avec une faible diastéréosélectivité (**127**). Deux alcènes 1,1-disubstitués ont également donné lieu à un rendement élevé de réaction, ces substrats étant typiquement un peu plus réactifs que les dérivés de styrène (**128-129**). De façon intéressante, les alcènes 1,2-disubstitués *cis* ou *trans* sont aussi compatibles dans cette transformation, ce qui est plutôt rare dû à leur faible réactivité dans ce type de cyclopropanation par catalyse avec des complexes de rhodium(II) (**130-131**). Différents autres alcènes terminaux portant un substituant carboné peuvent être aussi utilisés, tel qu'un diène (**132**), un alcène aliphatique (**133**), et même un accepteur de Michael (**134**), qui est habituellement totalement non-réactif dans ce type de réaction dû à une faible nucléophilie. De plus, un dérivé cyclopropanol et cyclopropylamine protégés ont pu être obtenus avec de bons rendements, par réaction avec le benzoate de vinyle et le *N*-vinylphthalimide, respectivement (**135-136**). Finalement, ces conditions réactionnelles ont pu être également appliquées dans des réactions de cyclopropénation d'alcyne, étant surtout efficaces avec un alcyne terminal (**137-138**). Ce dernier résultat ouvre la porte à une multitude de nouveaux dérivés cyclopropylphosphonates, dû aux nombreuses fonctionnalisations des dérivés cyclopropéniques disponibles dans la littérature.^{14b,46}

Schéma 133. Étendue des α -cyanocyclopropylphosphonates accessibles par la méthode racémique



^a 3 équiv. **118** et 2 mol% $\text{Rh}_2(\text{Adc})_4$ furent utilisés, (temps de réaction = 60h)

6.3 Synthèse énantiosélective de dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs par catalyse avec des complexes de rhodium(II)

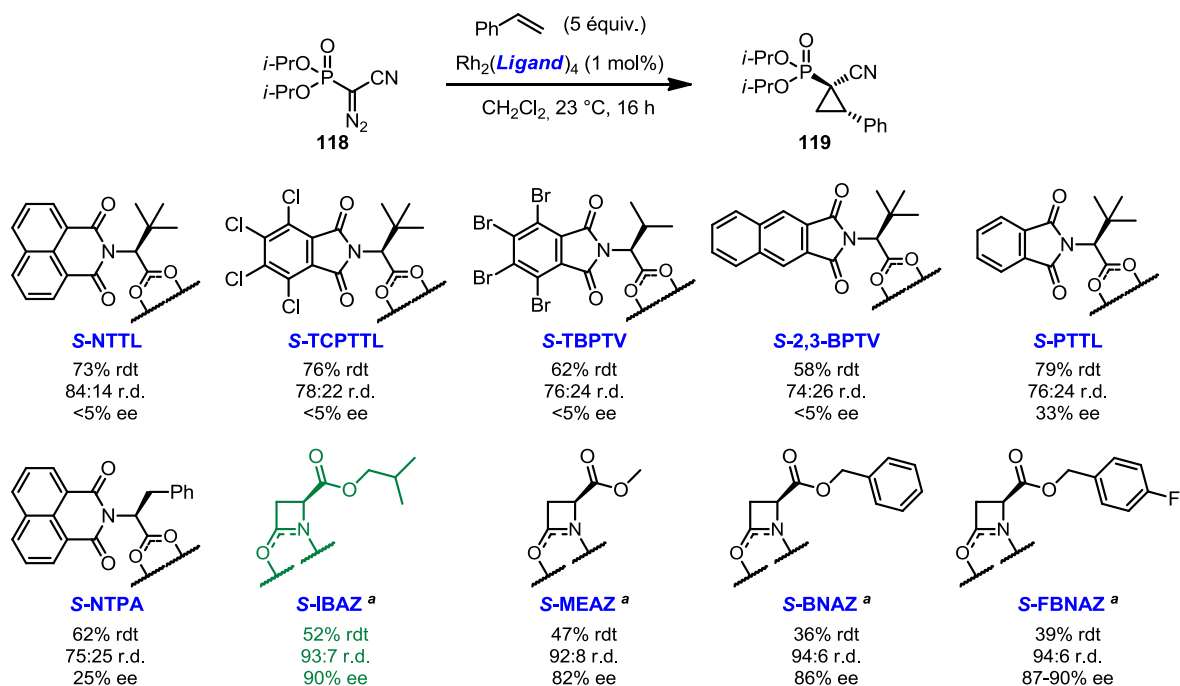
Encouragés par l'efficacité de cette transformation et la vaste étendue des produits α -cyanocyclopropylphosphonates racémiques synthétisés, nous avons entrepris le développement d'une version énantiosélective, toujours en utilisant le composé diazoïque **118**. Suite à une optimisation approfondie des conditions réactionnelles, nous nous sommes retrouvés avec une transformation donnant des stéréosélectivités élevées, représentant la première réaction de cyclopropanation catalytique asymétrique utilisant des composés diazophosphonates possédant deux groupements attracteurs. De plus, il faut noter qu'il s'agit de la seule méthodologie existante pour la synthèse stéréosélective des dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs.

6.3.1 Optimisation des conditions réactionnelles de la version énantiosélective

Puisque ce système est nouveau et peu connu en termes des possibilités et du mécanisme d'une énantioinduction élevée, l'optimisation des conditions réactionnelles a dû être recommencée du début. D'abord, Philipp Gritsch a exploré l'effet de la structure du catalyseur chiral sur la stéréosélectivité observée (**Schéma 134**). Tel qu'il est possible de le constater, tous les tétracarboxylates de rhodium(II) chiraux évalués n'ont mené qu'à une très faible énantiosélectivité. Cependant, il a été possible de rapidement identifier les catalyseurs de type azétidates, d'abord développés par Doyle,^{74a} en tant qu'une famille de complexes très efficaces avec le composé diazoïque **118**. Plus précisément, le complexe $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ a été identifié comme catalyseur idéal, donnant une énantiosélectivité de 90% de manière reproductible. Cependant, vu que ces complexes sont typiquement moins réactifs, la quantité de catalyseur utilisée a dû être augmentée à 5 mol% pour l'instant, afin

d'obtenir un rendement appréciable du dérivé α -cyanocyclopropylphosphonate correspondant.

Schéma 134. Optimisation de la structure du catalyseur (travaux de Philipp Gritsch)

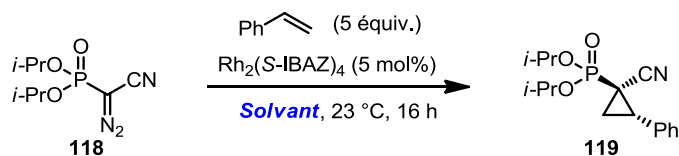


^a 5 mol% de catalyseur utilisé

Suite à une exploration du solvant de réaction employé, il a rapidement été établi que les solvants aromatiques sont optimaux dans ce système réactionnel (**Tableau 28**, entrées 3-4). En utilisant le benzène comme solvant en combinaison avec le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$, il est possible d'obtenir le produit **119** avec 97% ee et 95:5 r.d., avec un bon rendement (77%). Ce bond dans l'énantiosélectivité obtenue (de 90 à 97% ee) simplement en modifiant la nature du solvant représente une différence énergétique significative entre les deux états de transition diastéréomériques menant aux deux énantiomères du produit **119**. Il est intéressant de noter que contrairement à la version racémique de cette réaction utilisant le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{Adc})_4$ (voir section 6.2.2), les solvants chlorés tels que CH_2Cl_2 et 1,2-DCE donnent cette fois un plus faible rendement de réaction (entrées 1-2). De plus, il est à noter que l'utilisation d'un solvant complexant tel que MeCN, modifiant la nature

électronique du catalyseur, mène à un abaissement significatif de l'excès énantiomère observé (entrée 6).

Tableau 28. Optimisation du solvant réactionnel (travaux de Philipp Gritsch)



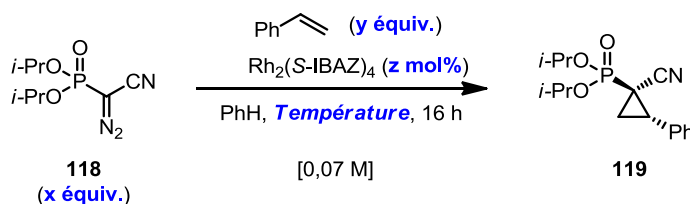
Entrée	Solvant	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>trans</i> : <i>cis</i>) ^b	ee (% , <i>trans</i>) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	52	93:7	90
2	1,2-DCE	54	93:7	83
3	Toluène	82	94:6	92
4	Benzène	77	95:5	97
5	Et ₂ O	71	95:5	94
6	MeCN	42	>99:1	77

^aRendement déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par SFC sur phase stationnaire chirale après isolement.

Bien qu'à ce point de l'optimisation la stéréosélectivité obtenue était largement suffisante à l'établissement d'une méthode générale, nous avons tout de même exploré quelques derniers paramètres réactionnels, dans l'espoir d'augmenter le rendement davantage (**Tableau 29**). Il a d'abord été possible d'abaisser la quantité de catalyseur utilisé à 2,5 mol% sans trop affecter le rendement (entrée 2), et le fait d'utiliser seulement 1 mol% semble faire disparaître toute réactivité (entrée 3). Malheureusement, le fait d'augmenter la température de la réaction n'a pas permis d'augmenter le rendement davantage (entrées 4-5), et nous avons choisi 23 °C comme température optimale (température de la pièce), dû au côté pratique et économique d'un tel protocole expérimental. En effet, il faut savoir que le benzène possède un point de fusion de 5,5 °C, ce qui est difficilement compatible avec une réaction à 0 °C. Conscients des tendances observées dans la version racémique de cette réaction (voir section 6.2.2), nous avons par la suite regardé l'effet de la stoechiométrie des réactifs utilisés (entrées 6-8). Il a été possible d'abaisser la quantité de styrène utilisé à 1,5 équivalent sans trop d'effet sur les résultats observés, et de façon encore plus importante, le

fait de renverser les stoechiométries à 1,5 équivalent **118** et 1,0 équivalent de styrène a permis d'augmenter significativement le rendement jusqu'à 97% (entrée 7). Encore une fois, nous avons tenté dans ces conditions d'abaisser la quantité de catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ utilisé à 1 mol%, mais aucun rendement n'a été observé (entrée 8).

Tableau 29. Optimisation de la température et de la stoechiométrie des substrats et du catalyseur (effectuée en collaboration avec Soula Azzi)¹⁵³



Entrée	Température (°C)	x équiv.	y équiv.	z mol%	Rendement (%) ^a	r.d. (<i>trans</i> : <i>cis</i>) ^b	ee (% _{trans}) ^c
1	0	1,0	5,0	5,0	77	95:5	97
2	0	1,0	5,0	2,5	73	95:5	99
3	0	1,0	5,0	1,0	<5	-	-
4	23	1,0	5,0	2,5	76	95:5	98
5	80	1,0	5,0	2,5	74	96:4	97
6	23	1,0	1,5	2,5	73	96:4	99
7	23	1,5	1,0	2,5	97	96:4	99
8	23	1,5	1,0	1,0	<5	-	-
9^d	23	1,5	1,0	1,0	99^e	97:3	99

^aRendement déterminé par RMN ¹H du brut réactionnel en utilisant le 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. ^bDéterminé par RMN ¹H du brut réactionnel. ^cDéterminé par SFC sur phase stationnaire chirale après isolement. ^dLe solvant (PhH) a été dégazé avant utilisation. ^eRendement isolé.

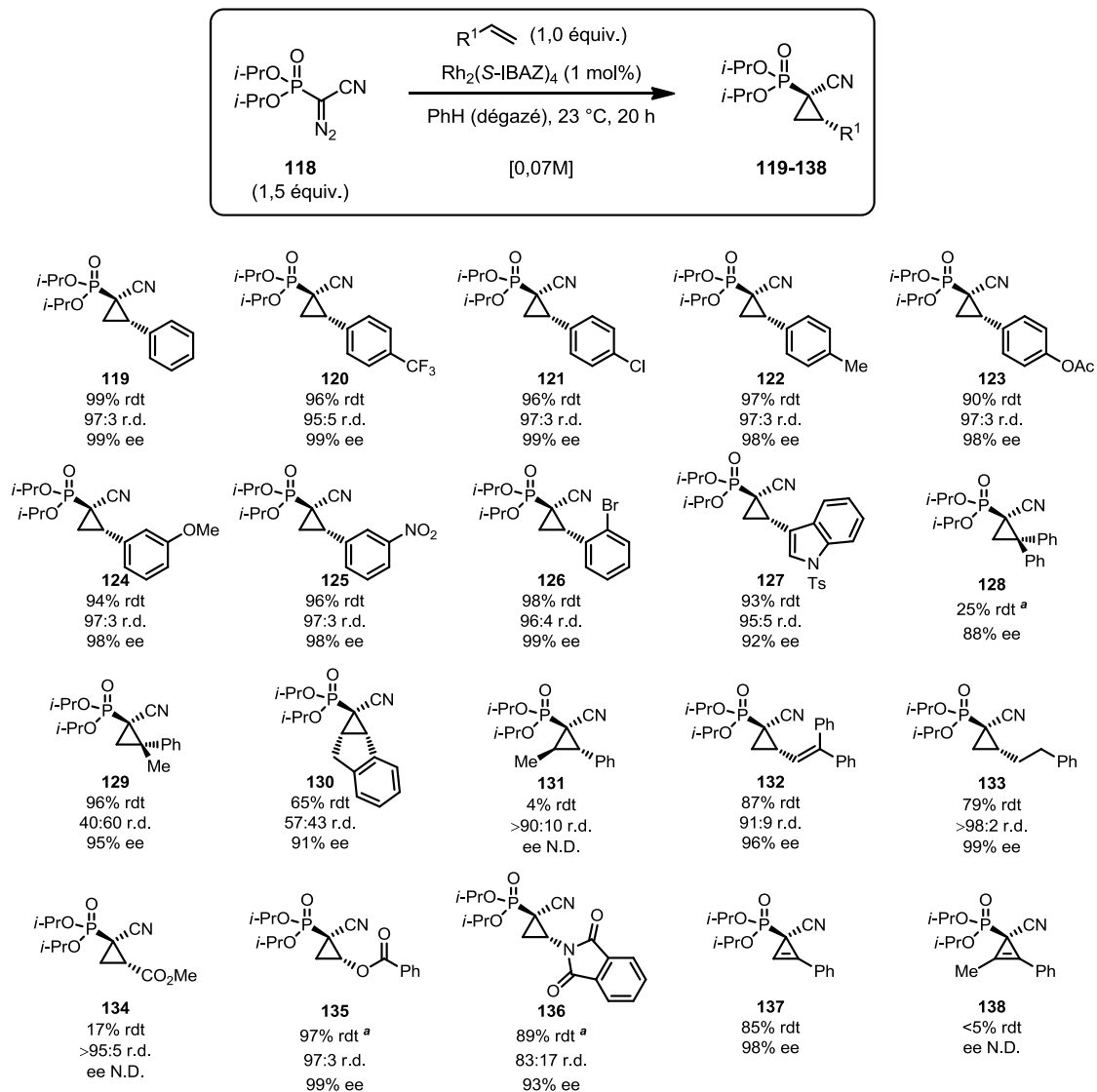
Intrigués par ces résultats et sachant que les deux réactifs (**118** et le styrène), le produit (**119**) et le catalyseur sont tous stables à l'air et à l'humidité, nous avons émis l'hypothèse que le carbène métallique intermédiaire pourrait être instable à l'oxygène, menant à la dégradation du catalyseur. En effet, lorsque seulement 1 mol% de catalyseur est utilisé, une quantité importante du composé diazoïque de départ **118** est récupérée même après 20 heures de réaction, ce qui est signe qu'il ne reste plus de catalyseur actif dans le milieu

réactionnel. En effectuant la réaction sous conditions totalement inertes et en dégazant le solvant utilisé (PhH), il a effectivement été possible d'abaisser la quantité de catalyseur à seulement 1 mol% (entrée 9). Dans ces conditions optimales, le dérivé α -cyanocyclopropylphosphonate **119** est obtenu avec 99% rendement isolé, 97:3 r.d. et 99% ee, ce qui est particulièrement efficace.

6.3.2 Étendue des dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs énantiorenrichis accessibles par la méthode énantiosélective

Suite à l'établissement des conditions optimales, les vingt mêmes alcènes utilisés dans la version racémique (voir section 6.2.3) ont été évalués en tant que substrats afin d'explorer l'étendue des produits accessibles sous leur forme énantiorenrichie (**Schéma 135**). Tout comme lors de la réaction racémique, la nature électronique du dérivé de styrène utilisé n'a que très peu d'influence sur les résultats observés, et la présence d'un atome de brome volumineux à la position *ortho* est également bien tolérée (**119-126**). En effet dans ces conditions, tous les dérivés de styrènes évalués ont mené à un excès énantiomère de plus de 98%, avec un excellent rendement (>90%). De plus, l'analogue hétérocyclique 3-vinyl-*N*-tosylindole s'est montré un substrat efficace dans cette réaction, offrant un excès énantiomère de 92% (**127**). Bien que le 1,1-diphényléthène est typiquement plus nucléophile que le styrène, le rendement observé pour le produit correspondant est significativement plus bas même dans des conditions plus drastiques, ce qui suggère que notre réaction est assez sensible à l'encombrement stérique de la double liaison (**128**). De plus, la réaction fonctionne bien avec le α -méthylstyrène, mais avec seulement une faible diastéréosélectivité (**129**). De la même façon l'utilisation de l'indène, mène à une bonne énantiosélectivité, mais avec un faible ratio de diastéréoisomère (**130**).

Schéma 135. Étendue des α -cyanocyclopropylphosphonates accessibles par la méthode énantiosélective



^a 3 équiv. **118** et 2 mol% $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ furent utilisés

Cette fois, il faut noter que les alcènes moins réactifs tels que le *trans*- β -méthylstyrène, l'acrylate de méthyle et le 1-phénylprop-1-yne ne sont pas compatibles dans ce système dû à une trop faible nucléophilie ou à un encombrement stérique trop important (**131**, **134** et **138**). Un diène et un alcène alliphatiques ont cependant été de bons substrats dans cette réaction, offrant d'excellentes stéréosélectivités, en bons rendement (**132-133**). Une fois de

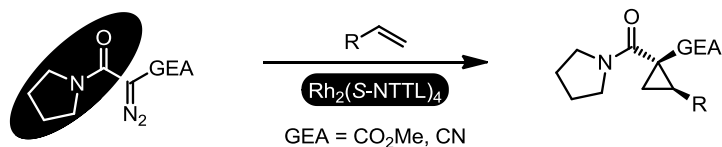
plus, l'utilisation d'alcènes substitués par des hétéroatomes est bien compatible dans ce système, mais les conditions réactionnelles ont dû dans ces cas être légèrement ajustées afin d'augmenter le rendement des dérivés α -cyanocyclopropylphosphonates correspondants (**135-136**). Bien que seul l'alcyne terminal est compatible pour la réaction de cyclopropéation énantiosélective dans ces conditions, le bon rendement et l'énantiosélectivité de 98% observée pour le produit **137** constitue un résultat très important.^{14b,46} En effet, il est à noter qu'il s'agit du premier exemple de la synthèse d'un dérivé cyclopropénylphosphonate di-accepteur sous forme énantioenrichie.

6.3.3 Applications méthodologiques envisagées de la compréhension du système réactionnel

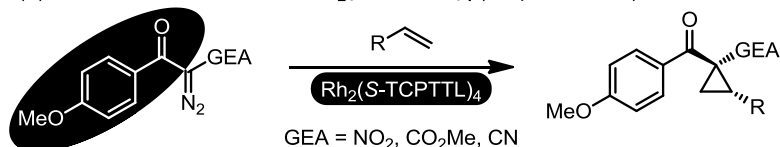
Suite au développement de cette méthode énantiosélective de cyclopropanation utilisant le α -cyano diazophosphonate **118**, il est possible d'envisager différentes méthodologies connexes possédant des caractéristiques communes à ce projet. En effet, suite aux résultats obtenus par David Marcoux et ceux rapportés dans cette thèse aux chapitres 2 et 3, on remarque qu'il semble y avoir un lien étroit entre le groupement *trans*-directeur du substrat et le catalyseur optimal de ces transformations (**Schéma 136**). En effet, lorsque cette combinaison est établie pour un groupement *trans*-directeur donné, il semble que la modification de l'autre groupement électroattracteur (GEA) est habituellement compatible avec le même catalyseur optimal, menant à la découverte rapide d'une nouvelle méthodologie énantiosélective. Par exemple, David Marcoux a pu établir la combinaison pyrrolidinylamide/Rh₂(*S*-NTTL)₄ (**a**, GEA = CN, CO₂Me), et nous avons dans cette thèse étudié en détails la combinaison PMP-cétone/Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ (**b**, GEA = NO₂, CN, CO₂Me). Suite à la découverte du catalyseur optimal Rh₂(*S*-IBAZ)₄ dans notre réaction utilisant le composé diazoïque **118** possédant le groupement *trans*-directeur P(O)(*Oi*-Pr)₂, il serait donc probablement possible de substituer le groupement CN de **118** par d'autres GEA, menant à la découverte de nouvelles méthodes stéréosélectives de cyclopropanation afin de donner accès à d'autres dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs.

Schéma 136. Lien d'énantioinduction entre la nature du groupement *trans*-directeur et du catalyseur optimal

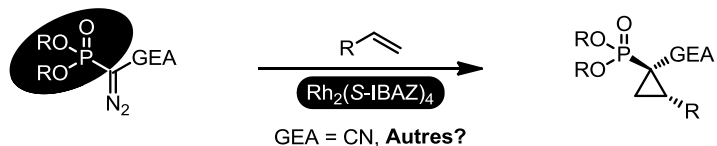
(a) Combinaison **Pyrrolidinylamide/Rh₂(S-NTTL)₄** (Travaux de David Marcoux)



(b) Combinaison **PMP-cétone/Rh₂(S-TCPTTL)₄** (chapitres 2 et 3)

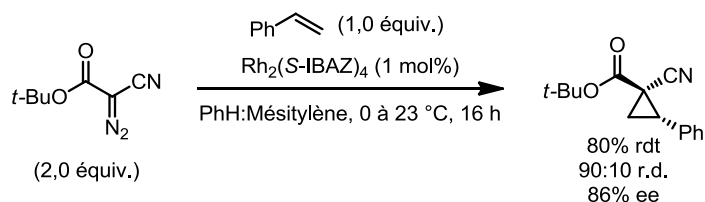


(c) Combinaison **P(O)(OR)₂/Rh₂(S-IBAZ)₄** (chapitre 6)



De plus, en connaissant le caractère isostérique de l'unité phosphonate par rapport aux carboxylates (voir section 6.1.1), il est possible d'envisager que le fait de remplacer l'unité P(O)(O*i*-Pr)₂ par un isostère de type carboxylate devrait aussi mener à une haute énantiosélectivité, toujours en utilisant le catalyseur Rh₂(S-IBAZ)₄. Dominic Fiset, un étudiant à la maîtrise dans notre groupe, a pu démontrer ce concept par le développement d'une méthode de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant un α-cyano diazoester isostérique à **118** et le catalyseur Rh₂(S-IBAZ)₄, dans des conditions très similaires aux nôtres (**Schéma 137**).

Schéma 137. Méthode de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant un α-cyano diazoester isostérique à **118** (Travaux de Dominic Fiset)



6.3.4 Dérivatisations potentielles des α -cyano cyclopropylphosphonates obtenus

Les α -cyano cyclopropylphosphonates hautement énantioenrichis obtenus via notre méthode ont un potentiel significatif en tant qu'intermédiaires synthétiques (**Schéma 138**). D'abord, la réduction chimiosélective du groupement cyano suivie d'une hydrolyse du phosphonate devrait mener à la synthèse d'acides β -aminocyclopropanephosphoniques (β -ACP).²¹⁰ Une hydrolyse du groupement cyano en amide primaire suivi d'un réarrangement de Hoffmann pourrait plutôt donner accès à des acides α -aminocyclopropanephosphoniques (α -ACP).²¹¹ De plus, connaissant déjà la réactivité des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs dans des réactions de substitutions nucléophiles stéréospécifiques (voir sections 1.3.1.2 et 3.3.4), nous pensons que les produits obtenus via notre méthode pourraient être employés comme substrats dans des réactions tandem de substitution nucléophile / oléfinatation de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), menant à des alcènes acycliques chiraux. En effet, le produit obtenu suite à la substitution nucléophile sur ces substrats est un réactif idéal pour ce type d'oléfinatation. D'ailleurs, le professeur Chung a récemment démontré que ce concept était valide avec un dérivé cyclopropylphosphonium achiral (**Schéma 139**).²¹² Il est à noter que ce projet est toujours en cours et ces dérivatisations devront être testées dans nos laboratoires sous peu.

Schéma 138. Utilités synthétiques envisagées des α -cyanocyclopropylphosphonates

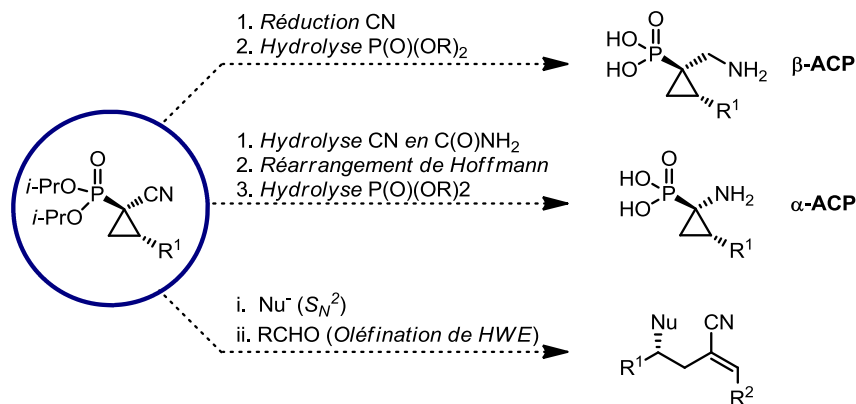
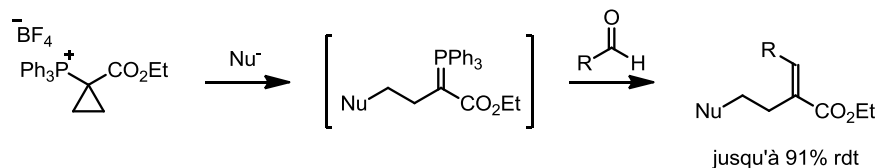


Schéma 139. Réaction tandem de substitution nucléophile / oléfination de Wittig développée par Chung²¹²



6.4 Conclusion

En somme, nous avons développé une méthode efficace pour la synthèse d'une vaste étendue de composé α -cyanocyclopropylphosphonates par catalyse avec des complexes de rhodium(II). Il a d'abord été possible d'identifier le composé diazoïque **118** en tant que substrat adéquat dans ce type de réaction au niveau de la réactivité et de la diastéréosélectivité (section 6.2.1), puis nous avons procédé à l'optimisation de la version racémique de cette réaction (section 6.2.2). En évaluant les différents alcènes compatibles dans ce système (section 6.2.3), nous avons réalisé que cette réaction permet d'accéder à une vaste étendue de produit structurellement variés, dû à une réactivité inégale dans le domaine de la cyclopropanation utilisant des composés diazoïques di-accepteurs. Encouragés par ces résultats, nous avons alors entrepris le développement d'une version énantiosélective de cette transformation (section 6.3). Lors de l'optimisation, un résultat clé a été l'identification des complexes de type azétidines en tant que catalyseurs idéaux dans cette réaction, plus précisément $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ (section 6.3.1). De plus, il a été possible d'augmenter significativement le rendement de réaction en utilisant un excès de **118** plutôt qu'un excès d'alcène, et d'abaisser la quantité de catalyseur en dégazant le solvant réactionnel. Suite à l'optimisation, les mêmes alcènes évalués pour la version racémique ont été soumis aux conditions de la version énantiosélective, menant à une variété de nouveaux dérivés α -cyanocyclopropylphosphonates énantioenrichis (section 6.3.2). Il est à noter qu'il s'agit de la première réaction de cyclopropanation énantiosélective utilisant des diazophosphonates di-accepteurs. La combinaison du groupement *trans*-directeur $\text{P}(\text{O})(\text{O}i\text{-Pr})_2$ et du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ pourrait probablement être réutilisée pour le

développement de nouvelles méthodes connexes par la substitution du groupement cyano par d'autres GEA (section 6.3.3). Les produits énanti enrichis obtenus par cette méthode ont un potentiel synthétique significatif, pouvant être transformés en dérivés d'acides α - et β -aminocyclopropanephosphoniques (ACP), ou être employés comme substrats dans une réaction tandem de substitution nucléophile / oléfination de HWE (section 6.3.4).

Chapitre 7 Conclusion générale

Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles réactions catalytiques asymétriques pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs par catalyse avec des complexes de rhodium(II). Ces composés possèdent leurs applications surtout en tant qu'intermédiaires synthétiques, pouvant mener à une variété de produits utiles via des manipulations de groupements fonctionnels, des réactions de substitution nucléophile ou des cycloadditions formelles. Suite à une étude mécanistique approfondie de la stéréoinduction de ces systèmes, il a été possible de développer trois méthodes distinctes pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques di-accepteurs diverses sous forme hautement énantioenrichie, et de démontrer leur utilité via une variété de dérivatisations synthétiques. Cette étude mécanistique effectuée a mené à une meilleure compréhension du comportement structural et du fonctionnement des catalyseurs de rhodium(II). Lors de ces recherches, nous avons également développé la première méthode générale permettant d'accéder aux catalyseurs de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques. Ces catalyseurs étant aussi utilisés dans d'autres réactions énantiosélectives, cette recherche dépasse le domaine de la cyclopropanation énantiosélective et a des implications dans d'autres sphères de la catalyse asymétrique. De plus, la découverte d'un nouveau système réactionnel impliquant l'utilisation de diazophosphonates a permis de développer la première synthèse catalytique asymétrique de dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs.

7.1 Chapitre 2: Synthèse énantiosélective de dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACC) *cis*

7.1.1 Résumé des travaux décrits au chapitre 2

Les dérivés d'acides 1-aminocyclopropanecarboxyliques (ACC) sont des unités particulièrement employées en chimie médicinale afin de modifier les propriétés d'une molécule bioactive. Malgré leur utilité, il n'existe que peu de méthodes catalytiques

asymétriques efficaces pour leur formation. En se servant de composés diazoïques di-accepteurs de type α -nitro diazoacétophénones, nous avons pu développer une méthodologie efficace et générale permettant un accès rapide à ces unités sous leur forme énantioenrichie. En se basant sur le modèle distéréosélectif de Doyle, il a d'abord été possible d'identifier un substrat idéal pour cette transformation afin d'accéder sélectivement au diastéréoisomère *cis* des produits correspondants de type α -nitrocyclopropylcétones énantioenrichis. Afin d'accéder aux acides aminés désirés, il a été possible d'oxyder la cétone en ester via une réaction de Baeyer-Villiger, et de réduire le groupement nitro en amine en minimisant la perte d'excès énantiomère.

7.1.2 Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 2

Malgré que la route synthétique développée menant à la synthèse de dérivés d'ACC *cis* énantioenrichis est assez efficace, plusieurs limitations existent et font partie des points à améliorer. Premièrement, seuls les dérivés d'ACC aromatiques sont accessibles par la méthode, dû au fait que les alcènes aliphatiques, moins nucléophiles que les dérivés de styrène, ne sont pas réactifs dans la réaction de cyclopropanation impliquant le composé diazoïque **3**. La découverte d'un catalyseur ou d'un composé diazoïque analogue permettant d'augmenter la réactivité du carbène métallique intermédiaire, tout en conservant une stéréosélectivité élevée pour le composé *cis*, serait donc désirable. Ensuite, bien que la réduction du groupement nitro par l'utilisation de l'indium métallique permette de minimiser la racémisation ayant lieu lors de ce procédé, le fait d'avoir à utiliser 20 équivalents de ce métal relativement coûteux est un désavantage significatif. Cet aspect de la méthode pourrait être amélioré par la découverte d'un agent réducteur peu dispendieux pouvant également effectuer cette réaction avec une efficacité comparable, idéalement en utilisant qu'une quantité catalytique de métal.

7.2 Chapitre 3: Contrôle de la stéréosélectivité par l'utilisation d'une PMP-cétone: synthèse énantiosélective des dérivés α -cyanocétones et β -cétoesters

7.2.1 Résumé des travaux décrits au chapitre 3

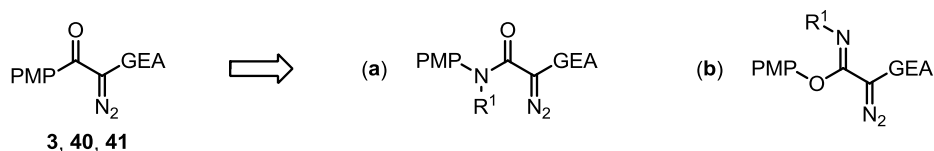
Différentes études mécanistiques expérimentales subséquentes ont permis de déterminer les facteurs responsables de la haute stéréosélectivité obtenue dans la réaction de cyclopropanation développée au chapitre 2, où le groupement PMP (*p*-méthoxyphényl) a été trouvé responsable de la stéréoinduction de ce système. Les résultats découlants de cette étude empirique appuient fortement la présence d'un effet stéréoélectronique stabilisant à l'état de transition, tel qu'initialement proposé par Doyle. De plus, la modification structurelle du composé diazoïque utilisé a permis une meilleure compréhension du mécanisme d'énantioinduction, menant au design rationnel et au développement de deux autres méthodes distinctes de cyclopropanation énantiosélective, soit utilisant des α -cyano-diazoacétophénones ou des β -céto-diazoesters. Les produits correspondants ont pu être obtenus sous leur forme énantio pure via recristallisation, puis utilisés dans diverses applications synthétiques, tel que la substitution nucléophile par des amines ou des organocuprates, la cycloaddition formelle, et de multiples modifications des groupements fonctionnels sur le cyclopropane.

7.2.2 Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 3

Bien que l'unité PMP-cétone a été déterminée comme étant un groupement contrôlant efficacement la stéréoinduction de diverses réactions de cyclopropanation catalysées par des complexes de rhodium(II), sa versatilité synthétique n'est pas idéale. En effet, tel que discuté à la section 3.3, suite à la réaction de cyclopropanation, une réaction de Baeyer-Villiger doit être effectuée sur les cétones **4**, **43** ou **44** afin de les transformer en esters, pour éventuellement se débarrasser du groupement PMP qui est rarement désiré dans

la cible synthétique finale. Afin d'améliorer ce point négatif de la méthode, il serait envisageable de modifier le groupement *trans*-directeur utilisé pour qu'il soit plus facilement dérivatisable, tout en gardant la basicité et l'encombrement requis pour l'obtention d'une bonne diastéréosélectivité. En se faisant, l'unité PMP devrait tout de même être conservée sur le substrat, puisque tel que vu à la section 3.1.2.2, elle est nécessaire pour l'énantioinduction via un empilement π avec le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$. Deux exemples de composés diazoïques qui pourraient être utilisés sont illustrés au **Schéma 140**. Dans les deux cas, le groupement PMP est situé sur le groupement *trans*-directeur afin d'assurer une haute énantiométrie. Tel qu'il a déjà été démontré par David Marcoux (voir **Schéma 85**, section 3.1.1.2), un amide est assez basique et encombré pour l'obtention d'une bonne diastéréosélectivité, et ce groupement pourrait permettre d'accéder rapidement à l'acide carboxylique correspondant via une simple hydrolyse après la réaction de cyclopropanation (**a**). Ensuite, il est possible d'envisager qu'une acétimide *N*-substituée, d'une basicité analogue à une imine, permettrait d'augmenter la versatilité synthétique du groupement *trans*-directeur (**b**). En effet, tel qu'il a récemment été démontré par le professeur Fokin, une imine est un groupement *trans*-directeur très efficace en cyclopropanation via un intermédiaire métal-carbène (voir **Schéma 35**, section 1.4.2.2.3). Dans les deux cas, la modification du groupement R^1 pourrait permettre de moduler la réactivité et la stabilité du composé diazoïque résultant.

Schéma 140. Substitutions hypothétiques de l'unité PMP cétone des composés diazoïques **3**, **40** et **41** par d'autres groupements *trans*-directeurs afin d'augmenter la versatilité synthétique des dérivés cyclopropaniques résultants



7.3 Chapitre 4: Étude conformationnelle des complexes de tétracarboxylate de Rh(II) chiraux et implications au niveau du mécanisme de stéréoinduction

7.3.1 Résumé des travaux décrits au chapitre 4

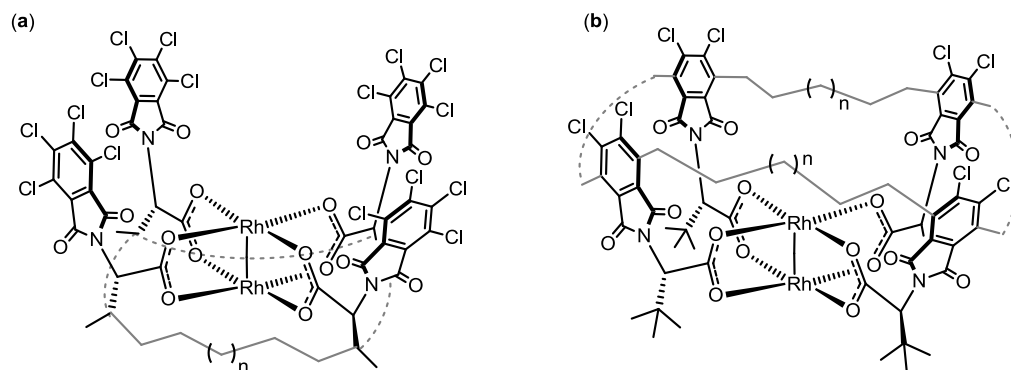
En étudiant le mécanisme d'énantioinduction de ces trois réactions développées, nous avons découvert la prééminence d'une conformation nommée 'All-Up' des catalyseurs de rhodium(II) chiraux utilisés. Puisque cette conformation était inattendue et précédemment prédite comme étant inefficace en termes de son énantioinduction, nous avons pris la décision d'effectuer une étude expérimentale plus approfondie du comportement structurel de ces complexes. Pour ce faire, nous avons d'abord obtenus différentes structures rayon-X, où la présence de liaisons halogènes intramoléculaires a été identifiée comme un élément rigidifiant cette conformation. La synthèse et l'évaluation de deux nouveaux catalyseurs a également permis de dissocier les deux facteurs clés responsables de la stéréoinduction dans ces réactions, soit la présence de liaisons halogènes et l'empilement π catalyseur-substrat. De plus, nous avons découverts que l'utilisation de ligands ajoutés complexants la position axiale de ces complexes peut permettre une amélioration de leur énantioinduction dans la réaction impliquant des α -nitrodiazoacétophénones. Puisque ces mêmes complexes sont également employés dans des réactions énantiosélectives d'insertion C-H ou X-H, de cycloaddition ou d'aziridination, les résultats obtenus dans ce chapitre pourront servir à également améliorer la compréhension de ces systèmes, menant à un développement plus rapide et efficace de nouveaux catalyseurs et/ou de nouvelles réactions asymétriques utiles.

7.3.2 Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 4

Bien que plusieurs évidences expérimentales ont été obtenues en faveur de la conformation 'All-Up' en tant que conformation active de $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, il est possible

d'envisager différentes structures de catalyseurs pouvant amener davantage d'évidences envers cette hypothèse. En effet, bien que des liaisons halogènes (non-covalentes) ont été identifiées dans sa structure, la possibilité que ces liens soient trop faibles pour demeurer en solution ne peut être écartée. Afin de prouver définitivement que cette conformation demeure rigide en solution dans nos conditions réactionnelles, il serait possible de fixer la conformation des ligands via des liaisons covalentes entre ces derniers (**Schéma 141**). Pour se faire, la synthèse d'un ligand tétradentate imaginaire analogue, lié soit par les chaînes latérales (**a**) ou les unités tétrachlorophthaloyles (**b**) devrait mener à une conformation 'All-Up' obligatoire du catalyseur résultant. Une vérification de la structure par rayons-X suivie de son évaluation en cyclopropanation utilisant le composé diazoïque **3** devrait mener à une stéréosélectivité élevée, si le catalyseur $\text{Rh}_2(S\text{-TCPTTL})_4$ réagit bel et bien dans une conformation 'All-Up'. Il est à noter que le cas dessiné au **Schéma 141a** serait plus adéquat qu'en (**b**), puisque tous les atomes de chlores des ligands originaux, nécessaires à l'énantioinduction via un empilement π avec le carbène métallique, sont conservés dans cette structure (voir section 4.2.3).

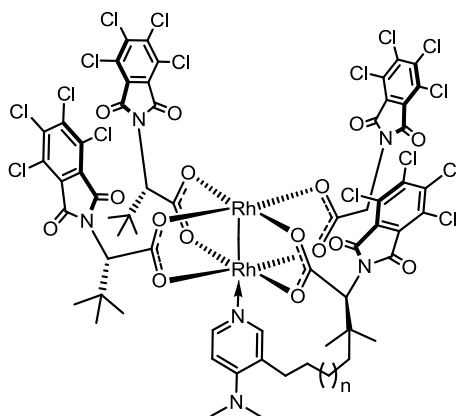
Schéma 141. Structures hypothétiques de catalyseurs de rhodium(II) chiraux analogues au $\text{Rh}_2(S\text{-TCPTTL})_4$ permettant de fixer sa conformation 'All-Up' via des liaisons covalentes entre les ligands



Ensuite, il est à noter que l'augmentation de l'énantioinduction par l'ajout d'une base de Lewis telle que DMAP au milieu réactionnel procède via un mécanisme toujours inconnu (section 4.2.4). En effet, l'hypothèse proposée à la **Figure 39**, bien qu'étant

théoriquement plausible, manque sérieusement de preuves expérimentales. Malgré plusieurs tentatives de recristallisation du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4(\text{DMAP})$ théoriquement formé dans ce procédé, l'obtention d'une structure rayon-X n'a pu être possible, probablement dû au caractère réversible d'une telle complexation d'un ligand neutre à la position axiale du complexe de rhodium(II) à température de la pièce. Dans chaque cas, seul des cristaux du complexe $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, sans DMAP, ont été obtenus. Afin de favoriser davantage la complexation du DMAP sur la face du dessous du catalyseur tel que l'hypothèse de la **Figure 39** le prévoit, un catalyseur analogue possédant une unité DMAP liée à la chaîne latérale d'un des ligands *S*-TCPTTL est envisageable (**Schéma 142**). Si notre hypothèse initiale s'avère véridique, en utilisant ce catalyseur dans nos conditions optimisées avec le composé diazoïque **3**, une légère augmentation de l'énantiosélectivité devrait être observée comparativement à $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$.

Schéma 142. Structure hypothétique d'un catalyseur de rhodium(II) chiral analogue au $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ permettant de vérifier la validité du mécanisme d'augmentation de l'énantioinduction par complexation du DMAP



7.4 Chapitre 5: Synthèse et applications de catalyseurs de rhodium(II) chiraux hétéroleptiques

7.4.1 Résumé des travaux décrits au chapitre 5

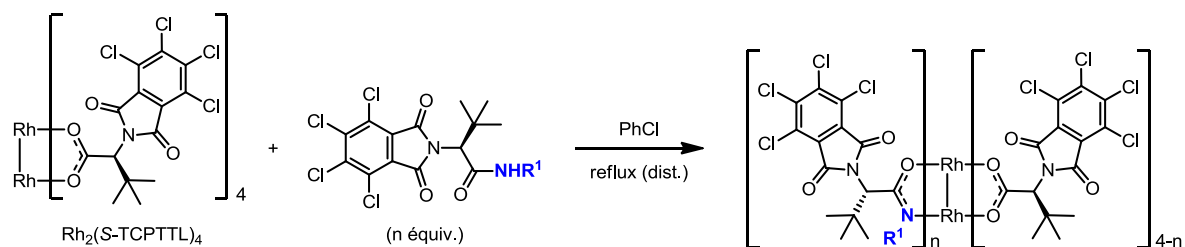
Afin d'approfondir cette étude davantage, nous avons voulu accéder aux catalyseurs de Rh(II) hétéroleptiques analogues, c'est-à-dire contenant plus d'un type de ligand chiral. L'inexistence d'une méthode de synthèse générale de ce type de complexe dans la littérature nous a poussés à développer une méthodologie permettant leur synthèse divergente. La clé de cette méthode réside dans la compréhension des propriétés chromatographiques de ces complexes permettant leur isolement, qui sont hautement influencées par la présence d'halogènes dans leur structure. Ces complexes ont été utilisés pour étudier davantage l'influence des liaisons halogènes rigidifiant le catalyseur sur son efficacité d'énantioinduction dans nos réactions. Nous avons également pu démontrer que ces complexes hétéroleptiques peuvent permettre d'optimiser la structure d'un catalyseur pour augmenter l'excès énantiomère obtenu dans une réaction de cyclopropanation énantiosélective. Encore une fois, la versatilité des complexes de rhodium(II) en tant que catalyseurs dans des réactions procédant via un intermédiaire métal-carbène pourra faire diverger cette méthodologie développée vers d'autres domaines importants de la catalyse asymétrique.

7.4.2 Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 5

Tel que mentionné à la section 5.2.2, il n'a pas été possible de synthétiser des complexes de type carboxylate-amidate via notre méthode développée pour la synthèse de catalyseurs hétéroleptiques. Dû à l'énorme différence de réactivité entre les tétracarboxamidates et les tétracarboxylates de rhodium(II),⁶³ il serait cependant désirable d'arriver à synthétiser ce type de complexe hétéroleptique, puisque ces catalyseurs permettraient alors d'accéder à une réactivité intermédiaire. De façon encore plus

intéressante pour notre système impliquant le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$, il serait possible de moduler la réactivité du catalyseur sans en affecter l'environnement chiral, en utilisant des ligands amidates préparés à partir de *S*-TCPTTL (**Schéma 143**). Ces complexes permettraient alors de dissocier les propriétés stériques et électroniques du catalyseur optimal de notre système, $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$. Vu que la séparation du mélange de complexes hétéroleptiques risque d'être assez ardue étant donné qu'ils possèdent le même nombre de ligands chlorés, il serait probablement préférable de commencer avec $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ comme substrat, en ajoutant le nombre d'équivalents désiré de l'amide correspondante.

Schéma 143. Préparation envisagée de catalyseurs hétéroleptiques de types carboxylate-amidate stériquement analogues au $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$



7.5 Chapitre 6: Cyclopropanation énantiosélective d'alcènes utilisant des α -cyano-diazophosphonates par catalyse avec des complexes de Rh(II)

7.5.1 Résumé des travaux décrits au chapitre 6

Afin d'accéder à différents autres dérivés cyclopropaniques di-accepteurs utiles, nous nous sommes par la suite intéressés à l'utilisation de diazophosphonates en tant que substrats en cyclopropanation stéréosélective. Malgré le caractère isostérique des dérivés cyclopropylphosphonates di-accepteurs par rapport aux analogues cyclopropylcarboxylates

bien connus, aucune méthode catalytique asymétrique n'existait dans la littérature pour leur formation avant le début de ce projet. Il a d'abord été possible d'identifier le substrat idéal dans ce type de réaction afin de maximiser le rendement et le ratio diastéréomérique observé, puis une optimisation approfondie des conditions réactionnelles a permis l'établissement d'une méthode générale de cyclopropanation diastéréosélective pour la formation de dérivés α -cyanocyclopropylphosphonates sous leur forme racémique. Encouragés par la vaste étendue des alcènes compatibles en tant que substrats dans cette réaction, nous avons entrepris le développement d'une version énantiosélective. Suite à l'identification du catalyseur $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ en tant que catalyseur optimal avec ce type de composé diazoïque, il a été possible de synthétiser un nombre important de dérivés α -cyanocyclopropylphosphonates énantioenrichis de structures variées.

7.5.2 Perspectives concernant les travaux décrits au chapitre 6

Malgré la multitude d' α -cyanocyclopropylphosphonates énantioenrichis obtenus par notre méthode, le potentiel synthétique de ces dérivés cyclopropaniques reste à être exploité. Tel que discuté à la section 6.3.4 (voir **Schéma 138**), ces composés sont des précurseurs potentiels de multiples produits utiles en synthèse et en chimie médicinale dont des dérivés d'acides aminocyclopropylphosphoniques (α - ou β -ACP). De plus, ils sont des substrats intéressants pour des réactions tandem de substitution nucléophile / oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).

Chapitre 8 Partie expérimentale

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée un minimum de 8 heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous un flux d'argon en utilisant les techniques standards.²¹³ Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products et Akzo Nobel Chemicals et sont de «qualité réactif ou technique». La purification des produits est laissée à la discrétion du chimiste et, si nécessaire, se fait en accord avec les techniques standards.²¹⁴ Les solvants usuels proviennent de VWR et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs isolés après distillation, chromatographie éclairée sur gel de silice, HPLC ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants: lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA), solution de *p*-anisaldehyde dans l'éthanol 95%, solution de vaniline dans l'éthanol 95% ou vapeur d'iode. Les chromatographies éclairées sur gel de silice sont réalisées selon la procédure de W. C. Still²¹⁵ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle R10030B (40-63 µm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-400 (400 MHz, 100 MHz et 162 MHz (^{31}P)), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz (^{19}F) et 121 MHz (^{31}P)), AV-700 (700 MHz, et 150 MHz) utilisant des sondes BBO, QNP ou DUAL. Les déplacements chimiques sont

exprimés en ppm sur l'échelle δ et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré.²¹⁶ L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet et br = large), de la ou des constante(s) de couplage, et de l'intégration. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre.^{217,218} Au besoin, l'exactitude des structures est confirmée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à diode. La chromatographie en phase liquide à haute performance préparative a été effectuée à l'aide d'un appareil Agilent 1100 préparatif équipé d'un collecteur de fraction et d'un détecteur UV. Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r). Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent, utilisant l'hydrogène comme gaz porteur (63 psi) et muni d'un détecteur à ionisation de flamme (FID). Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, la température, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r).

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de haute ou basse résolution ont été effectués en utilisant la technique d'ionisation EI, ES,

FAB, MAB ou APCI. La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons-X de l'Université de Montréal.

Les protocoles et la caractérisation des nouveaux produits mentionnés dans le cadre de la présente thèse seront décrits à l'Annexe 1. Par ailleurs, en accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, la caractérisation sera écrite en anglais pour être conforme avec les articles scientifiques publiés. Les données cristallographiques des différentes analyses par diffractions des rayons-X seront dans les Annexes suivantes.

Bibliographie

- ¹ (a) Herranz, M. A.; Beulen, M. W. J.; Rivera, J. A.; Echegoyen, L.; Diaz, M. C.; Illescas, B. M.; Martin, N. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2048.
- ² (a) Dalisay, D. S.; Morinaka, B. I.; Skepper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7552.
- ³ (a) Levina, E. V.; Kalinovsky, A. I.; Andriyashenko, P. V.; Dmitrenok, P. S.; Aminin, D. L.; Stonik, V. A. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1541.
- ⁴ (a) Puozzo, C.; Panconi, E.; Deprez, D. *Int. Clin. Psychopharmacology* **2002**, *17*, S25.
- ⁵ (a) Singh, A. K.; Rao, M. N.; Simpson, J. H.; Li, W.-S.; Thornton, J. E.; Kuehner, D. E.; Kacsur, D. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **2002**, *6*, 618.
- ⁶ (a) Herranz, M. A.; Beulen, M. W. J.; Rivera, J. A.; Echegoyen, L.; Diaz, M. C.; Illescas, B. M.; Martin, N. *J. Mater. Chem.* **2002**, *12*, 2048.
- ⁷ (a) Guliev, K.; Mamedli, S.; Guliev, A. *Russ. J. Appl. Chem.* **2010**, *83*, 2020.
- ⁸ (a) Donaldson, W. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8589.
- ⁹ (a) Closs, G. L.; Klinger, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3265.
- ¹⁰ (a) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Fader, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, *42*, 1.
- ¹¹ (a) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433.

-
- ¹² Pour des revues sur les dérivés cyclopropaniques en tant qu'«horloges radicalaires», voir : (a) Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317. (b) Nonhebel, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 347.
- ¹³ Pour des exemples récents de l'utilisation de dérivés cyclopropaniques en tant qu'«horloge radicalaire» dans une étude mécanistique, voir : (a) Harvey, M. E.; Musaev, D. G.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17207. (b) Wang, Z.; Zhu, L.; Yin, F.; Su, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4258. (c) Miyake, Y.; Nakajima, K.; Nishibayashi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338. (d) Xia, D.; Wang, Y.; Du, Z.; Zheng, Q.-Y.; Wang, C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 588. (e) Zlotorzynska, M.; Sammis, G. M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6264. (f) Hashizume, S.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4288.
- ¹⁴ Pour des exemples de réactions d'ouverture de dérivés cyclopropaniques neutres ou mono-accepteurs par des méthodes non-radicalaires, voir : (a) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165. (b) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117. (c) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4864.
- ¹⁵ Pour des revues de la littérature sur l'utilisation des cyclopropanes di-accepteurs en synthèse, voir : (a) Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66. (b) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051. (c) Campbell, M. J.; Johnson, J. S.; Parsons, A. T.; Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6317.
- ¹⁶ Pour des revues de la littérature sur l'utilisation des cyclopropanes donneurs-accepteurs en synthèse, voir : (a) Wenkert, E. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 27. (b) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. (c) Reissig, H.-U. *Top. Curr. Chem.* **1988**, *144*, 73. (d) Schneider, T. F.; Werz, D. B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1848.

-
- ¹⁷ (a) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897.
- ¹⁸ (a) Bone, W. A.; Perkin, W. H. *J. Chem. Soc., Trans.* **1895**, *67*, 108.
- ¹⁹ (a) Lifchits, O.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809. (b) Lifchits, O.; Alberico, D.; Zakharian, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6838.
- ²⁰ (a) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5373. (b) Marcoux, D.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8939.
- ²¹ (a) Cérat, P.; Gritsch, P. J.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 564.
- ²² Pour d'autres exemples de réactions de type $S_N^{2'}$ sur des dérivés cyclopropaniques di-accepteurs, voir : (a) Dieskau, A. P.; Holzwarth, M. S.; Plietker, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5048. (b) Miyaura, N.; Itoh, M.; Sasaki, N.; Suzuki, A. *Synthesis* **1975**, 317. (c) Daviaud, G.; Miginiac, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 997. (d) Grieco, P. A.; Finkelhor, R. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2100.
- ²³ (a) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014. (b) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642. (c) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1057. (d) Smith, A. G.; Slade, M. C.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1996. (e) Pour une version intramoléculaire, voir : Xing, S.; Pan, W.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3215. (f) Pour une version catalysée au Pd, voir : Parsons, A. T.; Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2541.

-
- ²⁴ (a) Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10370. (b) Sanders, S. D.; Ruiz-Olalla, A.; Johnson, J. S. *Chem Commun* **2009**, 5135. (c) Karadeolian, A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6830.
- ²⁵ (a) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242. (b) Kang, Y.-B.; Tang, Y.; Sun, X.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 299. (c) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 777.
- ²⁶ (a) Pour une réaction analogue utilisant des composés azo plutôt qu'une imine, voir : Korotkov, V. S.; Larionov, O. V.; Hofmeister, A.; Magull, J.; de Meijere, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7504.
- ²⁷ (a) Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196. (b) Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7945.
- ²⁸ (a) Parsons, A. T.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3122. (b) Parsons, A. T.; Smith, A. G.; Neel, A. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9688.
- ²⁹ (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.
- ³⁰ (a) Trost, B. M.; Morris, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6167.
- ³¹ (a) Wu, X.; Li, L.; Zhang, J. *Chem Commun* **2011**, *47*, 7824. (b) Zhang, J.; Chen, Z.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *Chem Commun* **2012**, *48*, 1817. (c) Liu, R.; Zhang, M.; Zhang, J. *Chem Commun* **2011**, *47*, 12870. (d) Chen, Z.; Wei, L.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1170. (e) Li, L.; Wu, X.; Zhang, J. *Chem Commun* **2011**, *47*, 5049.

-
- ³² (a) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023. (b) Wu, L.; Shi, D. *M. Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1149.
- ³³ Pour une version catalytique asymétrique utilisant un acide de Lewis chiral, ;voir: (a) Kang, Y.-B.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3918.
- ³⁴ (a) Young, I. S.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465. (b) Young, I. S.; Williams, J. L.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 953. (c) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6560.
- ³⁵ (a) Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689. (b) Yu, X.; Qiu, G.; Liu, J.; Wu, J. *Synthesis* **2011**, 2268.
- ³⁶ Pour un exemple récent de ce type de stratégie, voir : (a) Coscia, R. W.; Lambert, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2496.
- ³⁷ (a) Pour un rare exemple de ce type de réarrangement (**b1**), voir : Larsen, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5932.
- ³⁸ (a) Stevens, R. V.; Fitzpatrick, J. M.; Kaplan, M.; Zimmerman, R. L. *J. Chem. Soc. D: Chem. Commun.* **1971**, 857. (b) Pinnick, H. W.; Chang, Y.-H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 837. (c) Huang, P.; Zhang, R.; Liang, Y.; Dong, D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1639. (d) Wei, Y.; Lin, S.; Zhang, J.; Niu, Z.; Fu, Q.; Liang, F. *Chem Commun* **2011**, *47*, 12394.
- ³⁹ (a) Bowman, R. K.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 573.

-
- ⁴⁰ (a) Moran, J.; Smith, A. G.; Carris, R. M.; Johnson, J. S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18618.
- ⁴¹ (a) Novikov, R. A.; Korolev, V. A.; Timofeev, V. P.; Tomilov, Y. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4996. (b) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Chagarovskiy, A. O.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8852. (c) Novikov, R. A.; Timofeev, V. P.; Tomilov, Y. V. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, DOI: 10.1021/jo300720d.
- ⁴² (a) Phun, L. H.; Patil, D. V.; Cavitt, M. A.; France, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1952. (b) Patil, D. V.; Phun, L. H.; France, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5684.
- ⁴³ Pour des revues générales de la littérature sur la synthèse de dérivés cyclopropaniques, voir : (a) Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Wiley & Sons: New York, 1987. (b) *Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI*; de Meijere, A., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 2000; Vol. 207. (c) *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry*; Thieme: Stuttgart, 1997; Vol. E 17c.
- ⁴⁴ Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Vereshchagin, A. N.; Gorbunov, S. V.; Belyakov, P. A.; Nikishin, G. I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9129.
- ⁴⁵ Pour des exemples récents de l'utilisation de la stratégie [3+0] pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques, voir : (a) Kallemeyn, J. M.; Mulhern, M. M.; Ku, Y.-Y. *Synlett* **2011**, 535. (b) Melancon, B. J.; Perl, N. R.; Taylor, R. E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1425. (c) den Hartog, T.; Rudolph, A.; Maciá, B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14349. (d) Campbell, M. J.; Pohlhaus, P. D.; Min, G.; Ohmatsu, K.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9180. (e) Fan, R.; Ye, Y.; Li, W.; Wang, L. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2488. (f) Xuan, Y.-n.; Nie, S.-z.; Dong, L.-t.; Zhang, J.-m.; Yan, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1583. (g) Ma, S.; Jiao, N.;

Zhao, S.; Hou, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2837. (h) Oh, C. H.; Rhim, C. Y.; Song, C. H.; Ryu, J. H. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 1140.

- ⁴⁶ Pour des exemples récents de fonctionnalisation des dérivés cyclopropéniques pour accéder à l'unité cyclopropane, voir : (a) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198. (b) Rubin, M.; Gevorgyan, V. *Synthesis* **2004**, 796. (c) Alnasleh, B. K.; Sherrill, W. M.; Rubin, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3231. (d) Phan, D. H. T.; Kou, K. G. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16354. (e) Liu, F.; Bugaut, X.; Schedler, M.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 12626. (f) Patel, P. R.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8527. (g) Patel, P. R.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3540. (h) Bugaut, X.; Liu, F.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8130. (i) Banning, J. E.; Prosser, A. R.; Alnasleh, B. K.; Smarker, J.; Rubina, M.; Rubin, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3968. (j) Krämer, K.; Leong, P.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 819. (k) Tenaglia, A.; Le Jeune, K.; Giordano, L.; Buono, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 636. (l) Xie, X.; Yang, Z.; Fox, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3847.
- ⁴⁷ Pour des revues de la littérature sur la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques, voir : (a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. (b) Davies, H. M. L. *Org. React. (N.Y.)* **2001**, *57*, 1. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041. (d) Roy, M.-N.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. 'Cyclopropanation Reactions' (Chapitre 1.14) dans *Stereoselective Synthesis: Stereoselective Reactions of Carbon-Carbon Double Bonds*; Georg Thieme Verlag KG; New York, 2011; pp 731-817.
- ⁴⁸ Pour une revue exhaustive des réactions de Simmons-Smith, voir: (a) Charette, A. B.; Beauchemin, A. *Org. React.* **2001**, *58*, 1.

-
- ⁴⁹ (a) Kawabata, N.; Naka, M.; Yamashita, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2676. (b) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Fujita, T. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 243. (c) Seyferth, D.; Eisert, M. A.; Todd, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 121. (d) Maeda, T.; Tada, H.; Yasuda, K.; Okawara, R. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 13.
- ⁵⁰ (a) Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974.
- ⁵¹ (a) Winstein, S.; Sonnenberg, J.; De Vries, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 6523. (b) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307. (c) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197.
- ⁵² (a) Moss, R. A.; Chen, E. Y.; Banger, J.; Matsuo, M. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4365.
- ⁵³ Pour un rare exemple de cyclopropanation énantiosélective d'alcènes non-fonctionnalisés (ne portant pas de groupement proximal basique) via une réaction de Simmons-Smith, voir : (a) Long, J.; Yuan, Y.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13632. (b) Long, J.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2737. (c) Long, J.; Xu, L.; Du, H.; Li, K.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5226.
- ⁵⁴ (a) Charette, A. B.; Juteau, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2651. (b) Charette, A. B.; Prescott, S.; Brochu, C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1081. (c) Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11943.
- ⁵⁵ (a) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2575. (b) Imai, N.; Takahashi, H.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 177. (c) Denmark, S. E.; Christenson, B. L.; Coe, D. M.; O'Connor, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2215. (d) Imai, N.; Sakamoto, K.; Maeda, M.; Kouge, K.; Yoshizane, K.; Nokami, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1423. (e) Charette, A. B.; Brochu, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11367. (f) Charette, A. B.; Molinaro, C.; Brochu, C. *J. Am.*

Chem. Soc. **2001**, *123*, 12168. (g) Lacasse, M.-C.; Poulard, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12440. (h) Shitama, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2450.

- ⁵⁶ Pour des exemples de l'utilisation de la cyclopropanation Simmons-Smith énantiosélective de Charette en synthèse de molécules bioactives complexes, voir :
- (a) Falck, J. R.; Mekonnen, B.; Yu, J.; Lai, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6096. (b) Itoh, T.; Inoue, H.; Emoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 409. (c) Hoffmann, R. W.; Koberstein, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 595. (d) Paterson, I.; Davies, R. D. M.; Marquez, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 603. (e) Charette, A. B.; Jolicoeur, E.; Bydlinski, G. A. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3293. (f) Barrett, A. G. M.; Kasdorf, K. *Chem Commun* **1996**, 325. (g) Barrett, A. G. M.; Doubleday, W. W.; Kasdorf, K.; Tustin, G. J.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 407. (h) Barrett, A. G. M.; Kasdorf, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11030. (i) Barrett, A. G. M.; Doubleday, W. W.; Kasdorf, K.; Tustin, G. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3280. (j) Barrett, A. G. M.; Hamprecht, D.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7863. (k) Charette, A. B.; Lebel, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10327. (l) Charette, A.; Juteau, H. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16277. (m) Nicolaou, K. C.; Li, J.; Zenke, G. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1977. (n) Nicolaou, K. C.; Namoto, K.; Ritzén, A.; Ulven, T.; Shoji, M.; Li, J.; D'Amico, G.; Liotta, D.; French, C. T.; Wartmann, M.; Altmann, K.-H.; Giannakakou, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9313. (o) Verbicky, C. A.; Zercher, C. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8723. (p) Liu, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10772. (q) Muir, J. C.; Pattenden, G.; Ye, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2243. (r) Huang, H.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4383. (s) Hopkins, C. D.; Schmitz, J. C.; Chu, E.; Wipf, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4088. (t) Schiess, R.; Gertsch, J. r.; Schweizer, W. B.; Altmann, K.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1436. (u) White, J. D.; Kim, T.-S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5612.

(v) Nagle, D. G.; Gerald, R. S.; Yoo, H.-D.; Gerwick, W. H.; Kim, T.-S.; Nambu, M.; White, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1189. (w) Lai, J.-Y.; Yu, J.; Mekonnen, B.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7167. (x) Wipf, P.; Xu, W. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6556. (y) Ghosh, A. K.; Liu, C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 635.

⁵⁷ (a) Charette, A. B.; Lemay, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 1090.

⁵⁸ (a) Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15633.

⁵⁹ (a) Beaulieu, L.-P. B.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11829.

⁶⁰ (a) Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15624. (b) Charette, A. B.; Gagnon, A.; Fournier, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 386.

⁶¹ (a) Shchepin, V.; Stepanyan, Y.; Silaichev, P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 929. (b) Kawai, D.; Kawasumi, K.; Miyahara, T.; Hirashita, T.; Araki, S. *Synlett* **2008**, 2977. (c) Kawai, D.; Kawasumi, K.; Miyahara, T.; Hirashita, T.; Araki, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10390. (d) Chen, C.; Huang, Y.-Z.; Shen, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1033. (e) Chen, C.; Yi, L.; Yao-Zeng, H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3011. (f) Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1286. (g) Kawabata, N.; Tanimoto, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3517. (h) Kawabata, N.; Yano, S.; Hashimoto, J.; Yoshida, J.-i. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2539. (i) Cairns, T. L.; Carboni, R. A.; Coffman, D. D.; Engelhardt, V. A.; Heckert, R. E.; Little, E. L.; McGeer, E. G.; McKusick, B. C.; Middleton, W. J.; Scribner, R. M.; Theobald, C. W.; Winberg, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2775. (j) Matsuki, T.; Hu, N. X.; Otsubo, T.; Ogura, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 2105. (k) Napolitano, C.; Borriello, M.; Cardullo, F.; Donati, D.; Paio, A.; Manfredini, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5492. (l) Shchepin, V.; Stepanyan, Y.; Silaichev, P.; Kodess, M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, *76*, 1919.

-
- ⁶² (a) Charette, A. B.; Cote, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12721.
- ⁶³ (a) Doyle, M. P.; McKervey, A. M.; Ye, T., *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*, Wiley: New York, (1998).
- ⁶⁴ (a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239. (b) Nozaki, H.; Takaya, H.; Moriuti, S.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655.
- ⁶⁵ (a) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726. (b) Lo, M. M. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10270.
- ⁶⁶ (a) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223. (b) Park, S.-B.; Murata, K.; Matsumoto, H.; Nishiyama, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2487. (c) Ito, J.-i.; Ujiie, S.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4986.
- ⁶⁷ (a) Ruppel, J. V.; Gauthier, T. J.; Snyder, N. L.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2273. (b) Chen, Y.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5931. (c) Chen, Y.; Ruppel, J. V.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12074.
- ⁶⁸ (a) Kanchiku, S.; Suematsu, H.; Matsumoto, K.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3889. (b) Suematsu, H.; Kanchiku, S.; Uchida, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10327.
- ⁶⁹ (a) DeAngelis, A.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7230.
- ⁷⁰ (a) Charette, A. B.; Bouchard, J.-E. *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 533.

-
- ⁷¹ (a) Ye, T.; Zhou, C. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 1159. (b)
- ⁷² (a) Zhu, S.; Ruppel, J. V.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5042.
- ⁷³ (a) Morandi, B.; Mariampillai, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1101.
- ⁷⁴ Pour des exemples non-fructueux de cyclopropanation catalytique asymétrique utilisant des composés diazoïques di-accepteurs, voir : (a) Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145. (b) Charette, A. B.; Wurz, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 83. (c) Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253. (d) Piqué, C.; Fährdrich, B.; Pfaltz, A. *Synlett* **1995**, 491. (e) Koskinen, A. M. P.; Hassila, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4479.
- ⁷⁵ (a) Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347. (b) Ghanem, A.; Gardiner, M. G.; Williamson, R. M.; Müller, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3291.
- ⁷⁶ Pour une methode récente d'une efficacité comparable utilisant un complexe de Rh(I) chiral, voir: (a) Nishimura, T.; Maeda, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7324.
- ⁷⁷ (a) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252. (b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327. (c) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313. (d) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262.
- ⁷⁸ (a) Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014.

-
- ⁷⁹ (a) Marcoux, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155. (b) Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970.
- ⁸⁰ (a) Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8460. (b) Zhu, S.; Xu, X.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12796.
- ⁸¹ (a) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133. (b) Doyle, M. P.; Zhou, Q.-L.; Charnsangavej, C.; Longoria, M. A.; McKerverey, M. A.; García, C. F. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4129. (c) Davies, H. M. L.; Rusiniak, L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8811. (d) Reddy, R. P.; Lee, G. H.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3437. (e) Denton, J. R.; Sukumaran, D.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2625. (f) Denton, J. R.; Cheng, K.; L. Davies, H. M. *Chem Commun* **2008**, 1238. (g) Denton, J. R.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 787.
- ⁸² (a) Chuprakov, S.; Hwang, F. W.; Gevorgyan, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4757. (b) Horneff, T.; Chuprakov, S.; Chernyak, N.; Gevorgyan, V.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14972. (c) Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034. (d) Grimster, N.; Zhang, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2510.
- ⁸³ (a) Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagihara, T.; Takano, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860. (b) Honma, M.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9007. (c) Honma, M.; Takeda, H.; Takano, M.; Nakada, M. *Synlett* **2009**, 1695. (d) Hirai, S.; Nakada, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 518.
- ⁸⁴ (a) Müller, P.; Boléa, C. *Synlett* **2000**, 826. (b) Müller, P.; Boléa, C. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1093.

-
- ⁸⁵ (a) Xu, X.; Lu, H.; Ruppel, J. V.; Cui, X.; Lopez de Mesa, S.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15292.
- ⁸⁶ Pour des exemples non-fructueux de ce type de cyclopropanation en catalyse asymétrique, voir : (a) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Faucher, A.-M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3375. (b) Pfaltz, A. dans *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. II, p. 513.
- ⁸⁷ Pour des exemples de ce type d'approche, voir: (a) Abadallah, H.; Gree, R.; Carrie, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 503. (b) Vallgarda, J.; Appelberg, U.; Csoregh, I.; Hacksell, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 461. (c) Vallgarda, J.; Hacksell, U. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5625. (d) Vangveravong, S.; Nichols, D. E. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3409.
- ⁸⁸ (a) Krollpfeiffer, F.; Hartmann, H. *Chem. Ber.* **1950**, *83*, 90.
- ⁸⁹ (a) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867. (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353. (c) Corey, E. J.; Jautelat, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3912.
- ⁹⁰ Pour des revues de la littérature sur l'utilisation du réactif de Corey-Chaykovsky en cyclopropanation, voir : (a) Gololobov, Y. G.; Nesmeyanov, A. N.; Iysenko, V. P.; Boldeskul, I. E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2609. (b) Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2341.
- ⁹¹ Pour des exemples de l'utilisation d'ylures de phosphores en cyclopropanation stéréosélective voir: (a) Avery, T. D.; Haselgrove, T. D.; Taylor, D. K.; Tiekink, E.

R. T.; Rathbone, T. J. *Chem Commun* **1998**, 333. (b) Avery, T. D.; Greatrex, B. W.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1319. (c) Avery, T. D.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5531. (d) Avery, T. D.; Fallon, G.; Greatrex, B. W.; Pyke, S. M.; Taylor, D. K.; Tiekink, E. R. T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7955. (e) Kimber, M. C.; Taylor, D. K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3142. (f) Palmer, F. N.; Taylor, D. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1323. (g) Avery, T. D.; Jenkins, N. F.; Kimber, M. C.; Lupton, D. W.; Taylor, D. K. *Chem Commun* **2002**, 28. (h) Krief, A.; Dumont, W.; Pasau, P.; Lecomte, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3039. (i) Krief, A.; Provins, L.; Froidbise, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1437. (j) Krief, A.; Provins, L.; Froidbise, A. *Synlett* **1999**, 1936. (k) Krief, A.; Dumont, W.; Pasau, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1079. (l) Krief, A.; Dumont, W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1083. (m) Gibson, S. E.; Gil, R.; Prechtel, F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1007. (n) Gibson, S. E.; Jefferson, G. R.; Prechtel, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1535. (o) De Vos, M. J.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 103. (p) Bernardi, A.; Scolastico, C.; Villa, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3733. (q) Chinchilla, R.; Nájera, C.; García-Granda, S.; Menéndez-Velázquez, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5799. (r) Hanessian, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10393.

⁹² Pour des exemples de l'utilisation d'ylures d'arsenic en cyclopropanation stéréosélective voir: (a) Huang, Y.-Z.; Shen, Y. *Adv. Organomet. Chem.* **1982**, *20*, 115. (b) Shen, Y.; Liao, Q. *Synthesis* **1988**, 321. (c) Shen, Y.; Liao, Q. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 31. (d) Shen, Y.; Qi, M. *J. Chem. Res. (S)* **1996**, 328

⁹³ Pour des exemples de l'utilisation d'ylures de tellurium en cyclopropanation stéréosélective voir: (a) Huang, Y.-Z.; Tang, Y.; Zhou, Z.-L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1667. (b) Guo, X.; Shen, W.; Shao, J.; Zhong, Q. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3275.

(c) Guo, X.; Shen, W.; Zheng, M.; Zhong, Q. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 3363. (d) Huang, Y.-Z.; Tang, Y.; Zhou, Z.-L.; Huang, J.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, *7*. (e) Huang, Y.-Z.; Tang, Y.; Zhou, Z.-L.; Xia, W.; Shi, L.-P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 893. (f) Tang, Y.; Huang, Y.-Z.; Dai, L.-X.; Chi, Z.-F.; Shi, L.-P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5762. (g) Tang, Y.; Huang, Y.-Z.; Dai, L.-X.; Sun, J.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 954. (h) Ye, S.; Yuan, L.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6257. (i) Tang, Y.; Chi, Z.-F.; Huang, Y.-Z.; Dai, L.-X.; Yu, Y.-H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8747. (j) Ye, S.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5717. (k) Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13030. (l) Zheng, J.-C.; Liao, W.-W.; Tang, Y.; Sun, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12222.

⁹⁴ (a) Deng, X.-M.; Cai, P.; Ye, S.; Sun, X.-L.; Liao, W.-W.; Li, K.; Tang, Y.; Wu, Y.-D.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9730. (b) Ye, S.; Huang, Z.-Z.; Xia, C.-A.; Tang, Y.; Dai, L.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2432. (c) Pyne, S. G.; Dong, Z.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2337. (d) Pyne, S. G.; Dong, Z.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2607.

⁹⁵ Pour d'autres exemples de l'utilisation d'ylures de soufre chiraux en quantité stoechiométrique en cyclopropanation stéréosélective, voir : (a) Johnson, C. R. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 341. et les références citées dans l'article. (b) Walker, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 961. (c) Toru, T.; Nakamura, S.; Takemoto, H.; Ueno, Y. *Synlett* **1997**, 449. (d) Solladié-Cavallo, A.; Diep-Vohuule, A.; Isarno, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1689. (e) Solladié-Cavallo, A. *Enantiomer* **1999**, *4*, 173. (f) K. Aggarwal, V.; W. Smith, H.; V. H. Jones, R.; Fieldhouse, R. *Chem Commun* **1997**, 1785. (g) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Hynd, G.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R.; Spey, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3267.

-
- ⁹⁶ (a) Magauer, T.; Mulzer, J.; Tiefenbacher, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5306. (b) Pour un autre exemple de cette approche en synthèse stéréosélective de molécules complexes, voir : Thompson, S. K.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5979.
- ⁹⁷ Pour des exemples récents de l'utilisation d'auxiliaires chiraux pour la réaction de Corey-Chaykovsky, voir: (a) Yamazaki, S.; Kataoka, H.; Yamabe, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2367. (b) Mamai, A.; Madalengoitia, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9009. (c) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4639. (d) Calmes, M.; Daunis, J.; Escale, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 395. (e) Abellán, T.; Mancheño, B.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6627. (f) Midura, W. H.; Krysiak, J. A.; Wieczorek, M. W.; Majzner, W. R.; Mikołajczyk, M. *Chem. Commun.* **1998**, 1109. (g) Midura, W. H.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3061.
- ⁹⁸ (a) Meyers, A. I.; Romine, J. L.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7245. (b) Romo, D.; Romine, J. L.; Midura, W.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4951. (c) Es-Sayed, M.; Devine, P.; Burgess, L. E.; de Meijere, A.; Meyers, A. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 141.
- ⁹⁹ (a) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R. *Chem. Commun.* **1997**, 1785. (b) Aggarwal, V. K.; Smith, H. W.; Hynd, G.; Jones, R. V. H.; Fieldhouse, R.; Spey, S. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3267. (c) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433. (d) Riches, S. L.; Saha, C.; Filgueira, N. F. n.; Grange, E.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7626.

-
- ¹⁰⁰ (a) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240. (b) Hartikka, A.; Arvidsson, P. I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5874. (c) Hartikka, A.; Ślósarczyk, A. T.; Arvidsson, P. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1403.
- ¹⁰¹ (a) Gao, L.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20708. Pour d'autres exemples de réactions de MIRC utilisant des composés diazoïques comme ylures avec un acide de Lewis, voir : (b) Doyle, M. P.; Buhro, W. E.; Dellaria Jr, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 4429. (c) Branstetter, B.; Hossain, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 221. (d) Hashimoto, T.; Naganawa, Y.; Kano, T.; Maruoka, K. *Chem Commun* **2007**, 5143.
- ¹⁰² (a) Kakei, H.; Sone, T.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13410.
- ¹⁰³ (a) Shinohara, N.; Haga, J.; Yamazaki, T.; Kitazume, T.; Nakamura, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4363. (b) Mazón, A.; Pedregal, C.; Prowse, W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7057.
- ¹⁰⁴ (a) Papageorgiou, C. D.; Cubillo de Dios, M. A.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641. (b) Johansson, C. C. C.; Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Owen, D. R.; Smith, S. C.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6024. (c) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2681. (d) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596.
- ¹⁰⁵ Pour d'autres exemples de réactions de cyclopropanations MIRC stéréosélectives utilisant des ylures d'ammoniums chiraux, voir : (a) McCooney, S. H.; McCabe, T.; Connon, S. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7494. (b) Hansen, H. M.; Longbottom, D. A.; Ley, S. V. *Chem Commun* **2006**, 4838. (c) Kanomata, N.; Sakaguchi, R.; Sekine, K.;

-
- Yamashita, S.; Tanaka, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2966. (d) Kojima, S.; Fujitomo, K.; Shinohara, Y.; Shimizu, M.; Ohkata, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9847.
- ¹⁰⁶ (a) Rios, R.; Sundén, H.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Dziedzic, P.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028.
- ¹⁰⁷ Pour d'autres exemples de réactions de cyclopropanations MIRC stéréosélectives utilisant l'organocatalyse asymétrique de type iminium/énamine, voir : (a) Xie, H.; Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886. (b) Terrasson, V.; van der Lee, A.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7875. (c) Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Bartoszewicz, A.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4209. (d) Wascholowski, V.; Hansen, H. M.; Longbottom, D. A.; Ley, S. V. *Synthesis* **2008**, 1269. (e) Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Vesely, J.; Sundén, H.; Dziedzic, P.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7867. (f) Lv, J.; Zhang, J.; Lin, Z.; Wang, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 972. (g) Rueping, M.; Sunden, H.; Hubener, L.; Sugiono, E. *Chem Commun* **2012**, *48*, 2201. (h) Russo, A.; Meninno, S.; Tedesco, C.; Lattanzi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5096. (i) Li, W.; Li, X.; Ye, T.; Wu, W.; Liang, X.; Ye, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2715.
- ¹⁰⁸ (a) Pesciaoli, F.; Righi, P.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2842. (b) Fiandra, C. D.; Piras, L.; Fini, F.; Disetti, P.; Moccia, M.; Adamo, M. F. A. *Chem Commun* **2012**, *48*, 3863. (c) Inokuma, T.; Sakamoto, S.; Takemoto, Y. *Synlett* **2009**, 1627.
- ¹⁰⁹ Pour des exemples utilisant cette stratégie avec un auxiliaire chiral, voir : (a) Taguchi, T.; Shibuya, A.; Sasaki, H.; Endo, J.-i.; Morikawa, T.; Shiro, M. *Tetrahedron:*

Asymmetry **1994**, *5*, 1423. (b) Taguchi, T.; Sasaki, H.; Shibuya, A.; Morikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 913.

- ¹¹⁰ Pour des exemples et des revues récentes de la littérature portant sur les réactions d'insertion C-H ou X-H utilisant des complexes de Rh(II) chiraux, voir: (a) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417. (b) Davies, H. M. L.; Morton, D. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1857. (c) Nadeau, E.; Ventura, D. L.; Brekan, J. A.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1927. (d) Herrmann, P.; Bach, T. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2022. (e) Collet, F.; Lescot, C.; Dauban, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926. (f) Doyle, M. P.; Ratnikov, M.; Liu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4007. (g) Chuprakov, S.; Malik, J. A.; Zibinsky, M.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10352. (h) Qi, X.; Jiang, Y.; Park, C.-M. *Chem Commun* **2011**, *47*, 7848. (i) Anada, M.; Tanaka, M.; Shimada, N.; Nambu, H.; Yamawaki, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3069. (j) DeAngelis, A.; Shurtleff, V. W.; Dmitrenko, O.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1650. (k) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1159. (l) Sambasivan, R.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9289. (m) Liang, Y.; Zhou, H.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17783. (n) Ferris, L.; Haigh, D.; Moody, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 107. (o) Bulugahapitiya, P.; Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Planchenault, D.; Weber, V. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1630. (p) Lebel, H.; Spitz, C.; Leogane, O.; Trudel, C.; Parmentier, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5460. (q) Lebel, H.; Trudel, C.; Spitz, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7799.
- ¹¹¹ (a) Olson, D. E.; Maruniak, A.; Malhotra, S.; Trost, B. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3336. (b) Tanaka, M.; Kurosaki, Y.; Washio, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8799.

-
- ¹¹² (a) Shimada, N.; Anada, M.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Tsutsui, H.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3603. (b) Shimada, N.; Hanari, T.; Kurosaki, Y.; Takeda, K.; Anada, M.; Nambu, H.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6039. (c) Shimada, N.; Hanari, T.; Kurosaki, Y.; Anada, M.; Nambu, H.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6572.
- ¹¹³ (a) Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383.
- ¹¹⁴ (a) Moreau, B.; Alberico, D.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3487.
- ¹¹⁵ Pour des revues récentes de la littérature sur la synthèse et les utilisations de dérivés cyclopropaniques d'acides α -aminés, voir : (a) Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4493. (b) H. Stammer, C. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2231. (c) Salaün, J. *Top. Curr. Chem.* **2000**, *207*, 1. (d) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Moye-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575. (e) Cativiela, C.; Díaz-de-Villegas, M. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645.
- ¹¹⁶ Pour une revue récente de la littérature sur la synthèse et les utilisations de dérivés cyclopropaniques d'acides β -aminés, voir : (a) Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603.
- ¹¹⁷ Pour des revues sur la biosynthèse de l'éthylène à partir de l'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique, voir : (a) Pirrung, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 711. (b) Yang, S. F.; Hoffman, N. E.; *Annu. Rev. Plant Physiol.* **1984**, *35*, 155.
- ¹¹⁸ (a) Burroughs, L. F. *Nature* **1957**, *179*, 360. (b) Vähätalo, M. L.; Virtanen, A. I. *Acta Chem. Scand.* **1957**, *11*, 741.

-
- ¹¹⁹ (a) Wakamiya, T.; Nakamoto, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4411. (b) Wakamiya, T.; Oda, Y.; Fujita, H.; Shiba, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2143.
- ¹²⁰ (a) Burgess, K.; Ho, K.-K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5677.
- ¹²¹ (a) Nishiyama, K.; Sakai, R.; Ezuka, A.; Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Ogasawara, M.; Sato, H.; Sakamura, S. *Ann. Phytopathol. Soc. Jpn.* **1976**, *42*, 613. (b) Nishiyama, K.; Sakai, R.; Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Ogasawara, M.; Sato, H.; Sakamura, S. *Ann. Phytopathol. Soc. Jpn.* **1977**, *43*, 219. (c) Ichihara, A.; Shiraishi, K.; Sato, H.; Sakamura, S.; Nishiyama, K.; Sakai, R.; Furusaki, A.; Matsumoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 636. (d) Mitchell, R. E. *Physiol. Plant Pathol.* **1982**, *20*, 83. (e) Mitchell, R. E.; Young, H. *Phytochemistry* **1978**, *17*, 2028.
- ¹²² (a) Rance, M. J.; Ruddock, J. C.; Pacey, M. S.; Cullen, W. P.; Huang, L. H.; Jefferson, M. T.; Whipple, E. B.; Maeda, H.; Tone, J. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 206. (b) Fox, K. R. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 1307.
- ¹²³ (a) Kurosawa, K.; Takahashi, K.; Tsuda, E. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 615. (b) Takahashi, K.; Koshino, H.; Esumi, Y.; Tsuda, E.; Kurosawa, K. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 622. (c) Watanabe, K.; Hotta, K.; Nakaya, M.; Praseuth, A. P.; Wang, C. C. C.; Inada, D.; Takahashi, K.; Fukushi, E.; Oguri, H.; Oikawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9347.
- ¹²⁴ Pour des exemples de l'incorporation de l'ACC dans un peptide, voir: (a) Stewart, F. H. C. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 2431. (b) Ghosh, S. K.; Singh, U.; Mamdapur, V. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 805. (c) Ghosh, S. K.; Verma, R.; Ghosh, U.; Mamdapur, V. R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1705. (d) Evans, M. C.; Pradhan,

A.; Venkatraman, S.; Ojala, W. H.; Gleason, W. B.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1441. (e) Palacin, S.; Chin, D. N.; Simanek, E. E.; MacDonald, J. C.; Whitesides, G. M.; McBride, M. T.; Palmore, G. T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11807. (f) Kemp, A.; Tedford, C.; Suckling, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, *1*, 557. (g) Kemp, A.; Ner, S. K.; Rees, L.; Suckling, C. J.; Tedford, M. C.; Bell, A. R.; Wrigglesworth, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 741. (h) Husbands, S.; A. Suckling, C.; J. Suckling, C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9729. (i) Ellman, J. A.; Mendel, D.; Schultz, P. G. *Science* **1992**, *255*, 197. (j) Fink, C. A.; Qiao, Y.; Berry, C. J.; Sakane, Y.; Ghai, R. D.; Trapani, A. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 5023. (k) Breveglieri, A.; Guerrini, R.; Salvadori, S.; Bianchi, C.; Bryant, S. D.; Attila, M.; Lazarus, L. H. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 773. (l) Chen, M.-H.; Steiner, M. G.; Patchett, A. A.; Cheng, K.; Wei, L.; Chan, W. W. S.; Butler, B.; Jacks, T. M.; Smith, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 2163. (m) Planas, M.; Bardají, E.; Barany, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4097. (n) Chen, C.-A.; Yeh, R.-H.; Lawrence, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3840. (o) Pontillo, J.; Tran, J. A.; Fleck, B. A.; Marinkovic, D.; Arellano, M.; Tucci, F. C.; Lanier, M.; Nelson, J.; Parker, J.; Saunders, J.; Murphy, B.; Foster, A. C.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5605. (p) Osipova, A.; Yufit, D. S.; de Meijere, A. *Synthesis* **2007**, 131. (q) Myslinski, J. M.; DeLorbe, J. E.; Clements, J. H.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18518.

- ¹²⁵ Pour des exemples de l'incorporation des dérivés d'ACC substitués dans un peptide, voir: (a) Campbell, M. M.; Horwell, D. C.; Mahon, M. F.; Pritchard, M. C.; Walford, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 667. (b) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pettitt, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 799. (c) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pettitt, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 54. (d) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Pal, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3808. (e) Burgess, K.; Ke, C.-Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8627. (f) Díaz, M.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3465. (g) Díaz,

M.; Jiménez, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2465. (h) Godier-Marc, E.; Aitken, D. J.; Husson, H.-P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4065. (i) Jiménez, A. I.; Vanderesse, R.; Marraud, M.; Aubry, A.; Cativiela, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7559. (j) Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Marraud, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5353. (k) Lim, D.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9632. (l) Burgess, K.; Li, W.; Linthicum, D. S.; Ni, Q.; Pledger, D.; Rothman, R. B.; Shitangkoon, A. *Bioorg. Med. Chem.* **1997**, *5*, 1867. (m) Lim, D.; Moye-Sherman, D.; Ham, I.; Jin, S.; Burgess, K.; Martin Scholtz, J. *Chem Commun* **1998**, 2375. (n) Royo, S.; De Borggraeve, W. M.; Peggion, C.; Formaggio, F.; Crisma, M.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Toniolo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2036. (o) Moye-Sherman, D.; Jin, S.; Li, S.; Welch, M. B.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2730. (p) Donkor, I. O.; Zheng, X.; Miller, D. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2497. (q) Jiménez, A. I.; Ballano, G.; Cativiela, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 396. (r) Kimura, H.; Stammer, C. H.; Shimohigashi, Y.; Cui, R. L.; Stewart, J. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *115*, 112. (s) Alemán, C.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Perez, J. J.; Casanovas, J. *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 11849. (t) Casanovas, J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Pérez, J. J.; Alemán, C. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 5762. (u) Moye-Sherman, D.; Jin, S.; Ham, I.; Lim, D.; Scholtz, J. M.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9435. (v) Casanovas, J.; Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Pérez, J. J.; Alemán, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7088. (w) Jiménez, A. I.; Cativiela, C.; Aubry, A.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9452.

¹²⁶ (a) Myslinski, J. M.; DeLorbe, J. E.; Clements, J. H.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18518.

¹²⁷ (a) Mapelli, C.; Kimura, H.; Stammer, C. H. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1986**, *28*, 347.

-
- ¹²⁸ (a) Malin, D. H.; Ronald Lake, J.; Payza, K.; Corriere, L. S.; Benson, T. M.; Garber, T. L.; Waller, M. L.; Luu, T.-A.; Kelley, R. S.; Smith, D. A.; Ho, K.-K.; Burgess, K. *Peptides* **1993**, *14*, 731. (b) Malin, D. H.; Payza, K.; Lake, J. R.; Corriere, L. S.; Benson, T. M.; Smith, D. A.; Kelley, R. S.; Ho, K.-K.; Burgess, K. *Peptides* **1993**, *14*, 47. (c) Malin, D. H.; Lake, J. R.; McDermitt, L. S.; Smith, D. A.; Witherspoon, W. E.; Jones, J. A.; Schumann, M. D.; Payza, K.; Ho, K.-K.; Burgess, K. *Peptides* **1996**, *17*, 83.
- ¹²⁹ (a) Tsantrizos, Y. S.; Bolger, G.; Bonneau, P.; Cameron, D. R.; Goudreau, N.; Kukolj, G.; LaPlante, S. R.; Llinàs-Brunet, M.; Nar, H.; Lamarre, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1356. (b) LaPlante, S. R.; Aubry, N.; Bonneau, P. R.; Kukolj, G.; Lamarre, D.; Lefebvre, S.; Li, H.; Llinàs-Brunet, M.; Plouffe, C.; Cameron, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2271. (c) Llinàs-Brunet, M.; Bailey, M.; Fazal, G.; Ghio, E.; Gorys, V.; Goulet, S.; Halmos, T.; Maurice, R.; Poirier, M.; Poupart, M.-A.; Rancourt, J.; Thibeault, D.; Wernic, D.; Lamarre, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2267. (d) Orvieto, F.; Koch, U.; Matassa, V. G.; Muraglia, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2745. (e) Pause, A.; Kukolj, G.; Bailey, M.; Brault, M.; Dô, F.; Halmos, T.; Lagacé, L.; Maurice, R.; Marquis, M.; McKercher, G.; Pellerin, C.; Pilote, L.; Thibeault, D.; Lamarre, D. *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 20374. (f) Goudreau, N.; Cameron, D. R.; Bonneau, P.; Gorys, V.; Plouffe, C.; Poirier, M.; Lamarre, D.; Llinàs-Brunet, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 123. (g) Llinàs-Brunet, M.; Bailey, M. D.; Bolger, G.; Brochu, C.; Faucher, A.-M.; Ferland, J. M.; Garneau, M.; Ghio, E.; Gorys, V.; Grand-Maître, C.; Halmos, T.; Lapeyre-Paquette, N.; Liard, F.; Poirier, M.; Rhéaume, M.; Tsantrizos, Y. S.; Lamarre, D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1605. (h) Rancourt, J.; Cameron, D. R.; Gorys, V.; Lamarre, D.; Poirier, M.; Thibeault, D.; Llinàs-Brunet, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2511. (i) Lamarre, D.; Anderson, P. C.; Bailey, M.; Beaulieu, P.; Bolger, G.; Bonneau, P.; Bos, M.; Cameron, D. R.; Cartier, M.; Cordingley, M. G.; Faucher, A.-M.; Goudreau, N.;

Kawai, S. H.; Kukolj, G.; Lagace, L.; LaPlante, S. R.; Narjes, H.; Poupart, M.-A.; Rancourt, J.; Sentjens, R. E.; St George, R.; Simoneau, B.; Steinmann, G.; Thibeault, D.; Tsantrizos, Y. S.; Weldon, S. M.; Yong, C.-L.; Llinas-Brunet, M. *Nature* **2003**, *426*, 186. (j) Faucher, A.-M.; Bailey, M. D.; Beaulieu, P. L.; Brochu, C.; Duceppe, J.-S.; Ferland, J.-M.; Ghiron, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Kawai, S. H.; Poirier, M.; Simoneau, B.; Tsantrizos, Y. S.; Llinàs-Brunet, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2901. (k) Belyk, K. M.; Xiang, B.; Bulger, P. G.; Leonard, W. R.; Balsells, J.; Yin, J.; Chen, C.-y. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 692. (l) Kong, J.; Chen, C.-y.; Balsells-Padros, J.; Cao, Y.; Dunn, R. F.; Dolman, S. J.; Janey, J.; Li, H.; Zacuto, M. J. *J. Org. Chem.* **2012**, DOI: 10.1021/jo3001595. (m) Beaulieu, P. L.; Gillard, J.; Bailey, M. D.; Boucher, C.; Duceppe, J.-S.; Simoneau, B.; Wang, X.-J.; Zhang, L.; Grozinger, K.; Houpis, I.; Farina, V.; Heimroth, H.; Krueger, T.; Schnaubelt, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5869. (n) Song, Z. J.; Tellers, D. M.; Journet, M.; Kuethe, J. T.; Lieberman, D.; Humphrey, G.; Zhang, F.; Peng, Z.; Waters, M. S.; Zewge, D.; Nolting, A.; Zhao, D.; Reamer, R. A.; Dormer, P. G.; Belyk, K. M.; Davies, I. W.; Devine, P. N.; Tschaen, D. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7804. (o) Johansson, A.; Poliakov, A.; Åkerblom, E.; Lindeberg, G.; Winiwarter, S.; Samuelsson, B.; Danielson, U. H.; Hallberg, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3915. (p) Poupart, M.-A.; Cameron, D. R.; Chabot, C.; Ghiron, E.; Goudreau, N.; Goulet, S.; Poirier, M.; Tsantrizos, Y. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4743.

¹³⁰ (a) Pages, R. A.; Burger, A. *J. Med. Chem.* **1966**, *9*, 766. (b) Suzuki, M.; Kumar, S.; Stammer, C. H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4769.

¹³¹ (a) Davies, H. M. L.; Cantrell Jr, W. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6509.

¹³² (a) Calmes, M.; Daunis, J.; Escale, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 395. Pour d'autres exemples de l'utilisation d'auxiliaires chiraux pour des réactions de MIRC

stéréosélectives d'ylures sur des dérivés déhydroacides aminés, voir: (b) Fernández, M. D.; de Frutos, M. P.; Marco, J. L.; Fernández-Alvarez, E.; Bernabé, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3101. (c) Williams, R. M.; Fegley, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8796. (d) Williams, R. M.; Fegley, G. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6933. (e) Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3034. (f) Chinchilla, R.; Falvello, L. R.; Galindo, N.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2223. (g) Abellán, T.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1051. (h) Abellán, T.; Mancheño, B.; Nájera, C.; Sansano, J. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6627.

¹³³ (a) Groth, U.; Halfbrodt, W.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, *1992*, 351.

¹³⁴ (a) Katagiri, T.; Irie, M.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2423.

¹³⁵ (a) Fadel, A.; Khesrani, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 305.

¹³⁶ (a) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7341.

¹³⁷ (a) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468.

¹³⁸ (a) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181. (b) Vyboishchikov, S. F.; Frenking, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1428. (c) Sheehan, S. M.; Padwa, A.; Snyder, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 949.

¹³⁹ (a) Nowlan, D. T.; Gregg, T. M.; Davies, H. M. L.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15902. (b) Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y. *Chem. Lett.* **1996**, *25*, 1071. (c) Fraile, J. M.; García, J.

I.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7616.

¹⁴⁰ David Marcoux, thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2009.

¹⁴¹ Sébastien Goudreau, thèse de Doctorat, Université de Montréal, 2010.

¹⁴² (a) Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Bagheri, V.; Dorow, R. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 53.

(b) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Harn, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Loh, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906.

¹⁴³ (a) Casey, C. P.; Vosejпка, L. J. S. *Organometallics* **1992**, *11*, 738.

¹⁴⁴ (a) Balli, H.; Löw, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5821. (b) Balli, H.; Löw, R.; Müller, V.; Rempfler, H.; Sezen-Gezgin, A. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 97. (c) Hendrickson, J. B.; Wolf, W. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3610. (d) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4197.

¹⁴⁵ (a) O'Bannon, P. E.; William, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5719. (b) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3096. (c) So, S. S.; Mattson, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, DOI: 10.1021/ja3031054.

¹⁴⁶ (a) Dr. Wei Lin, *Rapport de stage postdoctoral* (2007, résultats non publiés)

¹⁴⁷ (a) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: New York, 2001.

¹⁴⁸ (a) He, L.; Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8140.

¹⁴⁹ (a) Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972.

-
- ¹⁵⁰ Pour des discussions sur ce type de réactivité, voir : (a) Panne, P.; DeAngelis, A.; Fox, J. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2987. (b) Taber, D. F.; Herr, R. J.; Pack, S. K.; Geremia, J. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2908. (c) Goto, T.; Takeda, K.; Anada, M.; Ando, K.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4200.
- ¹⁵¹ (a) Ferrand, Y.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3829. (b) Lin, W.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1547. (c) Denton, J. R.; Cheng, K.; L. Davies, H. M. *Chem Commun* **2008**, 1238.
- ¹⁵² (a) Ballesteros-Garrido, R.; Rix, D.; Besnard, C.; Lacour, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6626. (b) Tortoreto, C.; Achard, T.; Zeghida, W.; Austeri, M.; Guénée, L.; Lacour, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5847. (c) Rix, D.; Ballesteros-Garrido, R.; Zeghida, W.; Besnard, C.; Lacour, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7308.
- ¹⁵³ Voir la section 'Notes' de ce document, page v.
- ¹⁵⁴ (a) Marcoux, D.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Chem Commun* **2010**, 46, 910.
- ¹⁵⁵ (a) Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 370. (b) Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 704. (c) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861. (d) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911.
- ¹⁵⁶ (a) Kennedy, M.; McKervey, M. A.; Maguire, A. R.; Roos, G. H. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 361.

-
- ¹⁵⁷ (a) Hashimoto, S.-i.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173. (b) Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561.
- ¹⁵⁸ (a) Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779.
- ¹⁵⁹ (a) Briones, J. F.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4313. (b) Briones, J. F.; Hansen, J.; Hardcastle, K. I.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17211. (c) Lou, Y.; Horikawa, M.; Kloster, R. A.; Hawryluk, N. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8916. (d) Lou, Y.; Remarchuk, T. P.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14223. (e) Goto, T.; Takeda, K.; Shimada, N.; Nambu, H.; Anada, M.; Shiro, M.; Ando, K.; Hashimoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6803. (f) Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1233.
- ¹⁶⁰ (a) Parr, B. T.; Li, Z.; Davies, H. M. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2378. (b) Li, Z.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 396.
- ¹⁶¹ (a) Wang, X.; Xu, X.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16402.
- ¹⁶² (a) Zvarec, O.; Avery, T. D.; Taylor, D. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *75*, 450.
- ¹⁶³ (a) Jaber, D. M.; Burgin, R. N.; Hepler, M.; Zavalij, P.; Doyle, M. P. *Chem Commun* **2011**, *47*, 7623.
- ¹⁶⁴ (a) Xu, X.; Hu, W.-H.; Zavalij, P. Y.; Doyle, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11152.

-
- ¹⁶⁵ (a) Catino, A. J.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13622. (b) McLaughlin, E. C.; Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4317. (c) McLaughlin, E. C.; Choi, H.; Wang, K.; Chiou, G.; Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 730. (d) Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Choi, H.; Gottipamula, S.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5167. (e) Choi, H.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5349. (f) Uemura, S.; Patil, S. R. *Chem. Lett.* **1982**, *11*, 1743. (g) Moody, C. J.; Palmer, F. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 139. (h) Na, S. J.; Lee, B. Y.; Bui, N.-N.; Mho, S.-i.; Jang, H.-Y. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5523. (i) Bui, N. N.; Hong, J. T.; Ho, X. H.; Mho, S. I.; Jang, H. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1624.
- ¹⁶⁶ (a) Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Nettles, B. J.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5648.
- ¹⁶⁷ (a) Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Veiros, L. F.; André, V.; Duarte, M. T.; Afonso, C. A. M.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4076. (b) Gois, P. M. P.; Trindade, A. F.; Veiros, L. F.; André, V.; Duarte, M. T.; Afonso, C. A. M.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5750. (c) Trindade, A. F.; André, V.; Duarte, M. T.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8494. (d) Ma, Q.; Ma, Y.; Liu, X.; Duan, W.; Qu, B.; Song, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 292.
- ¹⁶⁸ (a) Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Forslund, R. E.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2787.
- ¹⁶⁹ (a) Kim, M.; Kwak, J.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8935. (b) Kwak, J.; Kim, M.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3780.
- ¹⁷⁰ (a) Doyle, M. P.; Phillips, I. M.; Hu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5366. (b) Doyle, M. P.; Valenzuela, M.; Huang, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5391. (c)

Anada, M.; Washio, T.; Shimada, N.; Kitagaki, S.; Nakajima, M.; Shiro, M.; Hashimoto, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2665. (d) Valenzuela, M.; Doyle, M. P.; Hedberg, C.; Hu, W.; Holmstrom, A. *Synlett* **2004**, 2425. (e) Wang, X.; Li, Z.; Doyle, M. P. *Chem Commun* **2009**, 5612. (f) Watanabe, Y.; Washio, T.; Shimada, N.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Chem Commun* **2009**, 7294. (g) Wang, Y.; Wolf, J.; Zavalij, P.; Doyle, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1439. (h) Wang, X.; Weigl, C.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9572.

¹⁷¹ (a) Anada, M.; Tanaka, M.; Washio, T.; Yamawaki, M.; Abe, T.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4559. (b) Yamawaki, M.; Tanaka, M.; Abe, T.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2007**, *72*, 709. (c) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5917. (d) Sato, S.; Shibuya, M.; Kanoh, N.; Iwabuchi, Y. *Chem Commun* **2009**, 6264.

¹⁷² (a) Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013. (b) Lebel, H.; Huard, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 639.

¹⁷³ (a) Davies, H. M. L.; Lian, Y. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 923. (b) Hansen, J.; Davies, H. M. L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 545. (c) Davies, H. M. L.; Jin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10862. (d) Lian, Y.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 440. (e) Davies, H. M. L.; Xiang, B.; Kong, N.; Stafford, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7461. (f) Davies, H. M. L.; Hansen, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9075. (g) Davies, H. M. L.; Hansen, T.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3063. (h) Lian, Y.; Miller, L. C.; Born, S.; Sarpong, R.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12422. (i) Qin, C.; Boyarskikh, V.; Hansen, J. H.; Hardcastle, K. I.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19198. (j) Lian, Y.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11940. (k) Hansen, J. H.; Gregg, T. M.; Ovalles, S. R.; Lian, Y.; Autschbach, J.; Davies, H. M.

L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5076. (l) Davies, H. M. L.; Stafford, D. G.; Doan, B. D.; Houser, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3326. (m) Hansen, J.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6555. (n) Davies, H. M. L.; Kong, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4203. (o) Davies, H. M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *1999*, 2459. (p) Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5287.

¹⁷⁴ (a) Hashimoto, S.-i.; Watanabe, N.; Sato, T.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5109. (b) Anada, M.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2000**, *52*, 875.

¹⁷⁵ (a) Wynne, D. C.; Olmstead, M. M.; Jessop, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7638.

¹⁷⁶ (a) Inspirés par notre concept, le groupe de Hansen a récemment démontré via une étude expérimentale similaire (variation de R) que les tétracarboxylates de rhodium(II) de type *N*-arylsulfonylprolinates (voir **Figure 26a**) réagissent également dans une conformation ‘All-Up’ ($\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$), ce qui est contraire au modèle de Davies voulant que ces complexes réagissent dans une conformation $\alpha,\beta,\alpha,\beta$ (D_2) (voir section 4.1.2) : Bonge, H. T.; Kaboli, M.; Hansen, T. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5375.

¹⁷⁷ (a) DeAngelis, A.; Boruta, D. T.; Lubin, J.-B.; Plampin, I. I. I. J. N.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4541

¹⁷⁸ (a) Reger, D. L.; Debreczeni, A.; Smith, M. D. *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *378*, 42.

¹⁷⁹ Pour des revues de la littérature sur la théorie et les applications des liaisons halogènes, voir : (a) Metrangolo, P.; Meyer, F.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6114. (b) *Halogen Bonding: Fundamentals and*

Applications; Metrangolo, P., Resnati, G., Eds.; Springer: Berlin, Germany, 2008. (c) Wolters, L. P.; Bickelhaupt, F. M. *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 96. (d) Erdelyi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3547. (e) Metrangolo, P.; Neukirch, H.; Pilati, T.; Resnati, G. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 386. (f) Parisini, E.; Metrangolo, P.; Pilati, T.; Resnati, G.; Terraneo, G. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2267. (g) Murray, J. S.; Lane, P.; Politzer, P. *Int. J. Quantum Chem* **2007**, *107*, 2286. (h) Riley, K.; Murray, J.; Fanfrlík, J.; Řezáč, J.; Solá, R.; Concha, M.; Ramos, F.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2011**, *17*, 3309. (i) Murray, J.; Lane, P.; Clark, T.; Riley, K.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2012**, *18*, 541. (j) Clark, T.; Hennemann, M.; Murray, J.; Politzer, P. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 291. (k) Politzer, P.; Lane, P.; Concha, M.; Ma, Y.; Murray, J. *J. Mol. Model.* **2007**, *13*, 305. (l) Auffinger, P.; Hays, F. A.; Westhof, E.; Ho, P. *S. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16789.

- ¹⁸⁰ Pour des exemples récents de la littérature discutant de différents types de liaisons halogènes, voir : (a) Metrangolo, P.; Carcenac, Y.; Lahtinen, M.; Pilati, T.; Rissanen, K.; Vij, A.; Resnati, G. *Science* **2009**, *323*, 1461. (b) Chudzinski, M. G.; McClary, C. A.; Taylor, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10559. (c) Adams, H.; Cockroft, S. L.; Guardigli, C.; Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Spey, S. E.; Urch, C. J.; Ford, R. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 657. (d) Hauchecorne, D.; van der Veken, B. J.; Herrebout, W. A.; Hansen, P. E. *Chem. Phys.* **2011**, *381*, 5. (e) Shirman, T.; Arad, T.; van der Boom, M. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 926. (f) Serpell, C. J.; Kilah, N. L.; Costa, P. J.; Félix, V.; Beer, P. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5322. (g) Sarwar, M. G.; Dragisic, B.; Sagoo, S.; Taylor, M. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1674. (h) Caballero, A.; Zapata, F.; White, N. G.; Costa, P. J.; Félix, V.; Beer, P. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1876. (i) Walter, S. M.; Kniep, F.; Herdtweck, E.; Huber, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7187. (j) You, L.-Y.; Chen, S.-G.; Zhao, X.; Liu, Y.; Lan, W.-X.; Zhang, Y.; Lu, H.-J.; Cao, C.-Y.; Li, Z.-T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1657. (k) Vargas

Jentzsch, A.; Emery, D.; Mareda, J.; Metrangolo, P.; Resnati, G.; Matile, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11675. (l) Clarke, S. M.; Friscic, T.; Jones, W.; Mandal, A.; Sun, C.; Parker, J. E. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2526. (m) Tuikka, M.; Hirva, P.; Rissanen, K.; Korppi-Tommola, J.; Haukka, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4499. (n) Tuikka, M.; Niskanen, M.; Hirva, P.; Rissanen, K.; Valkonen, A.; Haukka, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3427. (o) Carlsson, A.-C. C.; Grafenstein, J.; Laurila, J. L.; Bergquist, J.; Erdelyi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1458. (p) Dimitrijevic, E.; Kvak, O.; Taylor, M. S. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 9025. (q) Wang, R.; Dols, T. S.; Lehmann, C. W.; Englert, U. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6830. (r) Lapadula, G.; Judaš, N.; Friščić, T.; Jones, W. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7400. (s) Chudzinski, M. G.; Taylor, M. S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3483. (t) Xu, Z.; Liu, Z.; Chen, T.; Chen, T.; Wang, Z.; Tian, G.; Shi, J.; Wang, X.; Lu, Y.; Yan, X.; Wang, G.; Jiang, H.; Chen, K.; Wang, S.; Xu, Y.; Shen, J.; Zhu, W. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 5607.

¹⁸¹ (a) Riley, K. E.; Merz, K. M. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1688.

¹⁸² (a) Borowiak, T.; Wolska, I.; Brycki, B.; Zieliński, A.; Kowalczyk, I. *J. Mol. Struct.* **2007**, *833*, 197.

¹⁸³ (a) Inspirés par notre concept, le groupe de Duddeck a récemment démontré la flexibilité de différents autres tétracarboxylates de rhodium(II) non-halogénés via une étude de NOESY: Mattiza, J. T.; Fohrer, J. G. G.; Duddeck, H.; Gardiner, M. G.; Ghanem, A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6542.

¹⁸⁴ (a) Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1221.

¹⁸⁵ (a) Chakravarty, A. R.; Cotton, F. A.; Tocher, D. A.; Tocher, J. H. *Organometallics* **1985**, *4*, 8.

-
- ¹⁸⁶ (a) Taber, D. F.; Malcolm, S. C.; Bieger, K.; Lahuerta, P.; Sanaú, M.; Stiriba, S.-E.; Pérez-Prieto, J.; Monge, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 860.
- ¹⁸⁷ (a) Lahuerta, P.; Martínez-Mañez, R.; Paya, J.; Peris, E.; Diaz, W. *Inorg. Chim. Acta* **1990**, *173*, 99. (b) Lahuerta, P.; Ubeda, M. A.; Payá, J.; García-Granda, S.; Gomez-Beltrán, F.; Anillo, A. *Inorg. Chim. Acta* **1993**, *205*, 91. (c) Estevan, F.; Lahuerta, P.; Pérez-Prieto, J.; Stiriba, S.-E.; Ubeda, M. A. *Synlett* **1995**, 1121. (d) Lloret, J.; Estevan, F.; Lahuerta, P.; Hirva, P.; Pérez-Prieto, J.; Sanaú, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7706.
- ¹⁸⁸ (a) Moragues, M. E.; Esteban, J.; Ros-Lis, J. V.; Martínez-Mañez, R.; Marcos, M. D.; Martínez, M.; Soto, J.; Sancenón, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15762.
- ¹⁸⁹ (a) Zaykov, A. N.; MacKenzie, K. R.; Ball, Z. T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 8961. (b) Zaykov, A. N.; Popp, B. V.; Ball, Z. T. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6651. (c) Popp, B. V.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6660. (d) Popp, B. V.; Ball, Z. T. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 690. (e) Popp, B. V.; Chen, Z.; Ball, Z. T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7492. (f) Kundu, R.; Cushing, P. R.; Popp, B. V.; Zhao, Y.; Madden, D. R.; Ball, Z. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7217. (g) Chen, Z.; Vohidov, F.; Coughlin, J. M.; Stagg, L. J.; Arold, S. T.; Ladbury, J. E.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10138. (h) Sambasivan, R.; Ball, Z. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, DOI: 10.1002/anie.201202512.
- ¹⁹⁰ (a) Callot, H. J.; Metz, F. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4495.

-
- ¹⁹¹ (a) McCarthy, N.; McKervey, M. A.; Ye, T.; McCann, M.; Murphy, E.; Doyle, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5983. (b) Pirrung, M. C.; Zhang, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5987.
- ¹⁹² (a) Jiang, L.; Lai, L. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277*, 37732. (b) Scheiner, S.; Kar, T.; Gu, Y. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 9832.
- ¹⁹³ (a) Boruta, D. T.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1589.
- ¹⁹⁴ Pour des revues et exemples de la synthèse et de l'utilité des ACP, voir: (a) Gulyukina, N.; Makukhin, N.; Beletskaya, I. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 633. (b) Ordóñez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17. (c) Groth, U.; Lehmann, L.; Richter, L.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, *1993*, 427. (d) Chemagin, A. V.; Yashin, N. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2010**, 3379. (e) Orsini, F., Sello, G., and Sisti, M., *Cur. Med. Chem.* **2010**, *17*, 264.
- ¹⁹⁵ Pour des rares exemples de la synthèse énantiosélective de dérivés d'ACP via d'autres méthodes, voir: (a) Fadel, A.; Tesson, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *2000*, 2153. (b) Fadel, A.; Tesson, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2023. (c) Tesson, N.; Dorigneux, B.; Fadel, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2267.
- ¹⁹⁶ (a) Clercq, E. D.; Holy, A.; Rosenberg, I.; Sakuma, T.; Balzarini, J.; Maudgal, P. C. *Nature* **1986**, *323*, 464. (b) Malachowski, W. P.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7625. (c) Votruba, I.; Bernaerts, R.; Sakuma, T.; De Clercq, E.; Merta, A.; Rosenberg, I.; Holý, A. *Mol. Pharmacol.* **1987**, *32*, 524. (d) Hendlin, D.; Stapley, E. O.; Jackson, M.; Wallick, H.; Miller, A. K.; Wolf, F. J.; Miller, T. W.; Chaiet, L.; Kahan, F. M.; Foltz, E. L.; Woodruff, H. B.; Mata, J. M.; Hernandez, S.; Mochales,

S. Science **1969**, *166*, 122. (e) Elliott, T. S.; Slowey, A.; Ye, Y.; Conway, S. J. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 735.

¹⁹⁷ (a) Kelly, T. R.; Kim, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072. (b) Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Wang, S.-Y.; Tsai, K.-C.; Cheng, Y.-S. E.; Yang, A.-S.; Hsiao, S.-C.; Su, C.-Y.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11892. (c) Shie, J.-J.; Fang, J.-M.; Lai, P.-T.; Wen, W.-H.; Wang, S.-Y.; Cheng, Y.-S. E.; Tsai, K.-C.; Yang, A.-S.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17959. (d) White, C. L.; Janakiraman, M. N.; Laver, G. W.; Philippon, C.; Vasella, A.; Air, G. M.; Luo, M. *J. Mol. Biol.* **1995**, *245*, 623. (e) Streicher, H.; Meisch, J.; Bohner, C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8851. (f) Streicher, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 361. (g) Streicher, H.; Busse, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1047.

¹⁹⁸ (a) Wolfenden, R. *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.* **1976**, *5*, 271–306. (b) Jacobsen, N. E.; Bartlett, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 654.

¹⁹⁹ (a) von Itzstein, M.; Wu, W.-Y.; Kok, G. B.; Pegg, M. S.; Dyason, J. C.; Jin, B.; Phan, T. V.; Smythe, M. L.; White, H. F.; Oliver, S. W.; Colman, P. M.; Varghese, J. N.; Ryan, D. M.; Woods, J. M.; Bethell, R. C.; Hotham, V. J.; Cameron, J. M.; Penn, C. R. *Nature* **1993**, *363*, 418. (b) Lew, W.; Chen, X.; Kim, C. U. *Curr. Med. Chem.* **2000**, *7*, 663.

²⁰⁰ (a) Pyun, H.-J.; Chaudhary, K.; Somoza, J. R.; Sheng, X. C.; Kim, C. U. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3833. (b) Sheng, X. C.; Pyun, H.-J.; Chaudhary, K.; Wang, J.; Doerffler, E.; Fleury, M.; McMurtrie, D.; Chen, X.; Delaney Iv, W. E.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3453. (c) Clarke, M. O.; Chen, X.; Cho, A.; Delaney Iv, W. E.; Doerffler, E.; Fardis, M.; Ji, M.; Mertzman, M.; Pakdaman, R.; Pyun, H.-J.; Rowe, T.; Yang, C. Y.; Sheng, X. C.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem.*

Lett. **2011**, *21*, 3568. (d) Pyun, H.-J.; Clarke, M. O.; Cho, A.; Casarez, A.; Ji, M.; Fardis, M.; Pastor, R.; Sheng, X. C.; Kim, C. U. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2360. (e) Sheng, X. C.; Casarez, A.; Cai, R.; Clarke, M. O.; Chen, X.; Cho, A.; Delaney Iv, W. E.; Doerffler, E.; Ji, M.; Mertzman, M.; Pakdaman, R.; Pyun, H.-J.; Rowe, T.; Wu, Q.; Xu, J.; Kim, C. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1394.

- ²⁰¹ Pour des exemples de la synthèse racémique de dérivés cyclopropylphosphonates via une séquence d'addition nucléophile-fermeture de cycle (MIRC) ou via une simple fermeture de cycle, voir: (a) Hirao, T.; Hagihara, M.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Synthesis* **1984**, 60. (b) Minami, T.; Yamanouchi, T.; Tokumasu, S.; Hirao, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2127. (c) Hah, J. H.; Gil, J. M.; Oh, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8235. (d) Duquenne, C.; Goumain, S.; Jubault, P.; Feasson, C.; Quirion, J.-C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 453.
- ²⁰² (a) Hanessian, S.; Cantin, L.-D.; Roy, S.; Andreotti, D.; Gomtsyan, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1103.
- ²⁰³ (a) Ferrand, Y.; Le Maux, P.; Simonneaux, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3211. (b) Le Maux, P.; Abrunhosa, I.; Berchel, M.; Simonneaux, G.; Gulea, M.; Masson, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2569.
- ²⁰⁴ Pour des versions racémiques de ce type de réaction, voir: (a) Simonneaux, G.; De Montigny, F.; Paul-Roth, C.; Gulea, M.; Masson, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3685. (b) Paul-Roth, C.; De Montigny, F.; Rethoré, G.; Simonneaux, G.; Gulea, M.; Masson, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *201*, 79. (c) Lewis, R. T.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5033. (d) Zaragoza, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3425.
- ²⁰⁵ (a) Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2117.

-
- ²⁰⁶ (a) Schnaars, C.; Hansen, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2794.
- ²⁰⁷ (a) Chemagin, A. V.; Yashin, N. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2010**, 259. (b) Chemagin, A. V.; Yashin, N. V.; Grishin, Y. K.; Kuznetsova, T. S.; Zefirov, N. S. *Synthesis* **2010**, 3379.
- ²⁰⁸ (a) Moore, J. D.; Sprott, K. T.; Wroblewski, A. D.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2357. (b) Moore, J. D.; Hanson, P. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 873.
- ²⁰⁹ Pour une version racémique de cette réaction, voir: (a) Hanson, P. R.; Sprott, K. T.; Wroblewski, A. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1455. (b) Moore, J. D.; Sprott, K. T.; Hanson, P. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8123.
- ²¹⁰ (a) Nasser, J.; About-jaudet, E.; Collignon, N. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon* **1991**, *55*, 137.
- ²¹¹ (a) Miyamoto, K.; Sakai, Y.; Goda, S.; Ochiai, M. *Chem Commun* **2012**, *48*, 982.
- ²¹² (a) Chung, S. W.; Plummer, M. S.; McAllister, L. A.; Oliver, R. M.; Abramite, J. A.; Shen, Y.; Sun, J.; Uccello, D. P.; Arcari, J. T.; Price, L. M.; Montgomery, J. I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5338.
- ²¹³ (a) D. F. Shriver, M. A. Drezdson, *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2nd ed.; Wiley: New York, 1986.
- ²¹⁴ (a) Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4e éd.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

²¹⁵ (a) W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

²¹⁶ (a) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

²¹⁷ (a) Hoye, T. R.; Hanson, P. R.; Vyvyan, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4096.

²¹⁸ (a) Hoye, T. R.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4014.

Annexe 1: Experimental Section

Experimental section of chapter 2

Reagents : All alkenes used in the cyclopropanation reactions were commercially available from Aldrich, except 4-nitrostyrene which was prepared according to a standard Wittig methylenation procedure.¹ TfN₃ is usually stored at -20 °C as a 0.5-1M solution in hexane, prepared according to a literature procedure.² 4-Methoxybenzoic acid (**1**), CDI, MeNO₂, NaH, DIPEA, BzCl, Boc₂O, Rh₂(OAc)₄, Zn and In powder were purchased from Aldrich, Alfa Aesar, Strem Chemicals or Pressure Chemicals and used without further purification. *m*-CPBA 77% was purchased from Aldrich and was recrystallized in 5% Et₂O/Hexane prior to use. The optimal catalyst Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ and all other Rh(II) complexes used were prepared according to a literature procedure.^{3,4}

Safety/Storage: Diazo compound **3** was found to be stable for several months when stored neat at -20 °C. This compound should be handled with great care due to its potential explosivity when exposed to heat or shocks. We have not thoroughly studied its behavior in this regard, but it should be noted that diazo **3** was found to be explosive under shocks in our laboratories.

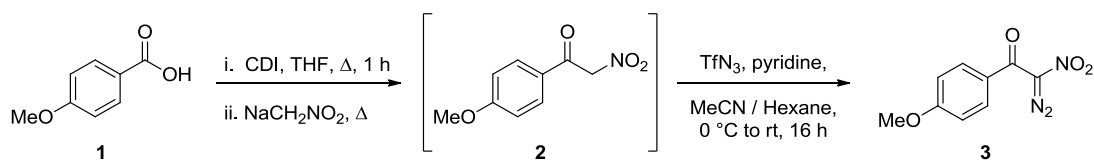
¹ Choi, H.-S.; Kuczkowski, R. L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 901.

² Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252.

³ Callot, H. J.; Metz, F. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4495.

⁴ Tsutsui, H.; Yamaguchi, Y.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S., *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 817.

Synthesis of α -nitro-diazoacetophenone **3**^{2,5}



2-Diazo-1-[4-(methoxy)phenyl]-2-nitroethanone (**3**): Yellow solid.

A flame-dried, round-bottomed 250 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar and a reflux condenser was charged with 4-methoxybenzoic acid **1** (5.00 g, 32.9 mmols, 1 equiv) and CDI (*N,N'*-carbonyldiimidazole; 6.39 g, 39.4 mmols, 1.2 equiv). Dry THF was added (100 mL) and the resulting colourless solution was refluxed for 1 hour under Argon (solution A). During that time, NaH (60% in mineral oil) was added (1.6 g, 39.4 mmols, 1.2 equiv) to a flame-dried 500 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar, the flask was flushed with Argon and dry THF was added (60 mL) affording a milky heterogenous solution, to which CH₃NO₂ (50 mL, 931 mmols, 28.3 equiv) was slowly added at room temperature (CAUTION: exothermic H₂ formation). The resulting solution was stirred for a further 30 minutes at room temperature (solution B). Solution A was cooled to room temperature, and transferred to the flask containing solution B via cannula. The resulting light-brown heterogenous solution was refluxed overnight with vigorous stirring (16 hours), affording a light-yellow heterogenous solution, which was cooled to room temperature. Approximately 2/3 of the solvent was removed under vacuo, the resulting mixture was filtered on Büchner funnel, and the filter cake was rinsed thoroughly with cold THF. Once relatively dry, this filter cake was transferred into a 2L flask, along with 400 mL EtOAc and 600 mL H₂O. Vigorous stirring was maintained until complete dissolution, and the aqueous layer was acidified to pH 1 by dropwise addition of 12 M HCl. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with 2 x 150 mL EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried on MgSO₄ and concentrated under vacuo to afford the crude α -nitroketone **2**, which was used in the next step without further purification.

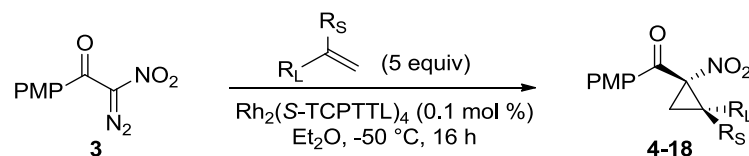
⁵ Baker, D. C.; Putt, S. R. *Synthesis* **1978**, 478.

A 0.5 M TfN₃ solution in hexanes was prepared according to a literature procedure.² A flame-dried, round-bottomed 500 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with the crude α -nitroketone **2** (6.00 g, 30.7 mmols, 1 equiv), dry MeCN (160 mL) was added followed by a 0.5 M solution of TfN₃ in hexanes (92 mL, 46.1 mmols, 1.5 equiv). The flask was capped with a rubber septum and purged under Argon for 15 minutes before being cooled to 0 °C using an ice/water bath. Freshly distilled pyridine (5 mL, 61.5 mmols, 2 equiv) was added dropwise over a period of 10 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 orange solution was evaporated to dryness without heating and the brown oily residue obtained was rapidly purified by silica-gel chromatography using CHCl₃ as eluent, affording the pure α -nitro-diazoacetophenone **3** (5.43 g, 80% yield), which was stored in the freezer at -20 °C (N.B. In order to minimize product decomposition, do not leave the crude α -nitro-diazoacetophenone **3** neat for more than 15 minutes). ¹⁹F NMR analysis was performed to ensure the absence of TfN₃ and/or TfNH₂ in the final product.

mp 75-76 °C (decomposition). R_f = 0.28 (100% CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 3.91 (s, 3H, ArOCH₃). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 178.5, 164.3, 131.5 (2C), 127.4, 113.9 (2C), 110.7 (br, C=N₂), 55.7. IR (neat) 2977, 2344, 2156, 1624, 1606, 1530, 1503, 1287, 1259, 1165, 1022, 831.

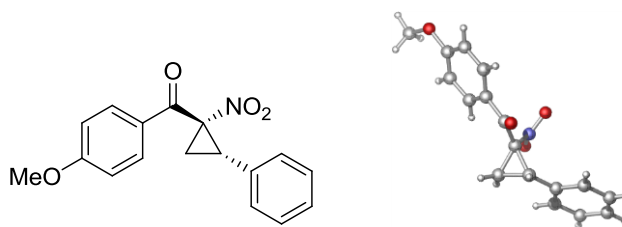
General Procedure for the Rh(II)-Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation using α -nitro diazoacetphenone **3**

(the racemic products were synthesized according to a literature procedure)⁶

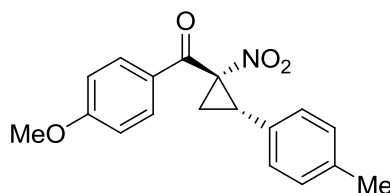


A flame-dried, round-bottomed 5 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with 1 mL of a 0.20 mM stock-solution of catalyst $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ in dry Et_2O (0.00020 mmol, 0.001 equiv), followed by 2 mL of dry Et_2O and the alkene (1 mmol, 5 equiv) at room temperature (20-23 $^\circ\text{C}$). The resulting green homogenous solution was cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$ using a cryostat ethanol bath and stirred for 15 minutes at that temperature before diazo **3** (44.2 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) was added in the solid state under air, the flask was capped back with the rubber septum and the resulting heterogenous yellow solution was stirred for a further 16 hours at $-50\text{ }^\circ\text{C}$, keeping an Argon line on the flask to minimize water condensation during the reaction. After 16 hours, the resulting milky heterogenous solution was allowed to slowly warm to room temperature over a period of 2 hours, diluted with 2 mL CH_2Cl_2 , and evaporated to dryness. (The dr was determined at this point using ^1H NMR). The resulting residue was purified by silica-gel chromatography using CH_2Cl_2 /hexanes as eluent (various ratios from 50% CH_2Cl_2 /hexanes to 80% CH_2Cl_2 /hexanes, depending on the nature of the alkene) to afford the pure cyclopropane product (**4-18**) as a mixture of diastereomers, which was submitted to SFC analysis using a chiral stationary phase for ee determination. The pure *cis*-cyclopropane product could usually be obtained by simple trituration in hexanes, with virtually no loss of yield with respect to the initial *cis/trans* ratio. On a larger scale (14 mmol), the residue obtained after silica-gel chromatography could be recrystallized using 30% CHCl_3 /hexane as solvent to obtain the product as a single stereoisomer (>99:1 dr, >99% ee) with various yields of recrystallization (always higher than 90%).

⁶ Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468.

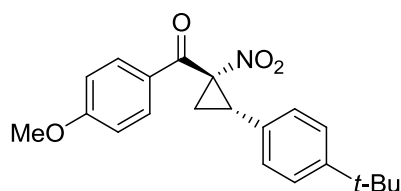


[4-(Methoxy)phenyl][(1*S*,2*S*)-1-nitro-2-phenylcyclopropyl]methanone (4): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed. 80% isolated yield, 98:2 (49:1) d.r., 93% ee.* On a larger scale (14 mmol), the residue obtained after silica-gel chromatography could be recrystallized using 30% CHCl₃/hexane as solvent to obtain the product as a single stereoisomer (>99:1 dr, >99% ee) in 72% overall yield from **3**. mp 134-135 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, *t_r* (minor) 9.7 min, *t_r* (major) 11.9 min. *R_f* = 0.30 (60:40 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -203.7 (*c* 1.03, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.41-7.27 (m, 5H, ArH), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.83 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.01 (dd, *J* = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.94 (dd, *J* = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 186.7, 164.4, 131.8, 130.8 (2C), 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.5, 127.6, 114.5 (2C), 77.4, 55.7, 32.1, 21.0. IR (neat) 3089, 2940, 2844, 1675 (C=O), 1601, 1532 (NO₂), 1350 (NO₂), 1292, 1265, 1018, 982. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₅NO₄ [M+H]⁺: 298.1074, found 298.1068.



[4-(Methoxy)phenyl][(1*S*,2*S*)-2-(4-methylphenyl)-1-nitrocyclopropyl]methanone (5): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed*

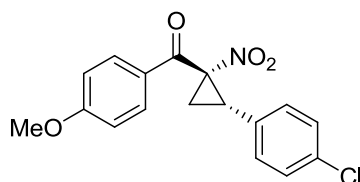
*cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed. 75% isolated yield, 97:3 d.r., 92% ee. mp 139-140 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (minor) 13.8 min, t_r (major) 14.9 min. $R_f = 0.32$ (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -212.1$ (c 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.80 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.98 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.30 (s, 3H, ArCH₃), 1.92 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 186.9, 164.3, 138.3, 130.7 (2C), 129.4 (2C), 128.9 (2C), 128.6, 127.6, 114.4 (2C), 76.8, 55.7, 32.0, 21.3, 21.1. IR (neat) 3087, 3014, 1668 (C=O), 1596, 1571, 1527 (NO₂), 1346 (NO₂), 1297, 1265, 1160, 1026. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.1230, found 312.1237.*



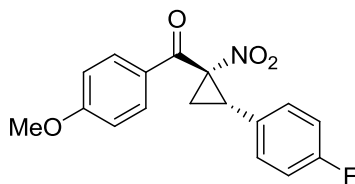
{(1S,2S)-2-[4-(1,1-Dimethylethyl)phenyl]-1-nitrocyclopropyl}[4-

(methoxy)phenyl]methanone (6): colourless oil. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed. 65% isolated yield, 94:6 d.r., 87% ee.* Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (major) 9.4 min, t_r (minor) 12.8 min. $R_f = 0.38$ (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -194.4$ (c 0.22, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.90 (s, 3H,

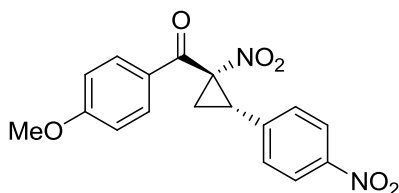
ArOCH₃), 3.80 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.00 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.94 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.32 (s, 9H, ArC(CH₃)₃). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 186.9, 164.4, 151.5, 130.8 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 127.7, 125.7 (2C), 114.5 (2C), 76.8, 55.7, 34.7, 32.0, 31.4 (3C), 21.1. IR (neat) 2972, 1678 (C=O), 1600, 1535 (NO₂), 1511, 1349 (NO₂), 1291, 1261, 1165, 1018. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₁H₂₃NO₄ [M+H]⁺: 354.1700, found 354.1697.



[(1S,2S)-2-(4-Chlorophenyl)-1-nitrocyclopropyl][4-(methoxy)phenyl]methanone (7): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed. 91% isolated yield, 98:2 d.r., 93% ee.* mp 150-151 °C (decomposition). Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 10% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (major) 7.7 min, t_r (minor) 8.6 min. $R_f = 0.35$ (60:40 CH₂Cl₂:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -200.0$ (c 0.93, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.77 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.96 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.95 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 186.4, 164.5, 134.6, 130.8 (2C), 130.4 (2C), 130.3, 129.0 (2C), 127.4, 114.5 (2C), 76.7, 55.7, 31.3, 21.0. IR (neat) 3100, 3020, 2976, 1670 (C=O), 1595, 1528 (NO₂), 1349 (NO₂), 1268, 1161, 1023, 1015. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₄ClNO₄ [M+H]⁺: 332.0684, found 332.0690.

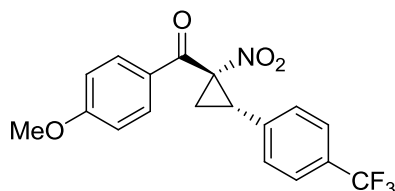


[(1S,2S)-2-(4-Fluorophenyl)-1-nitrocyclopropyl][4-(methoxy)phenyl]methanone (8): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed. 88% isolated yield, 98:2 d.r., 92% ee. mp 152-153 °C.* Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 6.8 min, t_r (major) 7.7 min. $R_f = 0.32$ (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -193.4$ (c 0.92, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.78 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.96 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.94 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 186.5, 164.5, 161.2, 130.8, 130.8 (2C), 130.7, 127.6 (d, $J = 3.2$ Hz), 127.5, 115.9, 115.6, 114.5 (2C), 76.7, 55.7, 31.3, 21.2. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ -114.7. IR (neat) 3103, 3022, 2843, 1670 (C=O), 1597, 1528 (NO₂), 1512, 1346 (NO₂), 1269, 1161, 1025. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FNO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 316.0980, found 316.0974.



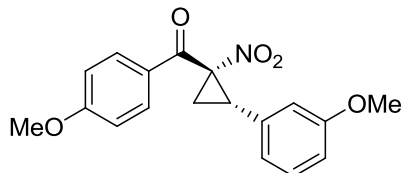
[4-(Methoxy)phenyl][(1S,2S)-1-nitro-2-(4-nitrophenyl)cyclopropyl]methanone (9): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed. 74% isolated yield, 99:1 d.r., 95% ee. mp 171-172 °C.*

Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (major) 10.4 min, t_r (minor) 11.2 min. $R_f = 0.14$ (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -187.3$ (c 1.02, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 3.85 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.05 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 2.04 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 185.7, 164.7, 148.0, 139.2, 130.9 (2C), 130.1 (2C), 127.0, 123.9 (2C), 114.6 (2C), 76.6, 55.7, 30.9, 20.9. IR (neat) 3094, 2977, 2844, 1666 (C=O), 1597, 1511 (NO_2), 1345 (NO_2), 1265, 1160, 1019, 846. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 343.0925, found 343.0921.



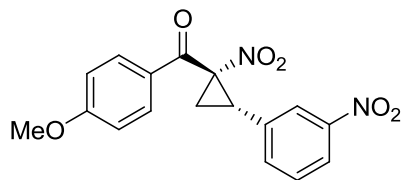
[4-(Methoxy)phenyl]cyclopropanone **(10)**: white solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed. 75% isolated yield, 98:2 d.r., 91% ee.* mp 104-105 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 180 bar, 280 nm, t_r (major) 6.0 min, t_r (minor) 8.8 min. $R_f = 0.37$ (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -185.8$ (c 0.48, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 3.83 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.03 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.99 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 186.1, 164.6, 135.9, 130.9, 130.9 (2C), 130.5, 129.5 (2C), 127.2, 125.7 (q, 3.7 Hz), 122.2, 114.6 (2C), 76.6, 55.8, 31.2, 20.9. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ -64.1. IR (neat) 3027, 2976, 2941, 1668 (C=O), 1598, 1531 (NO_2), 1322 (NO_2), 1264, 1163, 1110, 1068, 1016, 840. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.0948, found 366.0960.

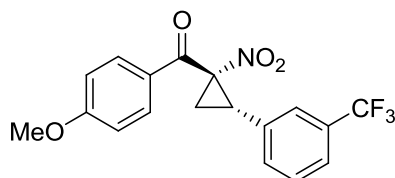


4-(Methoxyphenyl){(1S,2S)-2-[3-(methoxyphenyl)-1-

nitrocyclopropyl]methanone (11): colourless oil. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed (1 mol% of $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ was used). 85% isolated yield, 97:3 d.r., 92% ee.* Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% *i*-PrOH, 3 mL/min, 30 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 6.6 min, t_r (major) 7.5 min. R_f = 0.18 (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20}$ = -193.7 (*c* 0.98, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.29-7.22 (m, 1H, ArH), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.92-6.90 (m, 1H, ArH), 6.88-6.82 (m, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.80 (t, J = 9.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.98 (dd, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.92 (dd, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 186.7, 164.4, 159.8, 133.3, 130.8, 129.7, 127.6, 121.3, 114.7, 114.5, 114.2, 76.8, 55.7, 55.4, 32.1, 21.2. IR (neat) 3014, 2934, 1678 (C=O), 1590, 1531 (NO_2), 1316 (NO_2), 1253, 1163, 1031, 838. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 328.1180, found 328.1171.

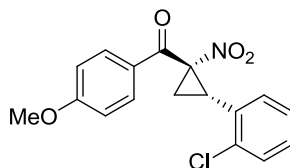


[4-(Methoxy)phenyl][(1S,2S)-1-nitro-2-(3-nitrophenyl)cyclopropyl]methanone (12): white solid. The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone **3** described in the experimental section was followed (1 mol% of $Rh_2(S\text{-TCPTTL})_4$ was used). 54% isolated yield, 95:5 d.r., 91% ee. mp 129-130 °C. Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 180 bar, 280 nm, t_r (minor) 10.5 min, t_r (major) 14.8 min. $R_f = 0.22$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -227.0$ (c 1.01, $CHCl_3$). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.22 (s, 1H, ArH), 8.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, ArH), 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.85 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.07 (dd, $J = 7.2, 8.9$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.04 ((dd, $J = 7.2, 8.9$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 185.7, 164.6, 148.4, 135.2, 134.1, 130.9 (2C), 129.8, 127.0, 124.1, 123.6, 114.6 (2C), 76.4, 55.7, 30.8, 20.8. IR (neat) 2937, 2255, 1673, 1599, 1528, 1348, 1261, 1167, 909, 732. HRMS (ES, Pos) Calcd for $C_{17}H_{14}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 343.0925, found 343.0921.



[4-(Methoxy)phenyl][(1S,2S)-1-nitro-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropyl]methanone (13): white solid. The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone **3** described in the experimental section was followed. 68%

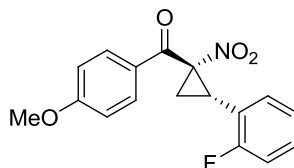
isolated yield, 96:4 d.r., 94% ee. mp 117-118 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel AS-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, *t_r* (minor) 2.5 min, *t_r* (major) 3.0 min. *R_f* = 0.38 (60:40 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -189.1 (*c* 0.47, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 7.63-7.55 (m, 2H, ArH), 7.55-7.43 (m, 2H, ArH), 6.98 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH₃), 3.83 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.03 (dd, *J* = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.99 (dd, *J* = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 186.1, 164.6, 132.9, 132.4, 131.4, 131.0, 130.9 (2C), 129.3, 127.3, 126.1, 125.4, 114.6 (2C), 76.5, 55.8, 31.3, 20.8. ¹⁹F{¹H} NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ -64.1. IR (neat) 3020, 2943, 2847, 1672 (C=O), 1600, 1542 (NO₂), 1328 (NO₂), 1263, 1161, 1125, 1113, 1019, 843. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₁₄F₃NO₄ [M+H]⁺: 366.0948, found 366.0955.



[(1S,2S)-2-(2-Chlorophenyl)-1-nitrocyclopropyl][4-(methoxy)phenyl]methanone

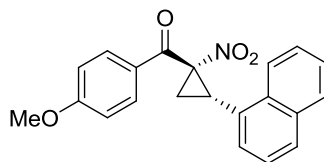
(14): white solid. *A slightly modified procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed, where the reaction was run at -40 °C. 68% isolated yield, 96:4 d.r., 92% ee.* mp 121-122 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, *t_r* (minor) 12.4 min, *t_r* (major) 15.5 min. *R_f* = 0.32 (60:40 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -161.0 (*c* 0.26, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.42-7.36 (m, 1H, ArH), 7.35-7.24 (m, 3H, ArH), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.97 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.04 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.99 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃,

75 MHz): δ 186.3, 164.4, 136.3, 130.7 (2C), 130.3, 130.1, 129.9, 129.9, 127.6, 126.8, 114.4, 75.8, 55.7, 31.0, 21.3. IR (neat) 3091, 2938, 2846, 1673 (C=O), 1598, 1530 (NO₂), 1345 (NO₂), 1307, 1264, 1159, 1022, 851. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₄ClNO₄ [M+H]⁺: 332.0684, found 332.0683.

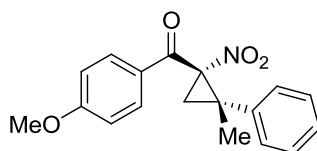


[(1S,2S)-2-(2-Fluorophenyl)-1-nitrocyclopropyl][4-(methoxy)phenyl]methanone

(15): white solid. The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone **3** described in the experimental section was followed. 54% isolated yield, 97:3 d.r., 93% ee. mp 124-125 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, *t_r* (minor) 7.6 min, *t_r* (major) 9.0 min. *R_f* = 0.31 (60:40 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -197.3 (*c* 0.67, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 7.36-7.24 (m, 2H, ArH), 7.17-7.12 (m, 1H, ArH), 7.11-7.05 (m, 1H, ArH), 6.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.81 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.00 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.01 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 186.4, 164.4, 162.4 (d, *J* = 248 Hz), 130.8 (2C), 130.3 (d, *J* = 12.1 Hz), 130.3, 127.5, 124.2 (d, *J* = 3.7 Hz), 119.4 (d, *J* = 14.3 Hz), 115.8 (d, *J* = 21.1 Hz), 114.4 (2C), 75.7, 55.7, 26.9 (d, *J* = 3.5 Hz), 20.9. ¹⁹F {¹H} NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ -116.7. IR (neat) 3092, 1673 (C=O), 1598, 1529 (NO₂), 1350 (NO₂), 1269, 1163, 1020, 846. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₄FNO₄ [M+H]⁺: 316.0980, found 316.0967.

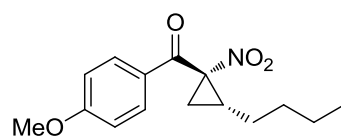


[4-(Methoxy)phenyl][(1S,2S)-2-naphthalen-1-yl-1-nitrocyclopropyl]methanone (16): white solid. The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone **3** described in the experimental section was followed (1 mol% of $Rh_2(S-TCPTTL)_4$ was used). 81% isolated yield, 98:2 d.r., 95% ee. mp 138-139 °C (decomposition). Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 15% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (major) 11.0 min, t_r (minor) 12.1 min. $R_f = 0.35$ (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +3.4$ (c 0.93, $CHCl_3$). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.88-7.81 (m, 2H, ArH), 7.62-7.55 (m, 1H, ArH), 7.54-7.45 (m, 3H, ArH), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 4.27 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.87 (s, 3H, ArOCH₃), 3.24 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.07 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 186.7, 164.6, 133.6, 132.8, 131.0 (2C), 129.3, 128.6, 128.1, 127.4, 127.2, 127.0, 126.4, 125.1, 124.1, 114.5 (2C), 75.9, 55.7, 30.6, 20.8. IR (neat) 3049, 2841, 1672 (C=O), 1596, 1531 (NO₂), 1510, 1343 (NO₂), 1261, 1162, 1021, 778. HRMS (ES, Pos) Calcd for $C_{21}H_{17}NO_4$ $[M+H]^+$: 348.1230, found 348.1235.



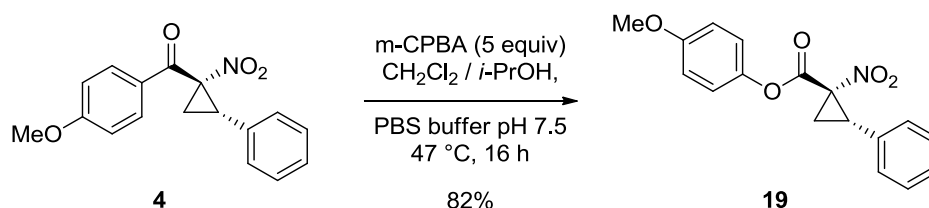
[(1S,2S)-2-Methyl-1-nitro-2-phenylcyclopropyl][4-(methoxy)phenyl]methanone (17): white crystalline solid. A slightly modified procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone **3** described in the experimental section was followed, where the compound was purified by recrystallization in CH_2Cl_2 /hexane due to its instability on silica gel. 88% isolated yield, 99:1 d.r., 98% ee. mp 117-118 °C (decomposition). Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 280 nm, t_r

(minor) 9.0 min, t_r (major) 12.8 min. $R_f = 0.27$ (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -232.0$ (c 1.08, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.46-7.36 (m, 4H, ArH), 7.35-7.28 (m, 1H, ArH), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.91 (s, 3H, ArOCH_3), 2.92 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.52 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 185.6, 164.5, 138.6, 131.8 (2C), 128.9 (2C), 128.5, 128.1, 128.0 (2C), 114.3 (2C), 76.4, 55.7, 40.7, 26.8, 25.8. IR (neat) 3011, 2985, 2843, 1677 (C=O), 1602, 1532 (NO_2), 1338 (NO_2), 1265, 1162, 1019, 843. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.1230, found 312.1228.



[(1*S*,2*R*)-2-Butyl-1-nitrocyclopropyl][4-(methoxy)phenyl]methanone (18): colourless oil. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenone 3 described in the experimental section was followed (1 mol% of $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ was used). 5% isolated yield, 54:46 d.r. (cis major), 42% ee (for cis). Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 3% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 180 bar, 280 nm, t_r (minor) 8.4 min, t_r (major) 9.9 min. $R_f = 0.44$ (30:70 Et_2O :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -38.2$ (c 0.72, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH_3), 2.51-2.40 (m, 1H, CH cyclopropane) 2.26 (dd, $J = 6.0, 9.0$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.64-1.30 (m, 7H, AlkH), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, AlkCH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 187.5, 164.2, 130.6 (2C), 127.8, 114.4 (2C), 75.5, 55.7, 30.6, 28.2, 26.4, 23.4, 22.4, 14.0. IR (neat) 2918, 2849, 1680 (C=O), 1601, 1534 (NO_2), 1352 (NO_2), 1263, 1167, 910, 734. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.1387, found 278.1390.*

Baeyer-Villiger Oxidation of compound 4

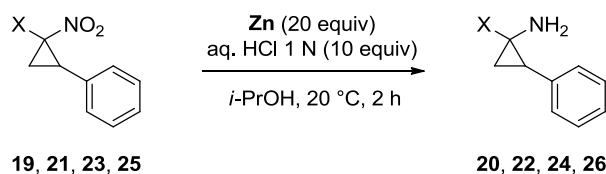


4-(Methoxy)phenyl (1S,2S)-1-nitro-2-phenylcyclopropanecarboxylate (19). In a round-bottomed 100 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar and a reflux condenser, cyclopropane **4** (single dias., >99% ee, 1.25 g, 4.21 mmols) was dissolved in 25 mL CH₂Cl₂, 25 mL *i*-PrOH and 5.1 mL Phosphate Buffer (PBS) pH 7.5. Recrystallized *m*-CPBA (99% pure, 3.64 g, 21.1 mmols, 5 equiv) was added, and the resulting homogeneous colorless solution was heated at 47 °C for 16 h. The resulting yellow solution was allowed to cool to room temperature and diluted with 300 mL EtOAc. The organic layer was washed successively with 3 x 300 mL 2% Na₂SO_{3(aq)}, 3 x 300 mL 1% NaHCO_{3(aq)}, 1 x 200 mL sat. NaCl_(aq), dried on Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude α -nitroester **19** as a yellow solid. SiO₂ column chromatography using 40% to 60% CH₂Cl₂ in hexane (slow elution gradient) afforded the pure α -nitroester **19** (1.08 g, 82%) as a white crystalline solid (>99:1 dr, >99% ee). mp 117-118 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 10% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, *t_r* (major) 12.7 min, *t_r* (minor) 15.7 min. *R_f* = 0.23 (60:40 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -136.0 (*c* 1.55, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.40-7.26 (m, 5H, ArH), 7.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArH), 6.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, ArH), 3.83 (s, 3H, ArOCH₃), 3.64 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.84 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.20 (dd, *J* = 7.2, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 164.5, 158.0, 143.7, 131.2, 128.9, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 122.0 (2C), 114.7 (2C), 72.6, 55.7, 34.3, 20.7. IR (neat) 3082, 2937, 2838, 1752 (C=O), 1533 (NO₂), 1505, 1358 (NO₂), 1280, 1250, 1191, 1054, 1031. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₅NO₅ [M+H]⁺: 314.1023, found 314.1020.

Reduction of Nitrocyclopropanes

Enantioenriched nitrocyclopropanes **21**, **23** and **25** were synthesized according to a literature procedure, and all analytical were consistent with those reported.^{7,8,9}

General procedure for the zinc-mediated reduction of the nitro group to an amine (conditions A)



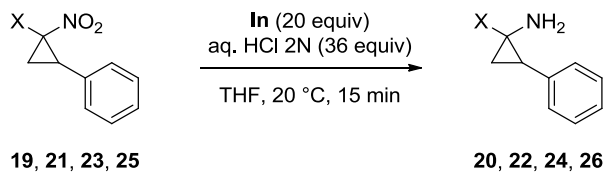
To nitrocyclopropane **19**, **21**, **23** or **25** (1 mmol) in *i*-PrOH (20 mL) was added a 1 M aqueous HCl solution (10 mmol), followed by Zn powder (20 mmol). The solution was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃. The solution was stirred vigorously for 20 min and then filtered through Celite. The organic layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x), dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The oil residue was then purified by flash column chromatography (20% EtOAc/hexanes after treatment of SiO₂ with 1:5:19 Et₃N/EtOAc/hexane) to afford the corresponding amine **20**, **22**, **24** or **26**. The dr was determined by NMR analysis of the crude mixture, and the ee was determined by SFC analysis on stationary phase after benzylation of the amine (see **20b**, **22b**, **24b**, **26b**).

General procedure for the indium-mediated reduction of the nitro group to an amine (conditions B)

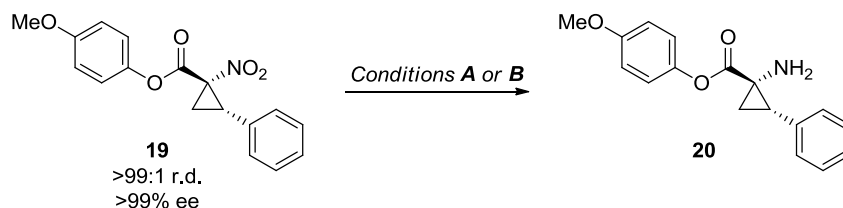
⁷ Charette, A. B.; Wurz, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 83.

⁸ Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014.

⁹ Moreau, B.; Alberico, D.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3487.

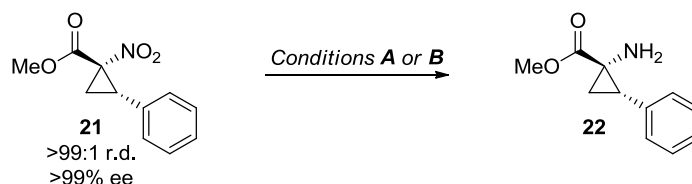


In a 100 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar, nitrocyclopropane **19**, **21**, **23** or **25** (0.50 mmol) was dissolved in THF (7.8 mL) at room temperature, aqueous HCl 2 N was added (9.0 mL, 18.0 mmol, 36 equiv) followed by In powder (1.15 g, 10.0 mmol, 20.0 equiv) in one portion. The gray heterogeneous solution rapidly became clear and a metallic precipitate appeared. The resulting solution was stirred at room temperature for 15 min before 60 mL of saturated NaHCO₃(aq) and 20 mL CH₂Cl₂ were added slowly. The resulting mixture was stirred for 10 more minutes, the phases were separated and the aqueous layer was extracted with 3x CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄, concentrated under vacuum, and the crude α -amino ester was purified on silica-gel chromatography (20% EtOAc/hexanes after treatment of SiO₂ with 1:5:19 Et₃N/EtOAc/hexane) to afford the corresponding amine **20**, **22**, **24** or **26**. The dr was determined by NMR analysis of the crude mixture, and the ee was determined by SFC analysis on stationary phase after benzylation of the amine (see **20b**, **22b**, **24b**, **26b**).

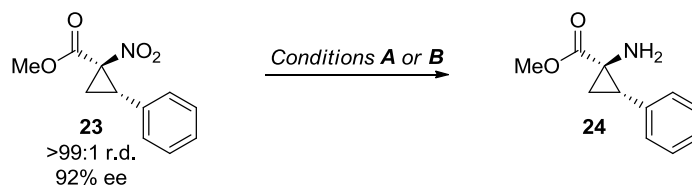


4-(Methoxy)phenyl (1S,2S)-1-amino-2-phenylcyclopropanecarboxylate (20). Colorless oil. The general procedure for the reduction of nitrocyclopropanes described in the experimental section was followed (2.4 mL THF used for conditions **B**). 71% isolated yield, >95:5 dr (Conditions **A**). 81% isolated yield, >95:5 dr (Conditions **B**). $R_f = 0.17$ (35:65 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -108.7$ (c 2.43, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42-7.25 (m, 5H, ArH), 7.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, ArH), 6.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, ArH), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃), 3.03 (dd, $J = 8.0, 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.04 (dd, $J = 5.2, 8.0$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.79 (s, br, 2H, NH₂), 1.61 (dd, $J = 5.2, 8.0$ Hz, 1H, CH₂

cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 174.3, 156.9, 143.9, 135.0, 128.9, 127.9, 126.7, 121.8, 114.1, 55.3, 40.8, 33.4, 22.2. IR (neat) 2928, 1736 (C=O), 1605, 1506, 1247, 1194, 1132, 734. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.1281, found 284.1295. Enantiomeric excess was determined by benzoylation procedure and SFC analysis of the resulting compound (**20b**).

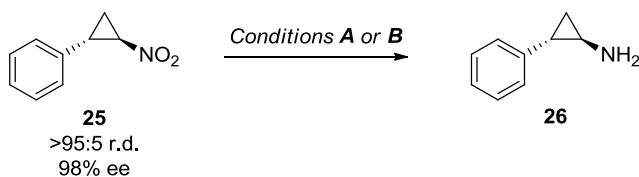


Methyl (1*S*,2*S*)-1-amino-2-phenylcyclopropanecarboxylate (22). Colorless oil. *The general procedure for the reduction of nitrocyclopropanes described in the experimental section was followed. 75% isolated yield, 92:8 dr (Conditions A). 72% isolated yield, 97:3 dr (Conditions B).* All analytical data were consistent with literature values.^{8,9} Enantiomeric excess was determined by benzoylation procedure and SFC analysis of the resulting compound (**22b**).



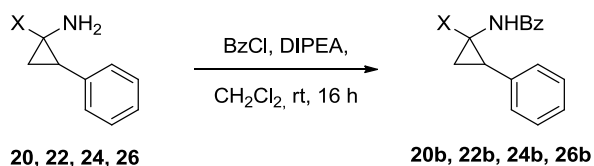
Methyl (1*R*,2*S*)-1-amino-2-phenylcyclopropanecarboxylate (24). Colorless oil. *The general procedure for the reduction of nitrocyclopropanes described in the experimental section was followed. 79% isolated yield, 82:18 dr (Conditions A). 73% isolated yield, 87:13 dr (Conditions B).* All analytical data were consistent with literature values.^{8,9,10} Enantiomeric excess was determined by benzoylation procedure and SFC analysis of the resulting compound (**24b**).

¹⁰ Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262.



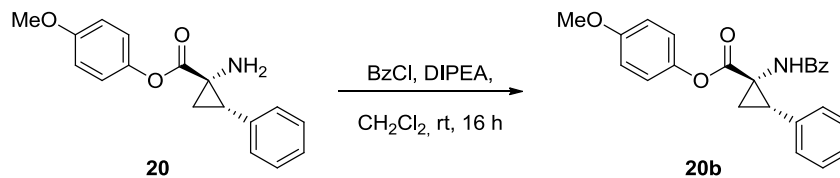
(1R,2S)-1-Amino-2-phenylcyclopropane (26). Colorless oil. The general procedure for the reduction of nitrocyclopropanes described in the experimental section was followed. 85% isolated yield, 92:8 dr (Conditions A). 62% isolated yield, 90:10 dr (Conditions B). All analytical data were consistent with literature values.^{8,9,11} Enantiomeric excess was determined by benzoylation procedure and SFC analysis of the resulting compound (**26b**).

General procedure for the benzoylation of aminocyclopropanes 20, 22, 24 or 26 for ee determination

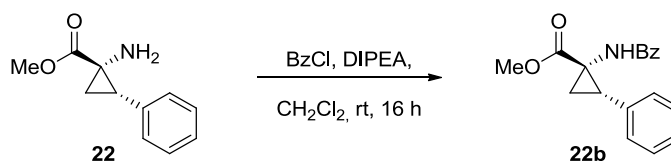


In a 100 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirring bar, the crude aminocyclopropane **20**, **22**, **24** or **26** (0.145 mmol) was dissolved in 10 mL CH₂Cl₂ at room temperature. DIPEA (32.8 μL, 0.188 mmol, 1.3 equiv) was added, followed by BzCl (20.2 μL, 0.174 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred overnight (16 h) and quenched with 10 mL aqueous saturated NaHCO₃. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with 2 x CH₂Cl₂. Combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The resulting residue was purified by silica-gel chromatography using 20-35% EtOAc in hexane elution gradient to afford the pure N-Bz-amines **20b**, **22b**, **24b** or **26b** as white solids. Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on stationary phase.

¹¹ Csuk, R.; Schabel, M. J.; Scholz, Y. v. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3505.

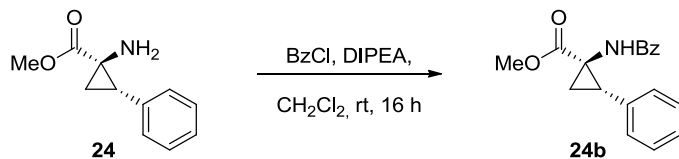


4-(Methoxy)phenyl (1S,2S)-2-phenyl-1-[(phenylcarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylate (20b). **White solid.** *The general procedure for the benzoylation of aminocyclopropanes described in the experimental section was followed. 84% ee (Conditions A), 95% ee (Conditions B).* Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, t_r (major) 7.9 min, t_r (minor) 9.9 min. $R_f = 0.21$ (35:65 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -70.0$ (c 0.83, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.58-7.21 (m, 10H, ArH), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 6.12 (s, 1H, NH-Bz) 3.80 (s, 3H, ArOCH_3), 3.21 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.49 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.99 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 170.7, 168.2, 157.2, 144.2, 133.9, 133.8, 131.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.7, 126.8, 122.1, 114.3, 55.4, 38.8, 33.3, 21.7. IR (neat) 3330 (N-H), 1749 (C=O ester), 1642 (C=O amide), 1504, 1485, 1246, 1191, 1140, 1030, 846.



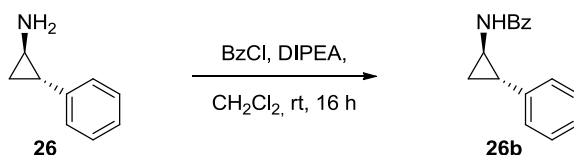
Methyl (1S,2S)-2-phenyl-1-[(phenylcarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylate (22b). **White solid.** *The general procedure for the benzoylation of aminocyclopropanes described in the experimental section was followed. 83% ee (Conditions A), 94% ee (Conditions B).* Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (minor) 5.4 min, t_r (major) 6.0 min). All analytical data were consistent with literature values.¹²

¹² Arenal, I.; Bernabé, M.; Fernández-Alvarez, E.; Penadés, S. *Synthesis* **1985**, 773.



Methyl (1R,2S)-2-phenyl-1-[(phenylcarbonyl)amino]cyclopropanecarboxylate (24b).

White solid. *The general procedure for the benzoylation of aminocyclopropanes described in the experimental section was followed. 85% ee (Conditions A), 90% ee (Conditions B).* Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 9.2 min, t_r (minor) 11.2 min). All analytical data were consistent with literature values.^{12,13}



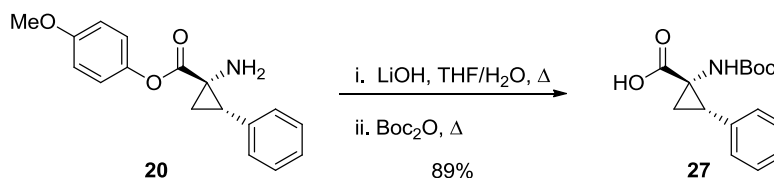
(1R,2S)-2-Phenyl-1-[(phenylcarbonyl)amino]cyclopropane (26b). **White solid.** *The*

general procedure for the benzoylation of aminocyclopropanes described in the experimental section was followed. 83% ee (Conditions A), 90% ee (Conditions B). Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (minor) 9.5 min, t_r (major) 13.7 min). All analytical data were consistent with literature values.¹⁴

¹³ Cativiela, C.; Diaz de Villegas, M. D.; Mayoral, J. A.; Melendez, E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3167.

¹⁴ Bondon, A.; Macdonald, T. L.; Harris, T. M.; Guengerich, F. P. *J. Biol. Chem.* **1989**, *264*, 1988.

Saponification/Boc protection of aminoester **20**



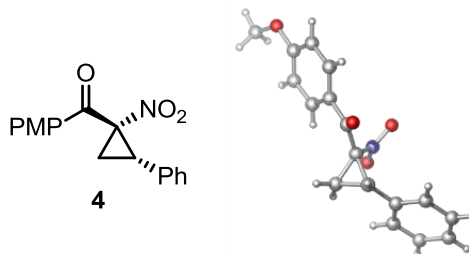
(1S,2S)-1-((1,1-Dimethylethyl)oxy)carbamoyl-2-phenylcyclopropanecarboxylic acid (27).¹⁵ In a 50 mL round-bottomed flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar, the α -aminoester **20** (114.0 mg, 0.402 mmol, >95:5 dr, 95% ee) was dissolved in a mixture of 10 mL THF and 10 mL H₂O, LiOH (28.9 mg, 1.21 mmol, 3 equiv) was added and the resulting mixture was heated to 40 °C for 2 hours or until no starting material was left (follow by TLC). After this time, Boc₂O (263.4 mg, 1.21 mmol, 3 equiv) was added and the reaction was heated to 60 °C for 24h. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, 50 mL EtOAc and 50 mL H₂O were added and the pH was adjusted to 8 using aqueous NaOH 1N. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with 3 x EtOAc to remove the excess Boc₂O and the phenol byproduct. The aqueous layer was acidified to pH 1 using aqueous HCl 1N, and reextracted with 5 x EtOAc. These last extracts were combined, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated to dryness to afford the pure *N*-Boc-amino acid **27** as a white solid (99.5 mg, 89% yield). mp 177-178 °C (lit. 179-181 °C).¹⁵ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -87.4$ (*c* 0.47, CH₂Cl₂) (lit. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -106.8$ (*c* 1.4, CH₂Cl₂)).¹⁵ ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.42-7.25 (m, 3H, ArH), 7.25-7.16 (m, 2H, ArH), 4.65 (s (br), 1H, NHBoc), 3.05 (t, *J* = 8 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.22 (s (br), 1H, CH₂ cyclopropane major rotamer), 2.09 (s (br), 1H, CH₂ cyclopropane minor rotamer), 1.83 (s (br), 1H, CH₂ cyclopropane major rotamer), 1.67 (s (br), 1H, CH₂ cyclopropane minor rotamer), 1.37 (s, 9H, *t*-Bu major rotamer), 1.28 (s, 9H, *t*-Bu minor rotamer). ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 178.1, 156.2, 134.5, 128.8, 128.3, 127.3, 80.0, 39.4,

¹⁵ Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897.

33.1, 27.8, 21.4. IR (neat) 3385 (N-H), 2982, 2928, 1689 (C=O), 1504, 1242, 1162, 730, 696. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₁₉NO₄ [M+Na]⁺: 300.1211, found 300.1206.

X-Ray Data of compound 4

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **4** in CH₂Cl₂:hexane (1:3).



Crystal data and structure refinement for C₁₇ H₁₅ N O₄.

Identification code	cha172
Empirical formula	C ₁₇ H ₁₅ N O ₄
Formula weight	297.30
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	a = 8.1895(14) Å α = 90° b = 5.7464(9) Å β = 97.801(5)° c = 16.269(3) Å γ = 90°
Volume	758.6(2) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.302 g/cm ³
Absorption coefficient	0.772 mm ⁻¹
F(000)	312
Crystal size	0.16 x 0.06 x 0.05 mm
Theta range for data collection	2.74 to 72.53°
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -6 ≤ k ≤ 6, -20 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	9944
Independent reflections	1641 [R _{int} = 0.067]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9621 and 0.8086
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1641 / 1 / 201
Goodness-of-fit on F ²	1.140
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0535, wR ₂ = 0.1166
R indices (all data)	R ₁ = 0.0914, wR ₂ = 0.1303
Extinction coefficient	0.021(2)
Largest diff. peak and hole	0.200 and -0.223 e/Å ³

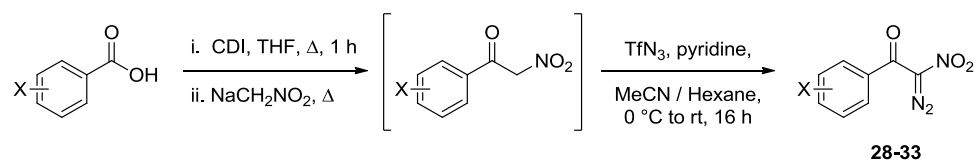
Experimental section of chapter 3

Reagents : All alkenes used in the cyclopropanation reactions were commercially available from Aldrich, except 4-nitrostyrene which was prepared according to a standard Wittig methylenation procedure.¹ TfN₃ is usually stored at -20 °C as a 0.5 - 1M solution in hexane, prepared according to a literature procedure.² The benzoic acids, CDI, MeNO₂, NaH, DIPEA, BzCl, Boc₂O, *p*-methoxybenzoylacetone, 4'-methoxy-2-phenylacetophenone, NaBH₄, LiAlH₄, Ni(ClO₄)₂•6H₂O, DIBAL, K₂CO₃, *n*-BuLi, CuCN, benzaldehyde, Sn(OTf)₂, and Rh₂(OAc)₄, were purchased from Aldrich, Alfa Aesar, Strem Chemicals or Pressure Chemicals and used without further purification. *m*-CPBA 77% was purchased from Aldrich and was recrystallized in 5% Et₂O/Hexane prior to use. The optimal catalyst Rh₂(*S*-TCPTTL)₄ and all other Rh(II) complexes used were prepared according to a literature procedure.^{3,4} 2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride is commercially available from Aldrich but can be readily prepared by treatment of 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone with oxalyl chloride.¹⁶ Indoline was purchased from Aldrich and purified by SiO₂ column chromatography prior to use.

Safety/Storage: All diazo compounds were found to be stable for several months when stored neat at -20 °C. These compounds should be handled with great care due to their potential explosivity when exposed to heat or shocks. We have not thoroughly studied their behavior in this regard, but it should be noted that diazo **3** was found to be explosive under shocks in our laboratories.

¹⁶ Kremzow, D.; Seidel, G.; Lehmann, C. W.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 1833.

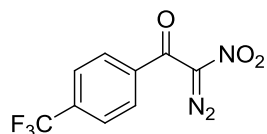
General procedure for the synthesis of α -nitro-diazoacetophenones 28-33^{2,5}



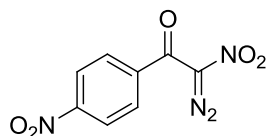
A flame-dried, round-bottomed 250 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar and a reflux condenser was charged with the benzoic acid (32.9 mmols, 1 equiv) and CDI (*N,N'*-carbonyldiimidazole; 6.39 g, 39.4 mmols, 1.2 equiv). Dry THF was added (100 mL) and the resulting colourless solution was refluxed for 1 hour under Argon (solution A). During that time, NaH (60% in mineral oil) was added (1.6 g, 39.4 mmols, 1.2 equiv) to a flame-dried 500 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar, the flask was flushed with Argon and dry THF was added (60 mL) affording a milky heterogenous solution, to which CH_3NO_2 (50 mL, 931 mmols, 28.3 equiv) was slowly added at room temperature (CAUTION: exothermic H_2 formation). The resulting solution was stirred for a further 30 minutes at room temperature (solution B). Solution A was cooled to room temperature, and transferred to the flask containing solution B via cannula. The resulting light-brown heterogenous solution was refluxed overnight with vigorous stirring (16 hours), affording a light-yellow heterogenous solution, which was cooled to room temperature. Approximately 2/3 of the solvent was removed under vacuo, the resulting mixture was filtered on Büchner funnel, and the filter cake was rinsed thoroughly with cold THF. Once relatively dry, this filter cake was transferred into a 2 L flask, along with 400 mL EtOAc and 600 mL H_2O . Vigorous stirring was maintained until complete dissolution, and the aqueous layer was acidified to pH 1 by dropwise addition of 12 M HCl. The phases were separated, and the aqueous layer was extracted with 2 x 150 mL EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried on MgSO_4 and concentrated under vacuo to afford the pure α -nitroketone, which was used in the next step without further purification.

A 0.5 M Tf-N_3 solution in hexanes was prepared according to a literature procedure.² A flame-dried, round-bottomed 500 mL flask equipped with a football-shaped magnetic

stirring bar was charged with the α -nitroketone (30.7 mmols, 1 equiv), dry MeCN (160 mL) was added followed by a 0.5 M solution of Tf-N₃ in hexanes (92 mL, 46.1 mmols, 1.5 equiv). The flask was capped with a rubber septum and purged under Argon for 15 minutes before being cooled to 0 °C using an ice/water bath. Freshly distilled pyridine (5 mL, 61.5 mmols, 2 equiv) was added dropwise over a period of 10 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 orange solution was evaporated to dryness without heating and the brown oily residue obtained was rapidly purified by silica-gel chromatography using CHCl₃ as eluent, affording the pure α -nitro-diazoacetophenone **28-33**, which was stored in the freezer at -20 °C (N.B. In order to minimize product decomposition, do not leave the crude α -nitro-diazoacetophenone **28-33** neat for more than 15 minutes). ¹⁹F{¹H} NMR analysis was performed to ensure the absence of TfN₃ and/or TfNH₂ in the final product.

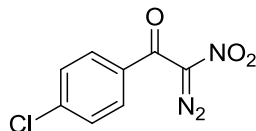


2-Diazo-2-nitro-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]ethanone (28): Yellow solid. *The general procedure for the synthesis of α -nitro-diazoacetophenones was followed. 58% isolated yield. mp 98-99 °C (decomposition). $R_f = 0.46$ (100% CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.77 (s, br, 4H, ArH). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 179.9, 138.2, 134.8 (q, $J = 32.7$ Hz), 129.0 (2C), 125.6 (2C, q, $J = 3.6$ Hz), 123.5 (q, $J = 271.3$ Hz), 111.9 (br, C=N₂). ¹⁹F{¹H} NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ -64.7. IR (neat) 2158, 1629, 1533, 1304, 1171, 1122, 845.*

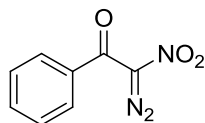


2-Diazo-2-nitro-1-(4-nitrophenyl)ethanone (29): Yellow solid. *The general procedure for the synthesis of α -nitro-diazoacetophenones was followed. 21% isolated yield. mp 77-78 °C (decomposition). $R_f = 0.32$ (100% CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.35 (d, J*

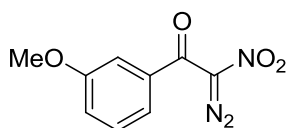
= 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 179.1, 149.8, 139.9, 129.1 (2C), 123.2 (2C), 112.4 (br, $\text{C}=\text{N}_2$). IR (neat) 2156, 1633, 1602, 1500, 1287, 1164, 934, 851.



1-(4-Chlorophenyl)-2-diazo-2-nitroethanone (30): Yellow solid. *The general procedure for the synthesis of α -nitro-diazoacetophenones was followed. 66% isolated yield.* mp 95-96 °C (decomposition). $R_f = 0.45$ (100% CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.62 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, ArH), 7.49 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, ArH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 179.5, 140.3, 133.4, 130.2 (2C), 129.0 (2C), 111.6 (br, $\text{C}=\text{N}_2$). IR (neat) 2161, 1630, 1588, 1528, 1486, 1290, 1158, 835.

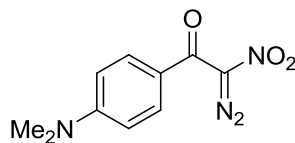


2-Diazo-2-nitro-1-phenylethanone (31): Yellow solid. *The general procedure for the synthesis of α -nitro-diazoacetophenones was followed. 77% isolated yield.* mp 79-82 °C (decomposition). $R_f = 0.41$ (100% CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.64 (m, 3H, ArH), 7.50 (m, 2H, ArH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 180.4, 135.1, 133.8, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 111.1 (br, $\text{C}=\text{N}_2$). IR (neat) 2133, 1670, 1629, 1596, 1522, 1447, 1294, 1233, 1161, 940, 921, 812, 776, 733, 692, 665.



2-Diazo-1-[3-(methoxy)phenyl]-2-nitroethanone (32): Yellow oil. *The general procedure for the synthesis of α -nitro-diazoacetophenones was followed. 75% isolated yield.* $R_f = 0.42$ (100% CHCl_3) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.17-7.12 (m, 2H, ArH), 3.82 (s, 3H, ArOCH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 180.0, 159.8, 136.4, 129.8, 120.9, 120.1, 113.3, 110.8

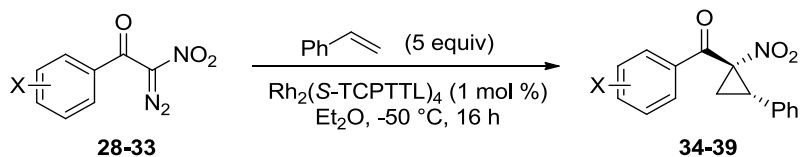
(br, C=N₂), 55.7. IR (neat) 2941, 2838, 2154, 2128, 1669, 1639, 1597, 1581, 1509, 1290, 1246, 1156, 1038, 735.



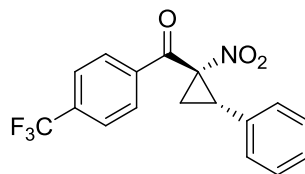
2-Diazo-1-[4-(dimethylamino)phenyl]-2-nitroethanone (33): Red solid. *The general procedure for the synthesis of α -nitro-diazoacetophenones was followed. 29% isolated yield.* mp 75-76 °C (decomposition). R_f = 0.24 (100% CHCl₃) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.65 (d, J = 9.2 Hz, 2H, ArH), 6.67 (d, J = 9.2 Hz, 2H, ArH), 3.11 (s, 6H, N(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 176.7, 154.2, 131.8 (2C), 121.5, 110.5 (2C), 109.3 (br, C=N₂), 40.1 (2C). IR (neat) 2903, 2826, 2155, 2132, 1640, 1586, 1493, 1372, 1286, 1192, 1064, 822, 747.

General Procedure for the Rh(II)-Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation using α -nitro diazoacetphenones **28-33 (conditions B)**

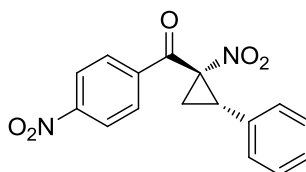
(the racemic products (conditions A) were synthesized according to a literature procedure)⁶



A flame-dried, round-bottomed 5 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with catalyst $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (3.9 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv), followed by Et_2O (3 mL) and styrene (115 μL , 1 mmol, 5 equiv) at room temperature (20-23 $^\circ\text{C}$). The resulting green homogenous solution was cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$ using a cryostat ethanol bath and stirred for 15 minutes at that temperature before diazo **28-33** (0.20 mmol, 1 equiv) was added in the solid state under air, the flask was capped back with the rubber septum and the resulting heterogenous yellow solution was stirred for a further 16 hours at $-50\text{ }^\circ\text{C}$, keeping an Argon line on the flask to minimize water condensation during the reaction. After 16 hours, the resulting milky heterogenous solution was allowed to slowly warm to room temperature over a period of 2 hours, diluted with 2 mL CH_2Cl_2 , and evaporated to dryness. (The dr was determined at this point using ^1H NMR). The resulting residue was purified by silica-gel chromatography using CH_2Cl_2 /hexanes as eluent (various ratios from 50% CH_2Cl_2 /hexanes to 80% CH_2Cl_2 /hexanes, depending on the nature of the alkene) to afford the pure cyclopropane product (**34-39**) as a mixture of diastereomers, which was submitted to SFC analysis using a chiral stationary phase for ee determination. The pure *cis*-cyclopropane product could usually be obtained by silica-gel chromatography using 20-30% Et_2O in hexanes as eluent.

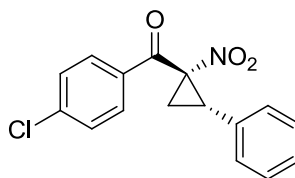


[(1S,2S)-1-Nitro-2-phenylcyclopropyl][4-(trifluoromethyl)phenyl]methanone (34): white solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenones described in the experimental section was followed (28 was used as substrate). 80% isolated yield, 70:30 (2.3:1) d.r., 71% ee.* mp 111-113 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 3.7 min, t_r (major) 4.2 min. R_f = 0.55 (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20}$ = -143.5 (*c* 0.78, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.41-7.28 (m, 5H, ArH), 3.91 (t, J = 9.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.07 (dd, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 2.05 (dd, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 188.4, 138.1, 135.3 (q, J = 32.8 Hz), 131.1, 129.0 (2C), 128.8 (3C), 128.4 (2C), 126.2 (q, J = 3.8 Hz), 125.3, 121.7, 77.3, 33.1, 22.1. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ -64.7. IR (neat) 3030, 1700 (C=O), 1542, 1528 (NO_2), 1324 (NO_2), 1169, 1124, 1114, 1064, 985, 696. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 336.0842, found 336.0841.

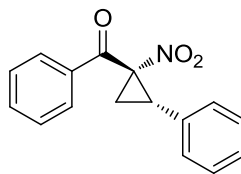


(4-Nitrophenyl)[(1S,2S)-1-nitro-2-phenylcyclopropyl]methanone (35): white solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenones described in the experimental section was followed (29 was used as substrate). 76% isolated yield, 92:8 (12:1) d.r., 91% ee.* mp 148-150 °C (decomposition). Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase

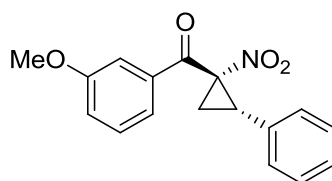
(Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (major) 16.3 min, t_r (minor) 18.4 min. $R_f = 0.24$ (50:50 CH₂Cl₂:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -189.4$ (c 0.95, CHCl₃, 12:1 mixture of diastereomers). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 8.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.41-7.29 (m, 5H, ArH), 3.93 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.10 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.07 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 188.2, 150.7, 140.1, 130.8, 129.0 (7C), 124.4 (2C), 77.3, 33.6, 22.5. IR (neat) 1700 (C=O), 1604, 1530 (NO₂), 1349 (NO₂), 1284, 988, 861, 754, 691. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₂N₂O₅ [M+H]⁺: 313.0819, found 313.0825.



(4-Chlorophenyl)[(1S,2S)-1-nitro-2-phenylcyclopropyl]methanone (36): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenones described in the experimental section was followed (30 was used as substrate). 82% isolated yield, 96:4 (24:1) d.r., 92% ee.* mp 105-106 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 8.3 min, t_r (major) 9.8 min. $R_f = 0.51$ (60:40 CH₂Cl₂:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -209.0$ (c 0.34, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.39-7.29 (m, 5H, ArH), 3.86 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.03 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.99 (dd, $J = 6.4, 9.6$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 187.7, 140.7, 133.4, 131.3, 129.6 (2C), 129.5 (2C), 129.0 (2C), 128.8 (2C), 128.7, 76.9, 32.7, 21.6. IR (neat) 3091, 3065, 3026, 1697 (C=O), 1542, 1528 (NO₂), 1357 (NO₂), 1286, 1085, 983, 829, 695. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₂ClNO₃ [M+H]⁺: 302.0579, found 302.0581.

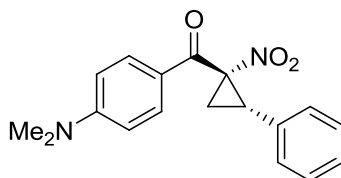


[(1S,2S)-1-Nitro-2-phenylcyclopropyl](phenyl)methanone (37): white solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenones described in the experimental section was followed (31 was used as substrate). 80% isolated yield, 96:4 (24:1) d.r., 94% ee. mp 141-142 °C (decomposition). Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm. t_r (minor) 7.4 min, t_r (major) 8.6 min. $R_f = 0.52$ (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -217.3$ (c 0.30, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, ArH), 7.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.34 (m, 5H, ArH), 3.88 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.04 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.99 (dd, $J = 6.8, 9.6$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 188.8, 135.0, 134.1, 131.5, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.8 (2C), 128.6, 128.2 (2C), 77.0, 32.4, 21.5. IR (neat) 1683 (C=O), 1528, 1448, 1351, 1286, 795, 686.*



[3-(Methoxy)phenyl][(1S,2S)-1-nitro-2-phenylcyclopropyl]methanone (38): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -nitro-diazoacetophenones described in the experimental section was followed (32 was used as substrate). 72% isolated yield, 98:2 (49:1) d.r., 96% ee. mp 94-95 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (minor) 7.9 min, t_r (major) 8.9 min. $R_f = 0.51$ (60:40 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -$*

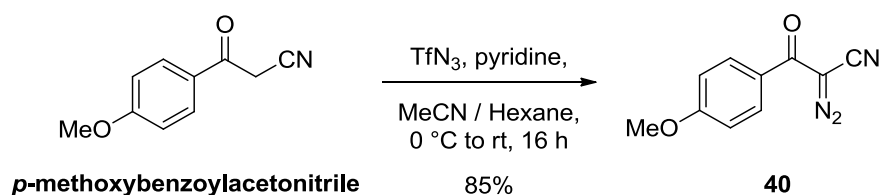
281.1 (*c* 0.63, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.49-7.29 (m, 8H, ArH), 7.18-7.12 (m, 1H, ArH), 3.87 (s, 3H, ArOCH₃), 3.86 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.03 (dd, *J* = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.99 (dd, *J* = 6.8, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 188.7, 160.2, 136.3, 131.5, 130.1, 129.0 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 120.6, 120.5, 112.7, 77.1, 55.6, 32.4, 21.5. IR (neat) 2939, 1687 (C=O), 1598, 1582, 1534 (NO₂), 1452, 1430, 1352 (NO₂), 1290, 1254, 1158. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₅NO₄ [M+H]⁺: 298.1074, found 298.1070.



[4-(Dimethylamino)phenyl][(1S,2S)-1-nitro-2-phenylcyclopropyl]methanone (39):

white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α-nitro-diazoacetophenones described in the experimental section was followed (33 was used as substrate). 38% isolated yield, 98.8:1.2 (83:1) d.r., 96% ee.* mp 211-212 °C (decomposition). Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, *t_r* (minor) 9.0 min, *t_r* (major) 10.0 min. *R_f* = 0.18 (60:40 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -183.6 (*c* 0.43, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.40-7.26 (m, 5H, ArH), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.78 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.08 (s, 6H, ArN(CH₃)₂), 2.97 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.88 (dd, *J* = 6.4, 9.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 185.4, 154.1, 132.2, 131.0 (2C), 129.1 (2C), 128.6 (2C), 128.3, 121.9, 111.1 (2C), 76.7, 40.1 (2C), 31.8, 20.1. IR (neat) 3018, 2917, 1660 (C=O), 1605, 1524 (NO₂), 1376, 1349 (NO₂), 1165, 821. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₁₈N₂O₃ [M+H]⁺: 311.1390, found 311.1395.

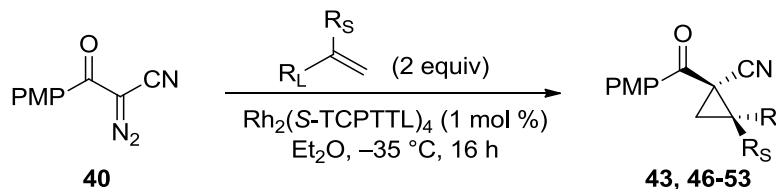
Synthesis of α -cyano-diazoacetophenone **40**¹⁷



2-Diazo-3-[4-(methoxy)phenyl]-3-oxopropanenitrile (40): Yellow solid. A 0.5 M TfN₃ solution in hexanes was prepared according to a literature procedure.² A flame-dried, round-bottomed 250 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with *p*-methoxybenzoylacetonitrile (1.80 g, 10.3 mmol, 1.0 equiv), dry MeCN (60 mL) was added and the resulting solution was cooled to 0 °C using an ice/water bath. A 0.5 M solution of TfN₃ in hexanes (30.8 mL, 15.4 mmol, 1.5 equiv) was added, the flask was capped with a rubber septum and flushed with argon for 15 minutes. Freshly distilled pyridine (1.70 mL, 20.5 mmol, 2.0 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 80% CHCl₃ in hexane as eluent, affording the pure α -cyano-diazoacetophenone **40** (1.76 g, 85%) as a yellow solid, which was stored in the freezer at -20 °C (N.B. In order to minimize product decomposition, do not leave the crude α -cyano-diazoacetophenone neat for more than 15 minutes). ¹⁹F NMR analysis was performed to ensure the absence of TfN₃ and/or TfNH₂ in the final product. mp 62 °C. R_f = 0.38 (80% CHCl₃/hexane) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.93 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH₃). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 181.2, 164.2, 130.6 (2C), 127.4, 114.2 (2C), 109.8, 58.5, 55.7. IR (neat) 2920, 2221, 2136, 1638, 1602, 1512, 1265, 1252, 1174, 740.

¹⁷ Wurz, R. P.; Lin, W.; Charette, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8845.

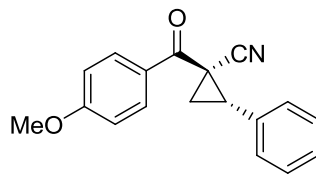
General Procedure for the Rh(II)-Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation using α -cyanodiazooacetophenone **40**



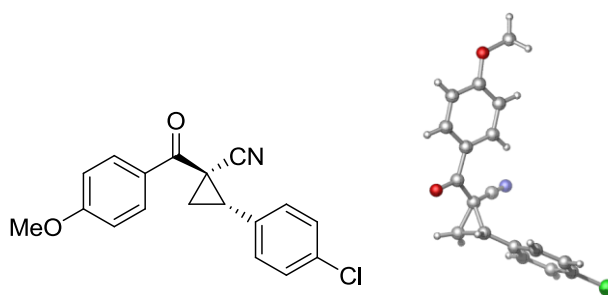
(the racemic products were synthesized according to a literature procedure)¹⁸

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 catalyst Rh₂(S-TCPTTL)₄ (5.8 mg, 0.0030 mmol, 0.01 equiv), followed by 4.5 mL of dry Et₂O and the alkene (0.6 mmol, 2 equiv) at room temperature (20-23 °C). The resulting green homogenous solution was cooled to -35 °C using a cryostat ethanol bath and stirred for 15 minutes at that temperature before diazo **40** (60.4 mg, 0.30 mmol, 1 equiv) was added in the solid state under air, the flask was capped back with the rubber septum and the resulting heterogenous green solution was stirred for a further 16 hours at -35 °C, keeping an Argon line on the flask to minimize water condensation during the reaction. After 16 hours, the resulting solution was allowed to slowly warm to room temperature over a period of 2 hours, diluted with 2 mL CH₂Cl₂, and evaporated to dryness. (The d.r. was determined at this point using ¹H NMR). The resulting residue was purified by silica-gel chromatography using CH₂Cl₂/hexanes as eluent (various ratios from 50% CH₂Cl₂/hexanes to 80% CH₂Cl₂/hexanes, depending on the nature of the alkene) to afford the pure cyclopropane product (**43, 46-53**) as a mixture of diastereomers, which was submitted to SFC analysis using a chiral stationary phase for ee determination. On a larger scale (10 mmol), the residue obtained after the first silica-gel chromatography (mixture of diastereomers) could be repurified on silica-gel chromatography to obtain a diastereopure product using 27% Et₂O in hexane as eluent (for **43**). Subsequent recrystallizations in either 30% CHCl₃ in hexane or 100% Et₂O permitted isolation of **43** in >99:1 dr, 98% ee in 66% overall yield from **40**.

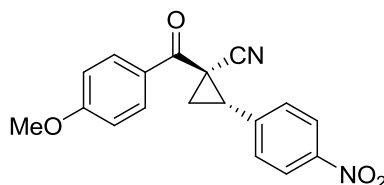
¹⁸ Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313.



(1R,2S)-1-([4-(Methoxy)phenyl]carbonyl)-2-phenylcyclopropanecarbonitrile (43): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -cyano-diazoacetophenone 40 described in the experimental section was followed. 92% isolated yield, 95:5 d.r., 84% ee. On a larger scale (10 mmol), the residue obtained after the first silica-gel chromatography (mixture of diastereomers) could be repurified to obtain a diastereopure product on silica-gel chromatography using 27% Et₂O in hexane as eluent. Subsequent recrystallizations in either 30% CHCl₃/hexane or 100% Et₂O permitted isolation of 43 in >99:1 dr, 98% ee in 66% overall yield from 40. mp 106-108 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 7.3 min, t_r (major) 9.7 min. R_f = 0.25 (70:30 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -190.4 (c 1.08, CHCl₃, 98% ee). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.50-7.30 (m, 5H, ArH), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH₃), 3.11 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.53 (dd, *J* = 5.3, 9.0 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.18 (dd, *J* = 5.3, 8.2 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 189.5, 164.2, 133.5, 131.5 (2C), 129.0 (2C), 128.7, 128.3 (2C), 128.2, 119.1, 114.1 (2C), 55.7, 37.1, 28.3, 21.9. IR (neat) 2935, 2841, 2237 (CN), 1672 (C=O), 1600, 1257, 1168, 1029, 699. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₁₅NO₂ [M+H]⁺: 278.1176, found 278.1175.*

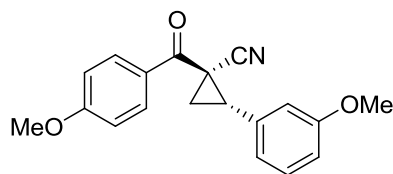


(1*R*,2*S*)-2-(4-Chlorophenyl)-1-{[4-(methoxy)phenyl]carbonyl}cyclopropanecarbonitrile (46): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -cyano-diazoacetophenone 40 described in the experimental section was followed. 94% isolated yield, 97:3 d.r., 88% ee. mp 78-79 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 8.2 min, t_r (major) 11.6 min. R_f = 0.28 (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -180.5 (c 0.98, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH_3), 3.09 (t, J = 8.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.50 (dd, J = 5.4, 9.0 Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 2.13 (dd, J = 5.4, 8.1 Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 189.1, 164.3, 134.6, 132.1, 131.5 (2C), 129.7 (2C), 129.2 (2C), 128.1, 118.9, 114.1 (2C), 55.7, 36.0, 28.1, 22.1. IR (neat) 2935, 2841, 2237 (CN), 1670 (C=O), 1600, 1257, 1167, 1014, 833, 737. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.0786, found 312.0781.*

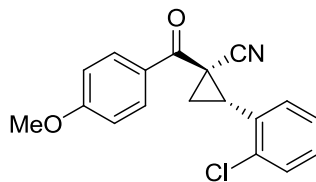


(1*R*,2*S*)-1-{[4-(Methoxy)phenyl]carbonyl}-2-(4-nitrophenyl)cyclopropanecarbonitrile (47): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -cyano-diazoacetophenone 40 described in the experimental section was followed. 90% isolated yield, 99:1 d.r., 91% ee. mp 140-141 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 12.3 min, t_r (major) 14.8 min. R_f = 0.13 (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -174.1 (c 1.03, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 8.31 (d, J = 8.7 Hz, 2H, ArH),*

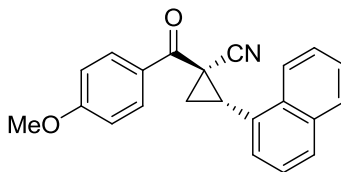
8.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 3.90 (s, 3H, ArOCH₃), 3.26 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.53 (dd, $J = 5.5, 9.0$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.24 (dd, $J = 5.5, 8.1$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 188.4, 164.5, 148.0, 141.0, 131.6 (2C), 129.3 (2C), 127.8, 124.2 (2C), 118.5, 114.2 (2C), 55.8, 35.0, 28.2, 22.7. IR (neat) 2934, 2840, 2237 (CN), 1664 (C=O), 1593, 1513 (NO₂), 1346 (NO₂), 1318, 1258, 1163, 1016, 856, 735. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₁₄N₂O₄ [M+H]⁺: 323.1026, found 323.1023.



(1R,2S)-2-[3-(Methoxy)phenyl]-1-{{4-(methoxy)phenyl}carbonyl}cyclopropanecarbonitrile (48): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -cyano-diazoacetophenone 40 described in the experimental section was followed. 92% isolated yield, 95:5 d.r., 79% ee.* mp 114-115 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 9.4 min, t_r (major) 12.2 min. $R_f = 0.16$ (70:30 CH₂Cl₂:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -137.1$ (c 0.98, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.03 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.36 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.04-6.84 (m, 5H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH₃), 3.85 (s, 3H, ArOCH₃), 3.07 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.51 (dd, $J = 5.3, 9.0$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.16 (dd, $J = 5.3, 8.2$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 189.4, 164.2, 160.0, 135.0, 131.5 (2C), 130.0, 128.2, 120.5, 119.0, 114.2, 114.0 (2C), 114.0, 55.7, 55.4, 37.0, 28.2, 21.8. IR (neat) 2938, 2839, 2236 (CN), 1670 (C=O), 1599, 1457, 1255, 1169, 1015, 738, 702. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₁₇NO₃ [M+H]⁺: 308.1281, found 308.1281.

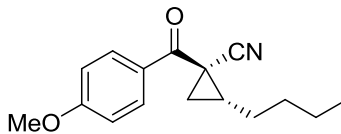


(1R,2R)-2-(2-Chlorophenyl)-1-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (49): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -cyano-diazoacetophenone 40 described in the experimental section was followed. 88% isolated yield, 98:2 d.r., 81% ee.* mp 123-124 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 7.9 min, t_r (major) 9.1 min. $R_f = 0.27$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +38.8$ (c 1.00, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.55-7.47 (m, 1H, ArH), 7.39-7.24 (m, 3H, ArH), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 3.36 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.56 (dd, $J = 5.0, 8.8$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 2.22 (dd, $J = 5.0, 8.4$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 189.8, 164.1, 136.5, 132.1, 131.6 (2C), 130.0, 129.9, 129.0, 128.5, 127.3, 119.1, 113.9 (2C), 55.7, 36.2, 27.1, 23.1. IR (neat) 2937, 2840, 2237 (CN), 1667 (C=O), 1600, 1511, 1257, 1168, 1014, 738. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.0786, found 312.0784.



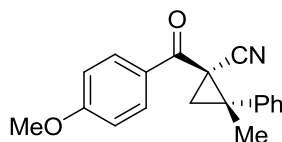
(1R,2S)-1-([4-(Methoxy)phenyl]carbonyl)-2-naphthalen-1-ylcyclopropanecarbonitrile (50): white foam. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -cyano-diazoacetophenone 40 described in the experimental section was followed. 99% isolated yield, 96:4 d.r., 73% ee.* mp <50 °C.

Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor) 16.3 min, t_r (major) 22.9 min. $R_f = 0.28$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +136.6$ (c 0.58, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.15 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 8.08-8.01 (m, 1H, ArH), 7.99-7.87 (m, 2H, ArH), 7.61-7.42 (m, 4H, ArH), 6.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 3.76 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.58 (dd, $J = 4.9, 8.8$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 2.44 (dd, $J = 4.9, 8.3$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 190.0, 164.3, 133.9, 132.9, 131.7 (2C), 130.1, 129.6, 129.2, 128.4, 127.0, 126.4, 125.6, 125.4, 123.1, 119.2, 114.0 (2C), 55.7, 34.7, 27.7, 23.1. IR (neat) 3053, 2935, 2840, 2236 (CN), 1667 (C=O), 1599, 1510, 1257, 1171, 1027, 989, 778, 737. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 328.1332, found 328.1332.

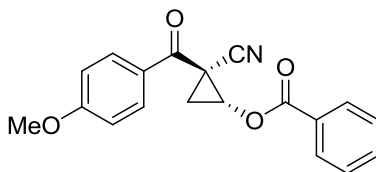


(1R,2R)-2-Butyl-1-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (51): colourless oil. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -cyano-diazoacetophenone 40 described in the experimental section was followed. 75% isolated yield, 81:19 d.r., 73% ee. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OB-H 25 cm, 1% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (minor) 3.3 min, t_r (major) 4.0 min. $R_f = 0.37$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +0.5$ (c 1.28, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 6.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 2.17-2.08 (m, 1H, CH cyclopropane), 1.99-1.87 (m, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.87-1.35 (m, 7H, AlkH), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, AlkCH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 190.7, 164.0, 131.3 (2C), 128.7, 120.3, 113.9 (2C), 55.7, 33.3, 30.8, 30.4, 25.8, 24.4, 22.4, 14.1. IR (neat) 2957,*

2928, 2856, 2235 (CN), 1741, 1670 (C=O), 1601, 1258, 1170, 1028, 991, 846, 755. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₉NO₂ [M+H]⁺: 258.1489, found 258.1478.



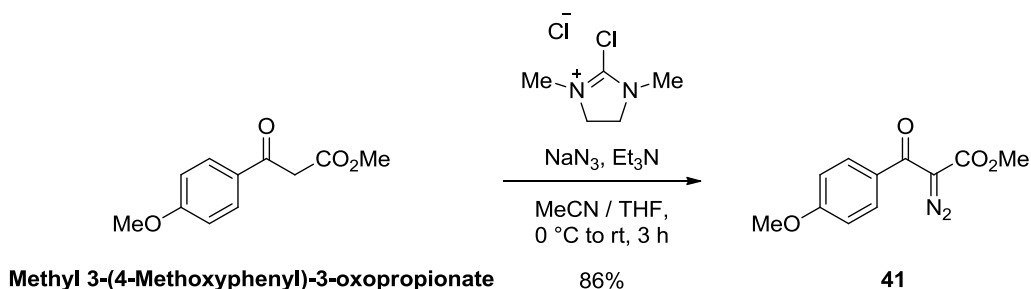
(1R,2S)-2-Methyl-1-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)-2-phenylcyclopropanecarbonitrile (52): colourless oil. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -cyano-diazoacetophenone 40 described in the experimental section was followed. 97% isolated yield, 84:16 d.r., 75% ee.* Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, *t_r* (minor) 5.6 min, *t_r* (major) 8.0 min. *R_f* = 0.28 (70:30 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -109.1 (*c* 0.59, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.11 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.56-7.34 (m, 5H, ArH), 7.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 3.91 (s, 3H, ArOCH₃), 2.44 (d, *J* = 5.6, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.19 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.43 (s, 3H, CH₃). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 188.5, 164.4, 139.6, 131.8 (2C), 129.3 (2C), 128.2, 128.5, 127.8 (2C), 119.8, 114.3 (2C), 55.7, 41.1, 31.5, 24.5, 20.4. IR (neat) 3018, 2934, 2230 (CN), 1670 (C=O), 1598, 1256, 1168, 1027, 974, 755. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₁₇NO₂ [M+H]⁺: 292.1332, found 292.1333.



(1R,2S)-2-Cyano-2-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)cyclopropyl benzoate (53): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using α -cyano-diazoacetophenone 40 described in the*

experimental section was slightly modified, where 10 equiv of alkene (vinyl benzoate) was used. 82% isolated yield, 97:3 d.r., 94% ee. mp 65-66 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 3% *i*-PrOH, 3 mL/min, 25 °C, 150 bar, 280 nm, *t_r* (minor) 9.5 min, *t_r* (major) 12.0 min. *R_f* = 0.21 (70:30 CH₂Cl₂:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -12.5$ (*c* 1.02, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.19-8.09 (m, 4H, ArH), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.50 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, ArH), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, ArH), 4.79 (dd, *J* = 5.4, 6.6 Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.89 (s, 3H, ArOCH₃), 2.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.14 (dd, *J* = 5.5, 6.4 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 188.1, 166.2, 164.3, 134.2, 131.7 (2C), 130.1 (2C), 128.8 (2C), 128.2, 128.2, 117.6, 114.1 (2C), 60.0, 55.7, 25.5, 22.2. IR (neat) 3061, 2935, 2841, 2239 (CN), 1734 (C=O), 1669 (C=O), 1600, 1255, 1174, 1021, 848. 712. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₁₅NO₄ [M+H]⁺: 322.1074, found 322.1077.

Synthesis of β -keto-diazoester **41**¹⁹



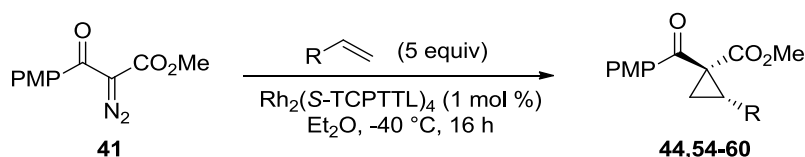
Methyl 2-diazo-3-[4-(methoxy)phenyl]-3-oxopropanoate (41): Yellow oil. (Methyl 3-(4-Methoxyphenyl)-3-oxopropionate was prepared according to a literature procedure).²⁰ A flame-dried, round-bottomed 250 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (2.92 g, 17.3 mmol, 1.2 equiv), dry MeCN (40 mL) was added and the resulting solution was cooled to 0 °C using an ice/water bath, before NaN₃ (1.12 g, 17.3 mmol, 1.2 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes (solution A). A separate round-bottomed 200 mL equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with methyl 3-(4-methoxyphenyl)-3-oxopropionate (3.00 g, 14.4 mmol, 1.0 equiv), THF (60 mL) and freshly distilled Et₃N (4.1 mL, 28.9 mmol, 2 equiv) (solution B). Solution B was transferred to the flask containing solution A via cannula affording a greenish heterogenous mixture, which was stirred at 0 °C until completion of the reaction (follow by TLC, ca. 2 hours). The reaction was quenched by slow addition of H₂O (70 mL) at 0 °C and was left to stir 5-10 minutes at this temperature. The mixture was extracted with 3 x 120 mL CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with 1 x 100 mL H₂O, 1 x 100 mL brine, dried on Na₂SO₄, and concentrated under vacuo to afford the crude diazo **41** as a greenish oil. Purification on silica-gel chromatography using 25% EtOAc in hexane afforded the pure β -keto-diazoester **41** as a yellow oil (2.91 g, 86%), which was stored in

¹⁹ Modified from: Kitamura, M.; Tashiro, N.; Okauchi, T. *Synlett* **2009**, 2843.

²⁰ Mordant, C.; Caño de Andrade, C.; Touati, R.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Ben Hassine, B.; Genêt, J.-P. *Synthesis* **2003**, 2405.

the freezer at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.39$ (25% EtOAc/hexane) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, ArH), 6.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, ArH), 3.87 (s, 3H, ArOCH₃), 3.82 (s, 3H, CO₂CH₃). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 185.2, 163.3, 161.9, 131.1 (2C), 129.4, 113.3 (2C), 75.5 (br, C=N₂), 55.5, 52.4. IR (neat) 2131, 1724, 1601, 1306, 1257, 1175, 1121, 532.

General Procedure for the Rh(II)-Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation using β -ketodiazooester **41**



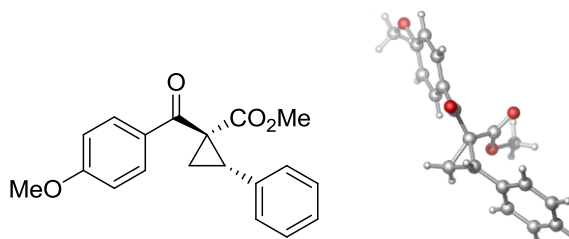
The racemic products were synthesized as follows:

A flame-dried, round-bottomed 5 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with catalyst $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.9 mg, 0.0043 mmol, 0.01 equiv), 1 mL of dry Et_2O and the alkene (2.13 mmol, 5 equiv) at room temperature ($20\text{--}23\text{ }^{\circ}\text{C}$). The mixture was cooled to $0\text{--}5\text{ }^{\circ}\text{C}$ using an ice/water bath, and a solution of diazo **41** (100 mg, 0.427 mmol, 1.0 equiv) in 0.5 mL of dry Et_2O was added dropwise over a period of 5 minutes, the syringe was rinsed with 0.4 mL of dry Et_2O , and the mixture was left with stirring for 16 hours allowing it to slowly reach room temperature. The resulting solution was evaporated to dryness, and the residue obtained was purified on silica-gel chromatography using 70-85% CH_2Cl_2 in hexane (depending of the alkene) to obtain the pure cyclopropane as a racemic mixture.

Enantioselective version with $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ as catalyst:

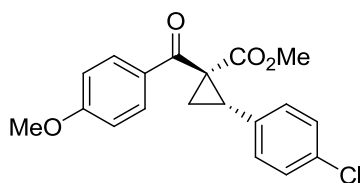
A flame-dried, round-bottomed 5 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with catalyst $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (8.4 mg, 0.0043 mmol, 0.01 equiv), 1 mL of dry Et_2O and the alkene (2.13 mmol, 5 equiv) at room temperature ($20\text{--}23\text{ }^{\circ}\text{C}$). The mixture was cooled to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ using a cryostat ethanol bath and stirred for 15 minutes at that temperature before a solution of diazo **41** (100.0 mg, 0.427

mmol, 1.0 equiv) in 0.5 mL of dry Et₂O was added dropwise over a period of 15 minutes, the syringe was rinsed with 0.4 mL of dry Et₂O, and the mixture was left with stirring for 16 hours at -40 °C, keeping an Argon line on the flask to minimize water condensation during the reaction. After 16 hours, the resulting milky heterogenous solution was allowed to slowly warm to room temperature over a period of 2 hours, diluted with 2 mL CH₂Cl₂, and evaporated to dryness. (The d.r. was determined at this point using ¹H NMR). The resulting solution was evaporated to dryness, and the residue obtained was purified on silica-gel chromatography using 70-85% CH₂Cl₂ in hexane (depending of the alkene) to obtain the pure cyclopropane **44**, **54-60**, which was submitted to SFC analysis using a chiral stationary phase for ee determination. On a larger scale (12 mmol), the residue obtained after silica-gel chromatography could be recrystallized using 20% CH₂Cl₂ in hexane as solvent to obtain the product as a single stereoisomer (>99:1 dr, >99% ee) in 41% isolated yield from **41** (for **44**).

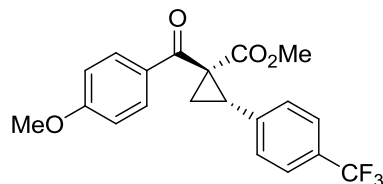


Methyl (1*S*,2*S*)-1-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)-2-phenylcyclopropanecarboxylate (44**): white crystalline solid.** *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using β -keto-diazoester **41** described in the experimental section was followed. 60% isolated yield, 99:1 d.r., 88% ee.* On a larger scale (12 mmol), the residue obtained after silica-gel chromatography could be recrystallized using 20% CH₂Cl₂ in hexane as solvent to obtain the product as a single stereoisomer (>99:1 dr, >99% ee) in 41% isolated yield from **41**. mp 110 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, *t_r* (minor) 4.2 min, *t_r* (major) 5.4 min. *R_f* = 0.13 (70:30 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -148.9 (*c* 1.017, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.94 (d,

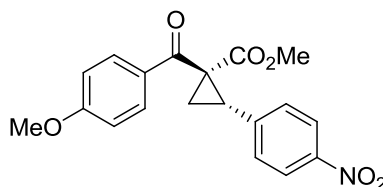
$J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 7.36-7.21 (m, 5H, ArH), 6.95 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.52 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.28 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.42 (dd, $J = 4.9, 8.1$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.64 (dd, $J = 4.9, 9.1$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 192.7, 169.3, 163.6, 135.1, 130.8 (2C), 129.7, 129.2 (2C), 128.2 (2C), 127.3, 114.0 (2C), 55.6, 52.4, 42.1, 30.4, 19.6. IR (neat) 3023, 2959, 2839, 1709 (C=O), 1673 (C=O), 1603, 1574, 1438, 1279, 1260, 1172, 1143, 1018, 843, 693. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₁₈O₄ [M+H]⁺: 311.1278, found 311.1282.



Methyl (1S,2S)-2-(4-chlorophenyl)-1-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)cyclopropanecarboxylate (54): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using β -keto-diazoester 41 described in the experimental section was followed. 31% isolated yield, 99:1 d.r., 94% ee.* mp 118 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (major) 4.5 min, t_r (minor) 6.5 min. $R_f = 0.17$ (70:30 CH₂Cl₂:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -142.9$ (c 0.55, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.28 (m, 4H, ArH), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 3.90 (s, 3H, ArOCH₃), 3.48 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.33 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.39 (dd, $J = 5.0, 8.0$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.65 (dd, $J = 5.0, 9.0$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 192.3, 169.1, 163.7, 133.7, 133.2, 130.8 (2C), 130.5 (2C), 129.5, 128.4 (2C), 114.0 (2C), 55.6, 52.5, 42.1, 29.7, 19.6. IR (neat) 2957, 2844, 1710 (C=O), 1672 (C=O), 1604, 1494, 1439, 1282, 1263, 1171, 1145, 1014, 833, 612. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₁₇ClO₄ [M+H]⁺: 345.0888, found 345.0895.

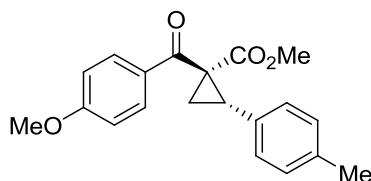


Methyl (1S,2S)-1-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclopropane carboxylate (55): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using β -keto-diazoester 41 described in the experimental section was followed. 60% isolated yield, 99:1 d.r., 93% ee.* mp 100 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (major) 1.8 min, t_r (minor) 2.3 min. $R_f = 0.23$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -99.9$ (c 1.01, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH₃), 3.54 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.30 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.44 (dd, $J = 5.2, 7.8$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.68 (dd, $J = 5.2, 9.0$ Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 192.0, 169.0, 163.8, 139.4, 130.9 (2C), 129.5 (2C), 129.3, 129.2, 125.1 (q, $J = 3.6$ Hz, 2C), 124.3 (q, $J = 270.3$ Hz), 114.0 (2C), 55.6, 52.5, 42.3, 29.7, 19.4. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 282 MHz): δ -63.9. IR (neat) 2962, 2839, 1726 (C=O), 1671 (C=O), 1655, 1603, 1575, 1323, 1285, 1260, 1173, 1152, 1109, 1069, 1018, 988, 843, 823, 616. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.1152, found 379.1159.



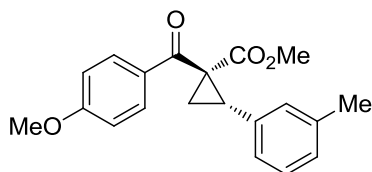
Methyl (1S,2S)-1-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)-2-(4-nitrophenyl)cyclopropane carboxylate (56): colourless oil. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using β -keto-diazoester 41 described in the*

experimental section was followed. 10% isolated yield, 99:1 d.r., 94% ee. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (major) 6.8 min, t_r (minor) 7.7 min. $R_f = 0.14$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -126.3$ (c 0.38, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, ArH), 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 3.89 (s, 3H, ArOCH_3), 3.55 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.32 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.46 (dd, $J = 5.2, 8.0$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.73 (dd, $J = 5.2, 9.0$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 191.6, 168.8, 163.9, 147.2, 143.1, 130.9 (2C), 130.1 (2C), 129.1, 123.5 (2C), 114.1 (2C), 55.7, 52.7, 42.6, 29.7, 19.6. IR (neat) 2952, 2843, 1726 (C=O), 1669 (C=O), 1598, 1516, 1344, 1257, 1169, 1145, 1109, 1015, 841, 609. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 356.1129, found 356.1135.

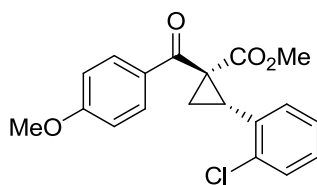


Methyl (1S,2S)-1-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)-2-(4-methylphenyl)cyclopropane carboxylate (57): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using β -keto-diazoester 41 described in the experimental section was followed. 70% isolated yield, 99:1 d.r., 84% ee.* mp 88 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 1% *i*-PrOH, 3 mL/min, 32 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (major) 12.7 min, t_r (minor) 14.6 min. $R_f = 0.24$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -144.3$ (c 1.02, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH_3), 3.48 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.31 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.39 (dd, $J = 4.9, 8.0$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 2.33 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.64 (dd, $J = 4.9, 9.2$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane).

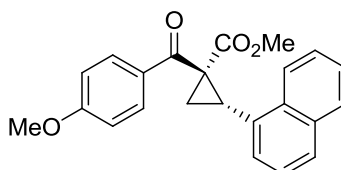
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 192.8, 169.4, 163.5, 136.8, 132.0, 130.8 (2C), 129.8, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 113.9 (2C), 55.6, 52.3, 42.0, 30.3, 21.2, 19.7. IR (neat) 2954, 2833, 1732 (C=O), 1666 (C=O), 1602, 1577, 1514, 1423, 1285, 1258, 1172, 1149, 1022, 987, 843, 823, 615. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 325.1434, found 325.1437.



Methyl (1S,2S)-1-{[4-(methoxy)phenyl]carbonyl}-2-(3-methylphenyl)cyclopropane carboxylate (58): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using β -keto-diazoester 41 described in the experimental section was followed. 54% isolated yield, 99:1 d.r., 86% ee.* mp 70 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (minor) 3.4 min, t_r (major) 4.1 min. R_f = 0.17 (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20}$ = -142.4 (c 0.93, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.25-7.01 (m, 4H, ArH), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H, ArH), 3.87 (s, 3H, ArOCH₃), 3.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.30 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.40 (dd, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.34 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.63 (dd, J = 4.8, 9.0 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 192.7, 169.3, 163.5, 137.7, 135.0, 130.8 (2C), 130.0, 129.7, 128.0, 128.0, 126.0, 113.9 (2C), 55.5, 52.3, 42.0, 30.4, 21.4, 19.6. IR (neat) 2953, 2835, 1731 (C=O), 1668 (C=O), 1600, 1422, 1286, 1259, 1172, 1145, 1024, 987, 839, 700, 615. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 325.1434, found 325.1437.



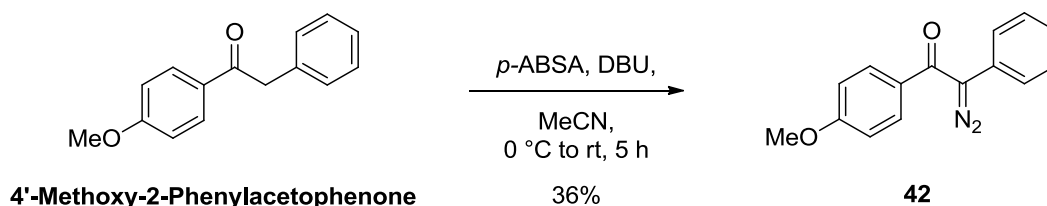
Methyl (1*S*,2*R*)-2-(2-chlorophenyl)-1-{[4-(methoxy)phenyl]carbonyl}cyclopropane carboxylate (59): colourless oil. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using β -keto-diazoester 41 described in the experimental section was followed. 33% isolated yield, $\geq 97:3$ d.r., 90% ee.* Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 1% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (minor) 18.5 min, t_r (major) 28.2 min. $R_f = 0.37$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -109.6$ (c 3.27, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.41-7.33 (m, 1H, ArH), 7.32-7.17 (m, 3H, ArH), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, ArOCH_3), 3.65 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 3.32 (s, 3H, CO_2CH_3), 2.45 (dd, $J = 4.9, 8.2$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.68 (dd, $J = 4.9, 8.9$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 192.1, 169.4, 163.6, 136.1, 133.4, 130.8 (2C), 130.4, 129.7, 129.3, 128.7, 126.4, 113.9 (2C), 55.6, 52.4, 41.2, 29.3, 20.0. IR (neat) 2951, 2839, 1727 (C=O), 1666 (C=O), 1601, 1576, 1510, 1316, 1259, 1218, 1172, 1148, 1021, 985, 842, 613. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.0888, found 345.0895.



Methyl (1*S*,2*S*)-1-{[4-(methoxy)phenyl]carbonyl}-2-naphthalen-1-ylcyclopropane carboxylate (60): white crystalline solid. *The general procedure for the enantioselective rhodium-catalyzed cyclopropanation of alkenes using β -keto-diazoester 41 described in the experimental section was followed. 52% isolated yield, 99:1 d.r., 85% ee.* mp 115 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (minor) 10.6 min, t_r (major) 12.5 min. $R_f = 0.25$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -36.2$ (c 1.02, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.88-

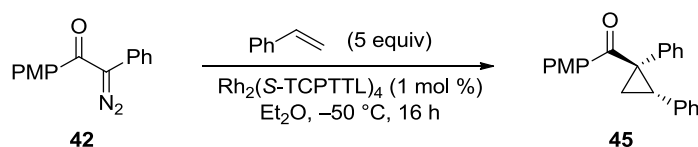
7.72 (m, 2H, ArH), 7.61-7.38 (m, 4H, ArH), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 3.95 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, CH *cyclopropane*), 3.89 (s, 3H, ArOCH₃), 2.97 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.65 (dd, $J = 4.8, 8.0$ Hz, 1H, CH₂ *cyclopropane*), 1.74 (dd, $J = 4.8, 8.8$ Hz, 1H, CH₂ *cyclopropane*). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 192.8, 169.2, 163.8, 133.5, 133.1, 131.6, 131.0 (2C), 129.4, 128.3, 128.1, 126.6, 126.3, 125.9, 125.2, 124.8, 114.1 (2C), 55.6, 52.1, 41.4, 28.5, 19.4. IR (neat) 3007, 2946, 2842, 1729 (C=O), 1667 (C=O), 1602, 1576, 1508, 1434, 1294, 1259, 1172, 1147, 1019, 978, 848, 782, 770, 614. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₃H₂₀O₄ [M+H]⁺: 361.1434, found 361.1423.

Synthesis of α -phenyl-diazoacetophenone **42**²¹



2-Diazo-1-[4-(methoxy)phenyl]-2-phenylethanone (42): Yellow solid. A flame-dried, round-bottomed 50 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with 4'-methoxy-2-phenylacetophenone (500 mg, 2.21 mmol, 1.0 equiv), dry MeCN (22 mL) was added and the resulting solution was cooled to 0 °C using an ice/water bath. *p*-ABSA (637 mg, 2.65 mmol, 1.2 equiv) was added in one portion and the mixture was stirred until dissolution. DBU (0.400 mL, 2.67 mmol, 1.21 equiv) was added dropwise over 30 minutes, the mixture was stirred at 0 °C for 2 hours before being allowed to warm to room temperature and stirred for 2 more hours. The resulting solution was poured into a mixture of Et₂O (100 mL) and aq. sat. NaHCO₃ (100 mL), stirred for 10 minutes, the organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with Et₂O. The combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The resulting dark red residue was rapidly purified on silica gel using 9% EtOAc in Hexane as eluent, and the orange solid obtained was triturated in Hexane (10 mL) for 16 hours, to afford the pure α -phenyl-diazoacetophenone **42** (202 mg, 36%) as a yellow solid. mp 84-85 °C (decomposition). *R_f* = 0.22 (20% Et₂O in hexane) ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.47-7.36 (m, 4H, ArH), 7.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, ArH), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 3.85 (s, 3H, ArOCH₃). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 187.4, 162.5, 130.5, 130.2 (2C), 129.1 (2C), 127.0, 126.7, 126.3 (2C), 113.8 (2C), 72.5, 55.5. IR (neat) 2081, 1627, 1593, 1495, 1443, 1328, 1234, 1170, 1020, 836, 757, 691.

²¹ Denton, J. R.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 787.

Rh(II)-Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation using diazo compound 42

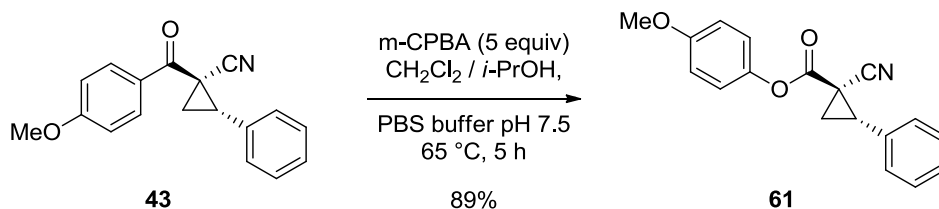
[(1*R*,2*S*)-1,2-Diphenylcyclopropyl][4-(methoxy)phenyl]methanone (45): white solid.

(the racemic product was synthesized according to a literature procedure)²¹

A flame-dried, round-bottomed 5 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with catalyst $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (3.9 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv), followed by 3 mL of dry Et_2O and styrene (0.115 mL, 1.0 mmol, 5 equiv) at room temperature (20–23 °C). The resulting green homogenous solution was cooled to –50 °C using a cryostat ethanol bath and stirred for 15 minutes at that temperature before diazo **42** (50.5 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) was added in the solid state under air, the flask was capped back with the rubber septum and the resulting heterogenous green solution was stirred for a further 16 hours at –50 °C, keeping an Argon line on the flask to minimize water condensation during the reaction. After 16 hours, the resulting solution was allowed to slowly warm to room temperature over a period of 2 hours, diluted with 2 mL CH_2Cl_2 , and evaporated to dryness. (The dr was determined at this point using ^1H NMR). The resulting residue was purified twice by silica-gel chromatography using 1) 60% CH_2Cl_2 in hexanes, and 2) 20% Et_2O in Hexane, to afford the pure cyclopropane product **45** as a white solid (6 mg, 9%), which was submitted to SFC analysis using a chiral stationary phase for ee determination. mp 118–119 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (>95:5 dr, 98% ee) (RR Whelk-O 1, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (major) 6.3 min, t_r (major) 8.4 min. R_f = 0.28 (20:80 Et_2O :Hexane). $[\alpha]_D^{20}$ = –247.4 (*c* 0.47, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 7.13–6.96 (m, 10H, ArH), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 3.78 (s, 3H, ArOCH₃), 3.45 (dd, J = 7.1, 9.1 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.23 (dd, J = 5.2, 7.1 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.89 (dd, J = 5.2, 9.1 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 197.9, 162.7, 137.0, 136.5, 132.0 (2C), 130.3 (2C), 129.7, 128.7

(2C), 128.2 (2C), 127.8 (2C), 126.7, 126.1, 113.3 (2C), 55.4, 43.6, 30.5, 19.0. IR (neat) 2931, 1660 (C=O), 1598, 1309, 1252, 1163, 1028, 841, 697. HRMS (ES, Pos) Calcd for $C_{23}H_{20}O_2$ $[M+H]^+$: 329.1536, found 329.1544.

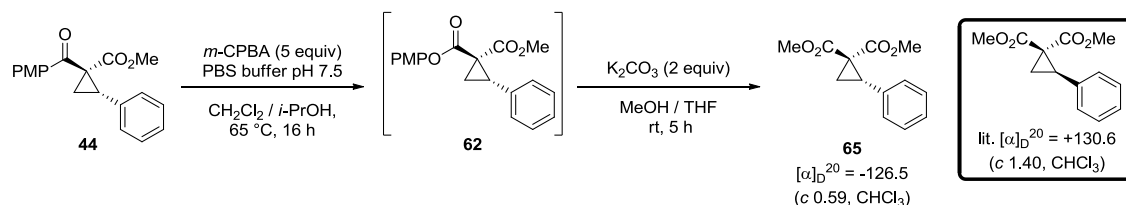
Baeyer-Villiger Oxidation of cyanoketone **43**



4-(Methoxy)phenyl (1R,2S)-1-cyano-2-phenylcyclopropanecarboxylate (61). In a round-bottomed 100 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar and a reflux condenser, cyclopropane **43** (>99:1 dr, 98% ee, 554.6 mg, 2.00 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in 12 mL CH₂Cl₂, 12 mL *i*-PrOH and 2.5 mL Phosphate Buffer (PBS) 1 M pH 7.5. Recrystallized *m*-CPBA (99% pure, 1.73 g, 10.0 mmol, 5 equiv) was added, and the resulting homogeneous colorless solution was heated to 65-70 °C (reflux) and stirred at this temperature for 5 hours. The resulting yellow solution was allowed to cool to room temperature, diluted with 250 mL CH₂Cl₂, and washed successively with 4 x 150 mL 2% aq. Na₂SO₃, 1 x 200 mL sat. aq. NaHCO₃, dried on Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude α -cyanoester **61**. SiO₂ column chromatography using 25% to 30% Et₂O in hexane (slow elution gradient) afforded the pure α -cyanoester **61** (522.4 mg, 89%) as a white crystalline solid (>99:1 dr, 98% ee). mp 101-102 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, *t_r* (minor) 7.6 min, *t_r* (major) 8.2 min. *R_f* = 0.22 (70:30 CH₂Cl₂:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -234.0$ (*c* 1.03, CHCl₃, 98% ee). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.47-7.33 (m, 5H, ArH), 7.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 6.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 3.82 (s, 3H, ArOCH₃), 3.32 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.31 (dd, *J* = 5.4, 9.3 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.26 (dd, *J* = 5.4, 8.5 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR

(CDCl₃, 100 MHz): δ 166.6, 157.8, 144.0, 132.7, 129.0 (2C), 128.9, 128.5 (2C), 122.0 (2C), 116.2, 114.6 (2C), 55.7, 36.4, 23.7, 23.1. IR (neat) 3021, 2838, 2838, 2243 (CN), 1747 (C=O), 1505, 1294, 1248, 1190, 1143, 1094, 1031, 762. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₁₅NO₃ [M+H]⁺: 294.1125, found 294.1124.

Baeyer-Villiger Oxidation and transesterification of enantiopure ketoester **44** for absolute configuration determination

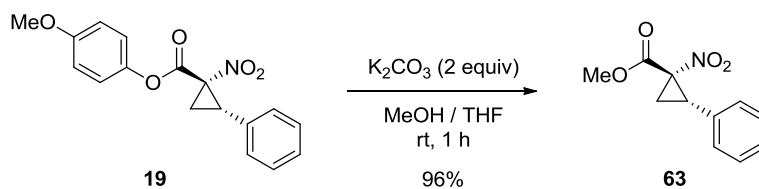


Dimethyl (2*S*)-2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (65).²² In a round-bottomed 50 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar and a reflux condenser, β -ketoester **44** (>99:1 dr, >99% ee, 270 mg, 0.87 mmol, 1 equiv) was dissolved in CH₂Cl₂ (5.2 mL), *i*-PrOH (5.2 mL) and Phosphate Buffer (PBS) 1M pH 7.5 (1.1 mL). Recrystallized *m*-CPBA (99% pure, 751 mg, 4.35 mmol, 5 equiv) was added, and the resulting homogeneous colorless solution was heated to 65-70 °C (reflux) and stirred at this temperature for 16 hours. The resulting yellow solution was allowed to cool to room temperature, diluted with 50 mL CH₂Cl₂, and washed successively with 4 x 50 mL 2% aq. Na₂SO₃, 1 x 50 mL sat. aq. NaHCO₃, dried on Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude diester **62**, which was submitted to the next step without further purification. Crude diester **62** was dissolved in THF (5 mL) and MeOH (10 mL), finely powdered K₂CO₃ (241 mg, 1.74 mmol, 2 equiv) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 5 hours. CH₂Cl₂ (30 mL) and H₂O (30 mL) were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂ (20 mL), the combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and

²² Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689.

concentrated under vacuum to afford the crude diester **65**. SiO₂ column chromatography (70% CH₂Cl₂ in hexane, then 20% Et₂O in hexane) furnished the pure *gem*-diester **65** (31.4 mg, 15% over 2 steps) as a colourless oil. $[\alpha]_D^{20} = -126.5$ (*c* 0.59, CHCl₃) (lit. $[\alpha]_D^{20} = +130.6$ (*c* 1.40, CHCl₃) for *R* enantiomer).²² All analysis was consistent with literature values.²²

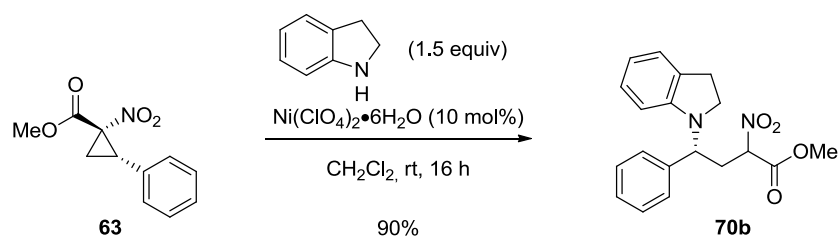
Transesterification of nitroester **19**



Methyl (1*S*,2*S*)-1-nitro-2-phenylcyclopropanecarboxylate (63**)**. A 50 mL flame-dried round-bottomed flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with finely powdered potassium carbonate (K₂CO₃, 276.4 mg, 2.0 mmol, 2 equiv), dry MeOH (15 mL) was added, followed by a solution of α -nitroester **19** (>99:1 dr, >99% ee, 313.3 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) in dry THF (4 mL) dropwise via syringe, the syringe was rinsed with dry THF (1 mL), and the resulting heterogenous mixture was stirred for 1 hour at room temperature or until full consumption of the starting material (follow by TLC). The mixture was poured into H₂O (100 mL) and CH₂Cl₂ (100 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with 2 x 100 mL CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under vacuum to obtain the crude α -nitroester **63**, which was purified by silica-gel chromatography using 40% CH₂Cl₂ in hexane as eluent, yielding the pure α -nitroester **63** as a white solid (212.7 mg, 96%, >99:1 dr, >99% ee). mp 55 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture. *R_f* = 0.17 (40:60 CH₂Cl₂:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -71.4$ (*c* 1.08, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.38-7.28 (m, 3H, ArH), 7.28-7.16 (m, 2H, ArH), 3.90 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.50 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.70 (dd, *J* = 7.0, 9.2 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.05 (dd, *J* = 7.0, 9.9 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃,

75 MHz): δ 165.9, 131.4, 128.8 (2C), 128.8, 128.4 (2C), 72.6, 53.9, 33.9, 20.1. IR (neat) 2958, 1743 (C=O), 1544, 1437, 1359, 1295, 1153, 741. HRMS (ES, Pos) Calcd for $C_{11}H_{11}NO_4$ $[M+H]^+$: 222.0761, found 222.0756. Enantiomeric excess was determined by $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ catalyzed addition of indoline and SFC analysis of the resulting product (**70b**).

$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ catalyzed addition of indoline to **63 for ee determination²³**

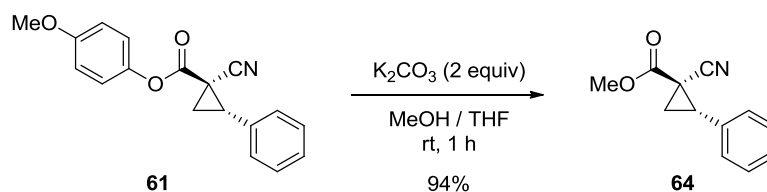


Methyl (4R)-4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-nitro-4-phenylbutanoate (70b). A 2 mL microwave vial equipped with a V-shaped magnetic stirring bar was charged with α -nitroester **63** (>99:1 dr, 50.9 mg, 0.23 mmol, 1 equiv), a 2.5 M solution of indoline in CH_2Cl_2 was added (138 μ L, 0.345 mmol, 1.5 equiv) followed by $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ (8.4 mg, 0.023 mmol, 0.10 equiv) in one portion, the vial was sealed and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 20 hours. The mixture was evaporated to dryness and the resulting residue was purified by silica-gel chromatography using 20% EtOAc in hexane as eluent, affording the pure γ -amino- α -nitroester **70b** (70.7 mg, 90%) as a mixture of diastereomers (epimers at the α position) (beige solid, 57:43 dr, >99% ee). mp 82-83 °C. Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC Analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 3% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (minor diastereomer, minor enantiomer) 17.9 min, t_r (major diastereomer, minor enantiomer) 25.7 min, t_r (minor diastereomer, major enantiomer) 29.6 min, t_r (major diastereomer, major enantiomer) 37.0

²³ Lifchits, O.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809.

min. $R_f = 0.76$ (30:70 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +151.0$ (c 1.09, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 57:43 inseparable mixture of diastereomers): δ 7.44-7.22 (m, 5H, ArH), 7.12-7.00 (m, 2H, ArH), 6.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 6.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 5.49 (dd, $J = 5.0, 9.0$ Hz, 1H *major diastereomer*, $\alpha\text{-C-H}$), 5.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H *minor diastereomer*, $\alpha\text{-C-H}$), 4.89 (dd, $J = 6.6, 9.1$ Hz, 1H *minor diastereomer*, $\gamma\text{-C-H}$), 4.82 (dd, $J = 4.6, 10.9$ Hz, 1H *major diastereomer*, $\gamma\text{-C-H}$), 3.79 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.44-3.33 (m, 1H, AlkH), 3.13-2.77 (m, 5H, AlkH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz, 57:43 inseparable mixture of diastereomers): *major diastereomer*: δ 165.5, 150.7, 137.4, 129.7, 128.8 (2C), 128.1, 127.7 (2C), 127.6, 124.9, 118.1, 107.3, 85.7, 55.1, 53.7, 46.3, 32.4, 28.2. *minor diastereomer*: δ 165.1, 150.7, 137.3, 129.8, 128.9 (2C), 128.3, 127.9 (2C), 127.5, 124.9, 118.1, 107.2, 85.8, 55.9, 53.8, 46.8, 31.9, 28.2. All other analysis were consistent with literature values.²³

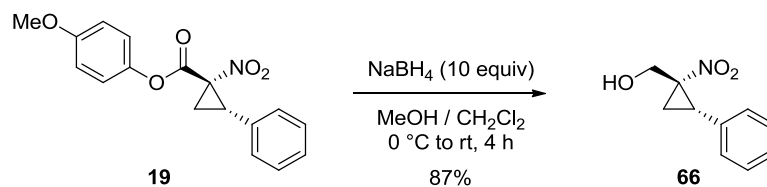
Transesterification of cyanoester **61**



Methyl (1R,2S)-1-cyano-2-phenylcyclopropanecarboxylate (64). A 10 mL flame-dried round-bottomed flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with finely powdered potassium carbonate (K_2CO_3 , 48.9 mg, 0.354 mmol, 2 equiv), dry MeOH (3 mL) was added, followed by a solution of α -cyanoester **61** (>99:1 dr, 98% ee, 51.9 mg, 0.177 mmol, 1 equiv) in dry THF (1 mL) dropwise via syringe, the syringe was rinsed with dry THF (0.5 mL), and the resulting heterogenous mixture was stirred for 1 hour at room temperature or until full consumption of the starting material (follow by TLC). The mixture was poured into H_2O (30 mL) and CH_2Cl_2 (30 mL), the layers were separated and the aqueous layer was extracted with 2 x 25 mL CH_2Cl_2 , the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum

to obtain the crude α -cyanoester **64**, which was purified by silica-gel chromatography using 70% CH₂Cl₂ in hexane as eluent, yielding the pure α -cyanoester **64** as a white solid (33.6 mg, 94%, >99:1 dr, 98%ee). mp 48 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (RR Whelk-O 1, 3% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, *t*_r (minor) 3.8 min, *t*_r (major) 4.3 min. *R*_f = 0.28 (70:30 CH₂Cl₂:Hexane). [α]_D²⁰ = -202.7 (*c* 0.98, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.45-7.33 (m, 3H, ArH), 7.33-7.24 (m, 2H, ArH), 3.88 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.20 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.19 (dd, *J* = 5.4, 9.3 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.13 (dd, *J* = 5.4, 8.4 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 168.0, 132.9, 128.9 (2C), 128.7, 128.4 (2C), 116.4, 53.8, 35.6, 23.0, 22.9. IR (neat) 2956, 2245 (CN), 1736 (C=O), 1437, 1298, 1267, 1206, 1159, 967, 894, 764, 697. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₂H₁₁NO₂ [M+H]⁺: 202.0863, found 202.0859.

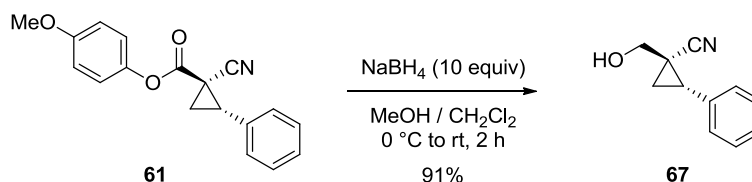
NaBH₄ mediated reduction of nitroester **19**



[(1S,2S)-1-Nitro-2-phenylcyclopropyl]methanol (66). In a round-bottomed 50 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar, cyclopropane **19** (>99:1 dr., >99% ee, 150 mg, 0.48 mmol, 1 equiv) was dissolved in 2 mL of dry CH₂Cl₂, 15 mL of dry MeOH was added and the resulting solution was cooled to 0 °C using an ice/water bath. Sodium borohydride (NaBH₄, 181 mg, 4.8 mmol, 10 equiv) was added in one portion, and the reaction was stirred for 4 hours, allowing to slowly warm to room temperature after 2 hours at 0 °C. 1 M HCl (20 mL) and EtOAc (10 mL) were added and the mixture was allowed to vigorously stir at room temperature for 10 minutes. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with 3 x 25 mL EtOAc, the combined organic layers were dried on Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude β -nitroalcohol **66**. SiO₂

column chromatography using 40% EtOAc in hexane afforded the pure β -nitroalcohol **66** (81 mg, 87%) as a white crystalline solid (>99:1 dr, >99%ee). mp 60-61 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 20% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (minor) 4.2 min, t_r (major) 5.3 min. $R_f = 0.33$ (50:50 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -90.3$ (c 0.93, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.46-7.21 (m, 5H, ArH), 4.32 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.01 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.06 (s, br, 1H, OH), 2.99 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.63 (dd, $J = 6.9, 8.4$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane), 1.71 (dd, $J = 6.6, 9.6$ Hz, 1H, CH_2 cyclopropane). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 132.4, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 72.6, 64.9, 33.3, 18.9. IR (neat) 3263 (O-H), 2953, 2924, 2852, 1530 (NO_2), 1450, 1378 (NO_2), 1348, 1037, 696. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 194.0812, found 194.0810.

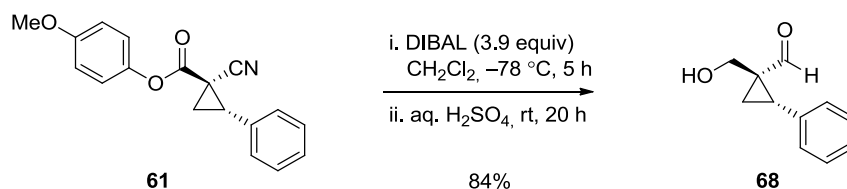
NaBH₄ mediated reduction of cyanoester **61**



(1R,2S)-1-(Hydroxymethyl)-2-phenylcyclopropanecarbonitrile (67). In a round-bottomed 50 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar, cyclopropane **61** (>99:1 dr., 98% ee, 117.3 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (2 mL), dry MeOH (13 mL) was added and the resulting solution was cooled to 0 °C using an ice/water bath. Sodium borohydride (NaBH_4 , 151 mg, 4.0 mmol, 10 equiv) was added in one portion, and the reaction was stirred for 4 hours, allowing to slowly warm to room temperature after 2 hours at 0 °C. 1 M HCl (20 mL) and EtOAc (10 mL) were added and the mixture was allowed to vigorously stir at room temperature for 10 minutes. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with 3 x 25 mL EtOAc, the combined organic layers were dried on Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to afford the crude β -cyanoalcohol **67**. SiO_2 column chromatography using 40% EtOAc in hexane afforded the

pure β -cyanoalcohol **67** (63.4 mg, 91%) as a white solid (>99:1 dr, >99%ee). mp 40-41 °C. Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (minor) 4.6 min, t_r (major) 5.5 min. $R_f = 0.13$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -51.0$ (c 0.92, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.43-7.21 (m, 5H, ArH), 3.78 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.64 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.18 (s, br, 1H, CH_2OH), 2.48 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 1.72 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2 cyclopropane$), 1.46 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2 cyclopropane$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 135.2, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 127.7, 120.4, 65.6, 28.4, 22.5, 17.1. IR (neat) 3419 (O-H), 3021, 2925, 2237 (CN), 1711, 1500, 1456, 1218, 1045, 928, 755, 699. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 174.0913, found 174.0912.

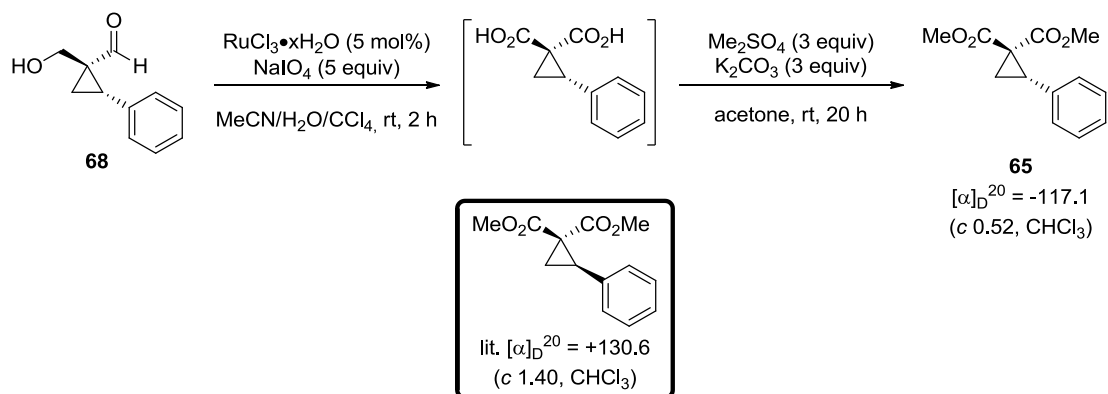
DIBAL-mediated reduction of cyanoester **61**



(1S,2S)-1-(Hydroxymethyl)-2-phenylcyclopropanecarbaldehyde (68). In a flame-dried round-bottomed 20 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar, α -cyanoester **61** (>99:1 dr, 98% ee, 117.3 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) was dissolved in CH_2Cl_2 (6 mL), the colourless solution was cooled to -78 °C using an acetone/ CO_2 bath, stirred 5 minutes at this temperature before neat DIBAL (280 μL , 1.56 mmol, 3.9 equiv) was slowly added via syringe over 2 minutes, and the resulting white heterogenous mixture was stirred at -78 °C for 5 hours. Aqueous H_2SO_4 0.5 M (5 mL, 2.5 mmol, 6.3 equiv) was added dropwise at -78 °C via syringe, the bath was removed and the resulting mixture was stirred for 20 hours at room temperature. H_2O (15 mL) and CH_2Cl_2 (10 mL) were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with 3 x 25 mL CH_2Cl_2 , the combined organic layers were washed with 1 x 50 mL aq. sat. NaHCO_3 , 1 x 50 mL brine, dried over

Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude β-hydroxyaldehyde **68**. SiO₂ column chromatography using 40% EtOAc in hexane afforded the pure β-hydroxyaldehyde **68** (59.3 mg, 84%) as a colourless oil (>99:1 dr, 98%ee). Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 20% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar, 210 nm, t_r (major) 5.4 min, t_r (minor) 6.2 min. R_f = 0.13 (25:75 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = -176.2 (c 0.81, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.60 (s, 1H, CHO), 7.40-7.17 (m, 5H, ArH), 3.89 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂OH), 3.77 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, CH₂OH), 2.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.77 (s, br, 1H, CH₂OH), 2.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.62 (dd, *J* = 5.8, 8.4 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 203.2, 135.3, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 127.4, 64.4, 40.4, 31.5, 16.6. IR (neat) 3404 (O-H), 3026, 2924, 1694 (C=O), 1498, 1452, 1387, 1216, 1033, 908, 768, 699. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₁H₁₂O₂ [M+Na]⁺: 199.0730, found 199.0730.

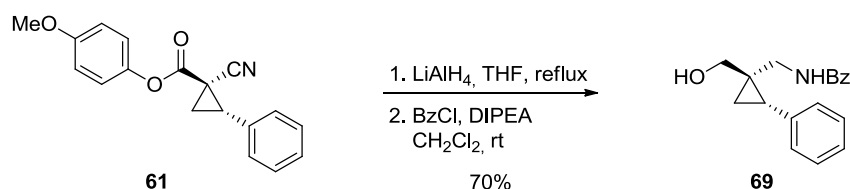
Derivatization of β-Hydroxyaldehyde **68** into *gem*-diester **65** for absolute configuration determination



Dimethyl (2*S*)-2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (65). In a round-bottomed 10 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar, β-hydroxyaldehyde **68** (>99:1 dr, 98% ee, 43.4 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) was dissolved in CCl₄ (0.7 mL), MeCN

(0.7 mL), and H₂O (1 mL), the mixture was vigorously stirred at room temperature and NaIO₄ (263.4 mg, 1.23 mmol, 5 equiv) was added in one portion, followed by RuCl₃•xH₂O (2.6 mg, 0.012 mmol, 0.05 equiv), and the resulting brown heterogenous mixture was stirred at room temperature for 3 hours. CH₂Cl₂ (5 mL) and H₂O (5 mL) were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with 3 x 15 mL CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried (Na₂SO₄) and concentrated to afford the crude *gem*-dicarboxylic acid which was used in the next step without further purification. In a round-bottomed 25 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar, the crude *gem*-dicarboxylic acid was dissolved in acetone (4 mL), K₂CO₃ (102.1 mg, 0.74 mmol, 3 equiv) was added, followed by Me₂SO₄ (70 μL, 0.74 mmol, 3 equiv), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 20 hours. The mixture was filtered over Celite (rinse thoroughly with Et₂O) and concentrated under vacuum to afford the crude *gem*-diester **65**, which was purified on silica-gel chromatography using 10% EtOAc in Hexane as eluent, furnishing the pure *gem*-diester **65** (12.2 mg, 21% over 2 steps) as a colourless oil. $[\alpha]_D^{20} = -117.1$ (*c* 0.52, CHCl₃) (lit. $[\alpha]_D^{20} = +130.6$ (*c* 1.40, CHCl₃) for *R* enantiomer).²² All analysis was consistent with literature values.²²

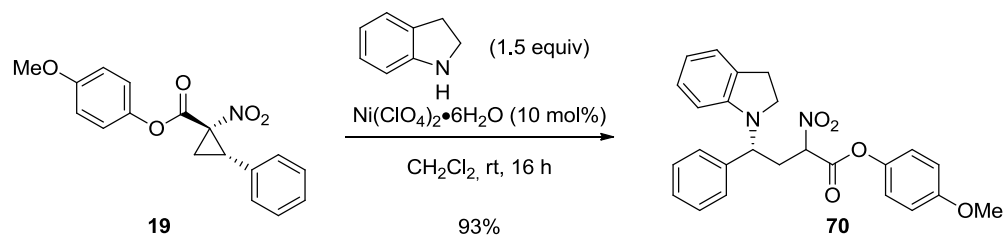
LiAlH₄-mediated reduction of cyanoester **61**



N-{[(1*R*,2*S*)-1-(Hydroxymethyl)-2-phenylcyclopropyl]methyl}benzamide (**69**). A flame-dried 20 mL round-bottomed flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar and a reflux condenser was charged with LiAlH₄ (21.3 mg, 0.56 mmol, 1.4 equiv), dry THF (2 mL) was added and the resulting heterogenous mixture was cooled to 0 °C using an ice/water bath. A solution of α-cyanoester **61** (>99:1 dr, 98% ee, 117.3 mg, 0.40 mmol, 1 equiv) in THF (3 mL) was added dropwise at 0 °C via syringe, the syringe was rinsed with

dry THF (1 mL), and the reaction was stirred at 0 °C for 30 minutes. The ice/water bath was removed and the mixture was heated to reflux for 24 hours. The resulting heterogenous solution was cooled to 0 °C, and H₂O (4 mL) was slowly added, leaving the flask open, the solution was allowed to come back to room temperature and stirred for a further 2 hours. The mixture was filtered over celite, rinsing with THF (130 mL), and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the crude γ -amino alcohol. To a flame-dried 100 mL round-bottomed flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar containing the crude γ -amino alcohol dissolved in dry CH₂Cl₂ (20 mL) was added diisopropylethylamine (DIPEA, 90.6 μ L, 0.52 mmol, 1.3 equiv) and benzoyl chloride (BzCl, 55.7 μ L, 0.48 mmol, 1.2 equiv), and the resulting colourless solution was stirred at room temperature for 16 hours. Aqueous sat. NaHCO₃ (40 mL) was added, the layers were separated, the aqueous layer was extracted with 2 x 20 mL CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to afford the crude *N*-Bz- γ -amino alcohol **69**, which was purified by silica-gel chromatography using 40% EtOAc in hexane as eluent (colourless oil, 79.2 mg, 70% yield over 2 steps). Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 34 °C, 150 bar, 210 nm, *t_r* (major) 10.9 min, *t_r* (minor) 14.9 min. *R_f* = 0.23 (50:50 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = -143.0 (*c* 0.59, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.65 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, ArH), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, ArH), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, ArH), 7.38-7.30 (m, 2H, ArH), 7.30-7.21 (m, 3H, ArH), 6.31 (s, br, 1H, NHBz), 4.13 (s, br, 1H, CH₂OH), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.39 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 5.4, 14.6 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 6.4, 8.0 Hz, 1H, CH cyclopropane), 1.18 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.03 (dd, *J* = 5.6, 8.5 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 168.6, 138.0, 133.8, 131.8, 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.6 (2C), 126.9 (2C), 126.7, 68.1, 41.0, 30.3, 26.2, 14.3. IR (neat) 3337 (O-H), 3061, 2924, 1637, 1536, 1488, 1306, 1028, 700, 586. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₁₉NO₂ [M+H]⁺: 282.1489, found 282.1484.

Ni(ClO₄)₂-catalyzed nucleophilic substitution of indoline on nitro ester **19**

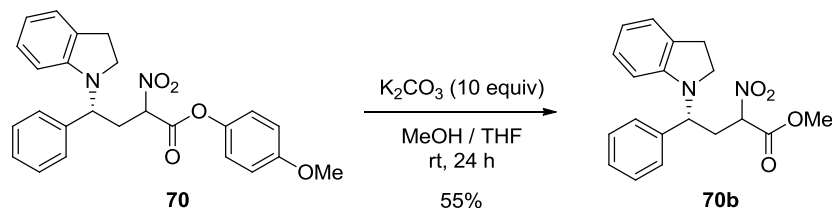


4-(Methoxy)phenyl (4R)-4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-nitro-4-phenylbutanoate

(70). A 2 mL microwave vial equipped with a V-shaped magnetic stirring bar was charged with α -nitroester **19** (>99:1 dr, >99% ee, 72.1 mg, 0.23 mmol, 1 equiv), a 2.5 M solution of indoline in CH₂Cl₂ was added (138 μ L, 0.345 mmol, 1.5 equiv) followed by Ni(ClO₄)₂·6H₂O (8.4 mg, 0.023 mmol, 0.10 equiv) in one portion, the vial was sealed and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 20 hours. The mixture was evaporated to dryness and the resulting residue was purified by silica-gel chromatography using 20% EtOAc in hexane as eluent, affording the pure γ -amino- α -nitroester **70** (92.7 mg, 93%) as a mixture of diastereomers (epimers at the α position) (yellow solid, 59:41 dr, >99% ee). mp 127-128 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture. $R_f = 0.31$ (20:80 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +89.7$ (c 0.98, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 59:41 inseparable mixture of diastereomers): δ 7.44-7.21 (m, 5H, ArH), 7.19-6.94 (m, 3H, ArH), 6.94-6.81 (m, 3H ArH), 6.76-6.61 (m, 2H, ArH), 5.63 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H *major diastereomer*, α -C-H), 5.49 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H *minor diastereomer*, α -C-H), 4.99 (m, 1H, γ -C-H), 3.81 (s, 3H, ArOCH₃), 3.50-3.31 (m, 1H, AlkH), 3.24-2.77 (m, 5H, AlkH). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz, 59:41 inseparable mixture of diastereomers): *major diastereomer*: δ 163.7, 157.9, 150.8, 143.5, 137.2, 129.9, 128.8 (2C), 128.3, 127.7 (2C), 127.7, 125.0, 121.9 (2C), 118.3, 114.6 (2C), 107.5, 86.2, 55.7, 55.7, 46.4, 32.4, 28.2. *minor diastereomer*: δ 163.5, 158.0, 150.7, 143.5, 137.2, 129.8, 128.9 (2C), 128.3, 127.9 (2C), 127.6, 125.0, 121.9 (2C), 118.2, 114.7 (2C), 107.2, 85.8, 55.8, 55.6, 46.8, 32.2, 28.2. IR (neat) 2849, 1765 (C=O), 1605, 1560, 1504, 1485, 1251, 1189, 1032, 746. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₅H₂₄N₂O₅ [M+H]⁺: 433.1758, found 433.1763. Enantiomeric excess was

determined by transesterification of **7** and SFC analysis of the resulting methyl ester (**70b**).

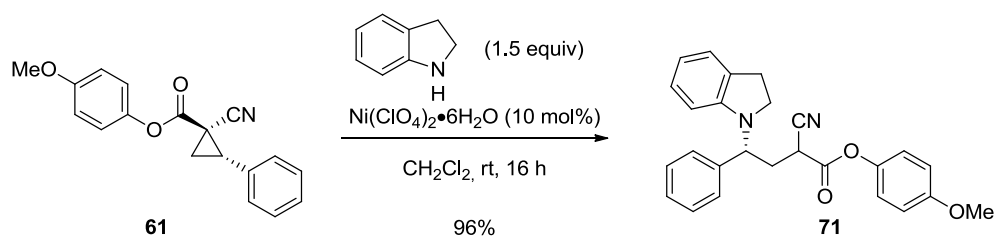
Transesterification of α -Nitroester **70** for ee determination



Methyl (4R)-4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-nitro-4-phenylbutanoate (70b). A 10 mL flame-dried round-bottomed flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar was charged with finely powdered potassium carbonate (K_2CO_3 , 123 mg, 0.89 mmol, 10 equiv), dry MeOH (2 mL) was added, followed by a solution of γ -amino- α -nitroester **70** (59:41 dr, 38.3 mg, 0.089 mmol, 1 equiv) in dry THF (1 mL) dropwise via syringe, the syringe was rinsed with dry THF (0.5 mL), and the resulting heterogenous mixture was stirred for 24 hours at room temperature or until full consumption of the starting material (follow by TLC). H_2O (2 mL) and CH_2Cl_2 (5 mL) were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with 2 x 20 mL CH_2Cl_2 , the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum to obtain the crude γ -amino- α -nitroester **70b**, which was purified by silica-gel chromatography using 50% CH_2Cl_2 in hexane as eluent, yielding the pure γ -amino- α -nitroester **70b** as a beige solid (16.6 mg, 55%, 72:28 dr, >99% ee for both diastereomers). Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC Analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 3% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (minor diastereomer, minor enantiomer) 17.9 min, t_r (major diastereomer, minor enantiomer) 25.7 min, t_r (minor diastereomer, major enantiomer) 29.6 min, t_r (major diastereomer, major enantiomer) 37.1 min. $R_f = 0.76$ (30:70 EtOAc:Hexane). mp 82-83 °C. $[\alpha]_D^{20} = +151.0$ (c 1.09, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 72:28 inseparable mixture of diastereomers): δ 7.44-7.22 (m, 5H, ArH), 7.12-7.00 (m, 2H, ArH),

6.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 6.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 5.49 (dd, $J = 5.0, 9.0$ Hz, 1H *major diastereomer*, α -C-H), 5.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H *minor diastereomer*, α -C-H), 4.89 (dd, $J = 6.6, 9.1$ Hz, 1H *minor diastereomer*, γ -C-H), 4.82 (dd, $J = 4.6, 10.9$ Hz, 1H *major diastereomer*, γ -C-H), 3.79 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.44-3.33 (m, 1H, AlkH), 3.13-2.77 (m, 5H, AlkH). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz, 72:28 inseparable mixture of diastereomers): *major diastereomer*: δ 165.5, 150.7, 137.4, 129.7, 128.8 (2C), 128.1, 127.7 (2C), 127.6, 124.9, 118.1, 107.3, 85.7, 55.1, 53.7, 46.3, 32.4, 28.2. *minor diastereomer*: δ 165.1, 150.7, 137.3, 129.8, 128.9 (2C), 128.3, 127.9 (2C), 127.5, 124.9, 118.1, 107.2, 85.8, 55.9, 53.8, 46.8, 31.9, 28.2. All other analysis were consistent with literature values.²³

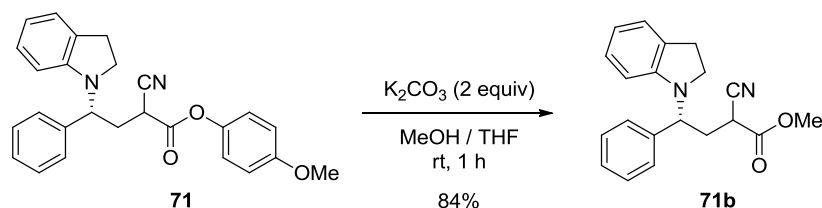
Ni(ClO₄)₂-catalyzed nucleophilic substitution of indoline on cyanoester **61**



4-(Methoxy)phenyl (4*R*)-2-cyano-4-(2,3-dihydro-1*H*-indol-1-yl)-4-phenylbutanoate (71). A 2 mL microwave vial equipped with a V-shaped magnetic stirring bar was charged with α -cyanoester **61** (>99:1 dr, 98%ee, 67.5 mg, 0.23 mmol, 1 equiv), a 2.5 M solution of indoline in CH₂Cl₂ was added (138 μ L, 0.345 mmol, 1.5 equiv) followed by Ni(ClO₄)₂•6H₂O (8.4 mg, 0.023 mmol, 0.10 equiv) in one portion, the vial was sealed and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 20 hours. The mixture was evaporated to dryness and the resulting residue was purified by silica-gel chromatography using 80% CH₂Cl₂ in hexane as eluent, affording the pure γ -amino- α -cyanoester **71** (90.9 mg, 96%) as a mixture of diastereomers (epimers at the α position) (white solid, 54:46 dr, 98%ee). mp 43-44 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture. $R_f = 0.37$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +120.5$ (c 0.84, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43-7.23 (m, 5H, ArH), 7.17 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.06 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H, ArH), 7.01-6.95 (m, 1H, ArH), 6.95-6.77 (m, 3H, ArH), 6.77-6.66 (m, 2H,

ArH), 5.24 (dd, $J = 5.0, 10.7$ Hz, 1H *major diastereomer*, α -C-H), 5.12 (dd, $J = 3.8, 11.7$ Hz, 1H *minor diastereomer*, α -C-H), 4.13 (dd, $J = 5.3, 9.4$ Hz, 1H *minor diastereomer*, γ -C-H), 3.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H *major diastereomer*, γ -C-H), 3.82 (s, 3H *minor diastereomer*, ArOCH₃), 3.79 (s, 3H *major diastereomer*, ArOCH₃), 3.45-3.36 (m, 1H *minor diastereomer*, Alk-H), 3.32-3.23 (m, 1H *major diastereomer*, Alk-H), 3.11-2.84 (m, 3H, Alk-H), 2.82-2.55 (m, 2H, Alk-H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz, mixture of 2 diastereomers): δ 165.4, 164.9, 157.9, 157.7, 150.9, 150.9, 143.7, 143.7, 137.4, 137.3, 130.2, 129.8, 128.8 (2C), 128.8 (2C), 128.3, 128.2, 127.9 (2C), 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.7 (2C), 125.0, 124.9, 121.9 (2C), 121.9 (2C), 118.4, 118.2, 116.5, 116.4, 114.6, 114.4, 108.2, 107.5, 56.6, 56.4, 55.7, 55.7, 46.4, 46.2, 35.6, 35.4, 32.0, 31.2, 28.2, 28.1. IR (neat) 2928, 1760 (C=O), 1605, 1505, 1485, 1250, 1217, 1189, 1032, 752. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₆H₂₄N₂O₃ [M+H]⁺: 413.1860, found 413.1863. Enantiomeric excess was determined by transesterification of **71** and SFC analysis of the resulting methyl ester (**71b**).

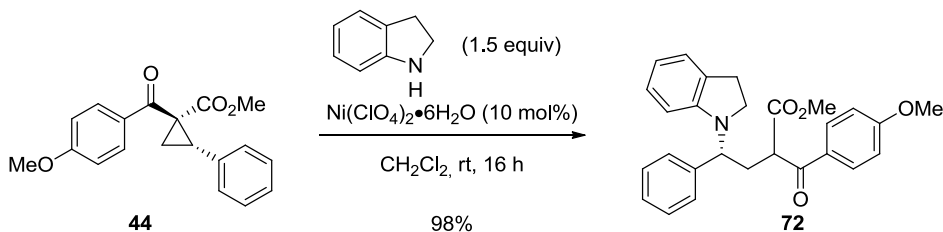
Transesterification of α -cyanoester **71** for ee determination



Methyl (4R)-2-cyano-4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-4-phenylbutanoate (71b). A 10 mL flame-dried round-bottomed flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar was charged with finely powdered potassium carbonate (K₂CO₃, 24.5 mg, 0.177 mmol, 2 equiv), dry MeOH (2 mL) was added, followed by a solution of γ -amino- α -cyanoester **71** (54:46 dr, 36.5 mg, 0.089 mmol, 1 equiv) in dry THF (1 mL) dropwise via syringe, the syringe was rinsed with dry THF (0.5 mL), and the resulting heterogenous mixture was stirred for 1 hour at room temperature or until full consumption of the starting material (follow by TLC). H₂O (2 mL) and CH₂Cl₂ (5 mL) were added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with 2 x 20 mL CH₂Cl₂, the combined organic layers

were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under vacuum to obtain the crude γ -amino- α -cyanoester **71b**, which was purified by silica-gel chromatography using 70% CH_2Cl_2 in hexane as eluent, yielding the pure γ -amino- α -cyanoester **71b** as a colourless oil (23.8 mg, 84%, 51:49 dr, >98%ee for both diastereomers). Diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC Analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 bar, 280 nm, t_r (minor diastereomer, minor enantiomer) 14.0 min, t_r (major diastereomer, minor enantiomer) 16.5 min, t_r (minor diastereomer, major enantiomer) 46.6 min, t_r (major diastereomer, major enantiomer) 135.7 min. $R_f = 0.24$ (70:30 CH_2Cl_2 :Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +170.2$ (c 1.33, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, 51:49 inseparable mixture of diastereomers): δ 7.43-7.21 (m, 5H, ArH), 7.19-7.09 (m, 1H, ArH), 7.05 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, ArH), 6.77 (dd, $J = 8.0, 15.3$ Hz, 1H, ArH), 6.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 5.13-5.01 (m, 1H, AlkH), 3.93 (dd, $J = 4.8, 10.2$ Hz, 1H *major diastereomer*, AlkH), 3.82 (s, 3H *major diastereomer*, CO_2CH_3), 3.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H *minor diastereomer*, AlkH), 3.68 (s, 3H *minor diastereomer*, CO_2CH_3), 3.44-3.30 (m, 1H, AlkH), 3.13-2.71 (m, 4H, AlkH), 2.68-2.56 (m, 1H *minor diastereomer*, AlkH), 2.56-2.43 (m, 1H *major diastereomer*, AlkH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz, mixture of 2 diastereomers): δ 166.9, 166.4, 150.9, 150.7, 137.5, 137.4, 129.8, 129.7, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.2, 128.1, 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.7, 127.6, 124.9, 124.8, 118.1, 118.0, 116.7, 116.6, 107.7, 107.5, 56.6, 56.1, 53.7, 53.4, 46.7, 46.2, 35.2, 35.0, 32.0, 31.3, 28.2, 28.2. IR (neat) 3028, 2953, 2849, 2251 (CN), 2150, 1743 (C=O), 1604, 1485, 1460, 1436, 1254, 1180, 909, 733, 700. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.1598, found 321.1601.

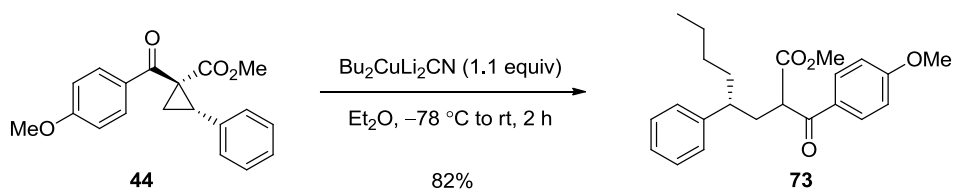
Ni(ClO₄)₂-catalyzed nucleophilic substitution of indoline on ketoester **44**



Methyl (4R)-4-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-2-([4-(methoxy)phenyl]carbonyl)-4-phenylbutanoate (72). A 2 mL microwave vial equipped with a V-shaped magnetic stirring bar was charged with β -ketoester **44** (>99:1 dr, >99%ee, 71.4 mg, 0.23 mmol, 1 equiv), a 2.5 M solution of indoline in CH₂Cl₂ was added (138 μ L, 0.345 mmol, 1.5 equiv) followed by Ni(ClO₄)₂•6H₂O (8.4 mg, 0.023 mmol, 0.10 equiv) in one portion, the vial was sealed and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 20 hours. The mixture was evaporated to dryness and the resulting residue was purified by silica-gel chromatography using 2% EtOAc in benzene as eluent, affording the pure γ -amino- β -ketoester **72** (96.5 mg, 98%) as a mixture of diastereomers (epimers at the α position) (yellow solid, 56:44 dr, 99%ee for both diastereomers). mp <50 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 6% *i*-PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 180 bar, 280 nm, *t_r* (major diastereomer, major enantiomer) 36.8 min, *t_r* (major diastereomer, minor enantiomer) 43.2 min, *t_r* (minor diastereomer, minor enantiomer) 47.5 min, *t_r* (minor diastereomer, major enantiomer) 63.5 min. *R_f* = 0.37 (2:98 EtOAc:Benzenes). $[\alpha]_D^{20} = +88.8$ (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 56:44 inseparable mixture of diastereomers): δ 7.96-7.84 (m, 2H, ArH), 7.39-7.22 (m, 5H, ArH), 7.11-6.80 (m, 4H, ArH), 6.65-6.54 (m, 1H, ArH), 6.65-6.54 (m, 1H *major diastereomer*, ArH), 6.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H *minor diastereomer*, ArH), 4.87 (dd, *J* = 5.2, 10.4 Hz, 1H *major diastereomer*, α -C-H), 4.74 (dd, *J* = 5.7, 10.0 Hz, 1H *minor diastereomer*, α -C-H), 4.63-4.51 (m, 1H, γ -C-H), 3.88 (s, 3H *minor diastereomer*, ArOCH₃), 3.86 (s, 3H *major diastereomer*, ArOCH₃), 3.70 (s, 3H *major diastereomer*, CO₂CH₃), 3.65 (s, 3H *minor diastereomer*, CO₂CH₃), 3.56-3.45 (m, 1H *minor diastereomer*, AlkH), 3.38-3.28 (m, 1H

major diastereomer, AlkH), 3.22-3.09 (m, 1H *minor diastereomer*, AlkH), 3.06-2.95 (m, 1H *major diastereomer*, AlkH), 3.03-2.61 (m, 4H, AlkH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz, 56:44 inseparable mixture of diastereomers): *major diastereomer*: δ 193.4, 170.7, 163.8, 151.2, 138.8, 131.0 (2C), 129.6, 129.1, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.6, 127.3, 124.6, 117.2, 113.8 (2C), 107.0, 57.0, 55.6, 52.6, 50.6, 46.5, 31.1, 28.0. *minor diastereomer*: δ 193.6, 170.7, 164.0, 151.1, 139.2, 131.2 (2C), 129.6, 129.2, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.6, 127.3, 124.5, 117.2, 113.9 (2C), 107.1, 56.8, 55.6, 52.5, 50.8, 46.8, 31.2, 28.1. IR (neat) 3026, 2950, 2841, 1736 (C=O), 1670 (C=O), 1598, 1485, 1459, 1251, 1168, 1024, 839, 742, 699. HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 430.2013, found 430.2018.

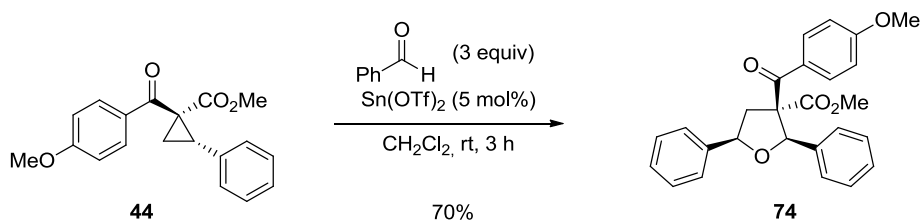
Nucleophilic substitution of $\text{Bu}_2\text{CuLi}_2\text{CN}$ on ketoester **44**²⁴



Methyl (4R)-2-{{[4-(methoxy)phenyl]carbonyl}-4-phenyloctanoate (73). A flame-dried round-bottomed 20 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with CuCN (19.7 mg, 0.22 mmol, 1.1 equiv), the flask was flushed with argon for 15 minutes, dry Et_2O (4 mL) was added and the resulting heterogenous solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ using an acetone/ CO_2 bath. *n*- BuLi (2.40 M in hexane, 183 μL , 0.44 mmol, 2.2 equiv) was added dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, the bath was removed and replaced by a $25\text{ }^\circ\text{C}$ water bath, and the solution was stirred at this temperature for 20 minutes. The resulting brown homogenous solution was cooled back to $-78\text{ }^\circ\text{C}$, and a solution of cyclopropane **44** (>99:1 dr, >99%ee, 62.1 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) in dry Et_2O (2.5 mL) was added dropwise at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ via syringe, the syringe was rinsed with dry Et_2O (0.5 mL), the bath was removed and the resulting solution was allowed to warm to room temperature and to stir at this temperature for 2 more hours. The resulting black mixture was quenched with saturated aq.

²⁴ Marcoux, D.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8939.

NH₄Cl (10 mL) dropwise, Et₂O (10 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 20 minutes. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with 3 x 20 mL Et₂O, the combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the crude β-ketoester **73**. Purification on silica-gel chromatography using 1) 30% Et₂O in hexane 2) 60% CH₂Cl₂ in hexane afforded the pure β-ketoester **73** as a colourless oil (60.5 mg, 82% yield, 52:48 inseparable mixture of diastereomers, epimers at the α-position, 85% ee for both diastereomers). Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 2% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 180 bar, 280 nm, *t_r* (minor diastereomer, minor enantiomer) 15.6 min, *t_r* (major diastereomer, major enantiomer) 19.0 min, *t_r* (minor diastereomer, major enantiomer) 20.9 min, *t_r* (major diastereomer, minor enantiomer) 27.9 min. *R_f* = 0.31 (30:70 Et₂O:Hexane). [α]_D²⁰ = -12.9 (*c* 0.94, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 52:48 inseparable mixture of diastereomers): δ 7.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H *minor diastereomer*, ArH), 7.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H *major diastereomer*, ArH), 7.39-7.31 (m, 1H, ArH), 7.30-7.12 (m, 3H, ArH), 7.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, ArH), 6.89 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H *minor diastereomer*, ArH), 6.82 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H *major diastereomer*, ArH), 4.09 (dd, *J* = 4.4, 10.0 Hz, 1H *minor diastereomer*, α-C-H), 4.02 (dd, *J* = 3.0, 10.7 Hz, 1H *major diastereomer*, α-C-H), 3.87 (s, 3H *minor diastereomer*, ArOCH₃), 3.85 (s, 3H *major diastereomer*, ArOCH₃), 3.72 (s, 3H *major diastereomer*, CO₂CH₃), 3.54 (s, 3H *minor diastereomer*, CO₂CH₃), 2.53 (m, 2H, β-CH₂), 2.16 (m, 1H *minor diastereomer*, γ-C-H), 1.93 (m, 1H *major diastereomer*, γ-C-H), 1.73-1.51 (m, 2H, AlkH), 1.35-0.97 (m, 4H, AlkH), 0.87-0.75 (m, 3H, AlkCH₃). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz, 52:48 mixture of 2 diastereomers): δ 194.3, 194.0, 170.8, 170.7, 164.0, 163.9, 144.4, 144.3, 131.2 (2C), 131.1 (2C), 129.8, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 128.1 (2C), 128.0 (2C), 126.7, 126.5, 113.9 (2C), 113.9 (2C), 55.6, 55.6, 52.5, 52.4, 51.9, 51.0, 44.4, 43.8, 37.2, 36.8, 36.6, 36.0, 29.8, 29.7, 22.8, 22.8, 14.1. IR (neat) 2954, 2927, 2855, 1740 (C=O), 1675 (C=O), 1599, 1511, 1453, 1262, 1170, 1029, 842, 739, 702. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₃H₂₈O₄ [M+H]⁺: 369.2060, found 369.2062.

Sn(OTf)₂-catalyzed formal (3+2) cycloaddition of ketoester **44 with benzaldehyde²⁵**

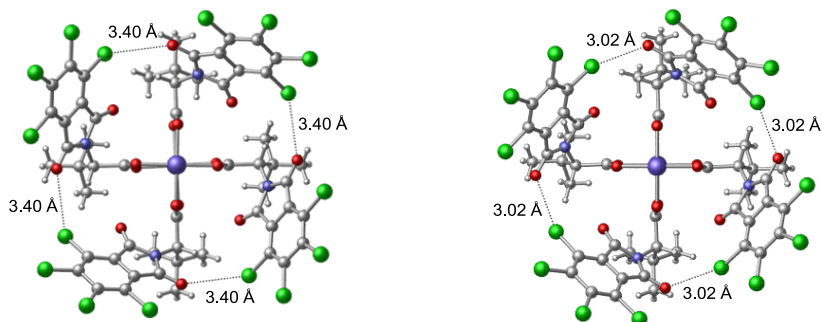
2-(Methoxy)-1-[(2*R*,3*S*,5*R*)-3-{[4-(methoxy)phenyl]carbonyl}-2,5-diphenyltetrahydrofuran-3-yl]ethanone (74**).** A 2 mL microwave vial equipped with a V-shaped magnetic stirring bar was charged with β -ketoester **44** (>99:1 dr, >99% ee, 105.5 mg, 0.34 mmol, 1 equiv), CH₂Cl₂ (600 μ L) was added, followed by benzaldehyde (104 μ L, 1.02 mmol, 3 equiv) and Sn(OTf)₂ (7.1 mg, 0.017 mmol, 0.05 equiv) in one portion, the vial was sealed and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 3 hours. The mixture was evaporated to dryness and the resulting residue was purified by silica-gel chromatography using 15% EtOAc in hexane as eluent, affording the pure tetrahydrofuran **74** as a white solid (99.8 mg, 70%, 89:11 dr, 85% ee). mp 40 °C. Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 33 °C, 150 bar, 280 nm, *t_r* (minor) 11.2 min, *t_r* (major) 15.3 min. *R_f* = 0.21 (15:85 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = +79.1 (*c* 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, 89:11 inseparable mixture of diastereomers): *major diastereomer*: δ 7.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 7.69-7.58 (m, 4H, ArH), 7.50-7.22 (m, 6H, ArH), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, ArH), 6.19 (s, 1H, α -C-H), 4.97 (dd, *J* = 6.8, 9.8 Hz, 1H, ω -C-H), 3.86 (s, 3H, ArOCH₃), 3.36 (dd, *J* = 10.0, 13.2 Hz, 1H, γ -CH₂), 2.95 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.72 (dd, *J* = 6.8, 13.2 Hz, 1H, γ -CH₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz, 89:11 inseparable mixture of diastereomers): *major diastereomer*: δ 193.3, 171.7, 163.6, 140.4, 137.9, 131.2 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 128.0, 127.9, 127.9 (2C), 127.3 (2C), 126.8 (2C), 114.0 (2C), 84.1, 80.0, 69.5, 55.6, 52.2, 44.5. IR (neat) 2948, 2839,

²⁵ Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642.

1731 (C=O), 1670 (C=O), 1598, 1511, 1454, 1254, 1167, 1019, 842, 748, 697. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₆H₂₄O₅ [M+H]⁺: 417.1697, found 417.1690.

X-Ray Data of Rh₂(S-TCPTTL)₄

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow diffusion of hexane in a solution of Rh₂(S-TCPTTL)₄ in benzene, affording dark green prisms.

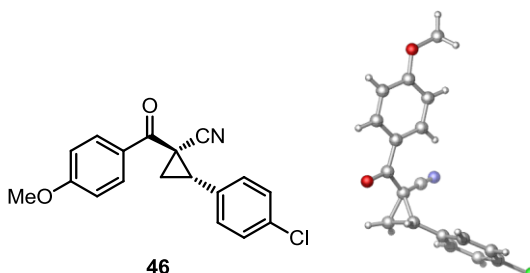


Crystal data and structure refinement for C₅₆ H₄₄ Cl₁₆ N₄ O₁₈ Rh₂.

Identification code	cha181
Empirical formula	C ₅₆ H ₄₄ Cl ₁₆ N ₄ O ₁₈ Rh ₂
Formula weight	1833.97
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Tetragonal
Space group	P4212
Unit cell dimensions	a = 22.3018 (7) Å α = 90° b = 22.3018 Å β = 90° c = 21.4390 (8) Å γ = 90°
Volume	10663.1 (5) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.142 g/cm ³
Absorption coefficient	6.590 mm ⁻¹
F(000)	3656
Crystal size	0.10 x 0.05 x 0.03 mm
Theta range for data collection	2.06 to 60.52°
Index ranges	-25 ≤ h ≤ 25, -25 ≤ k ≤ 24, -24 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	170380
Independent reflections	8022 [R _{int} = 0.141]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8206 and 0.4842
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	8022 / 382 / 440
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0877, wR ₂ = 0.2344
R indices (all data)	R ₁ = 0.1177, wR ₂ = 0.2546
Absolute structure parameter	0.14 (2)
Largest diff. peak and hole	1.474 and -0.515 e/Å ³

X-Ray Data of compound 46

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **46** in CHCl₃:hexane (1:1).

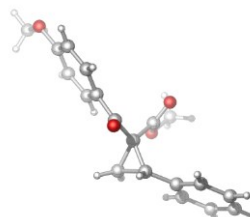
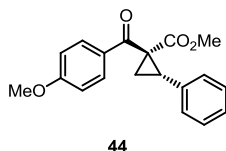


Crystal data and structure refinement for C₁₈ H₁₄ Cl N O₂.

Identification code	cha203	
Empirical formula	C ₁₈ H ₁₄ Cl N O ₂	
Formula weight	311.75	
Temperature	200K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21	
Unit cell dimensions	a = 11.94(4) Å	α = 90°
	b = 5.2913(18) Å	β = 94.675(16)°
	c = 12.294(4) Å	γ = 90°
Volume	774.1(4) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.337 g/cm ³	
Absorption coefficient	2.234 mm ⁻¹	
F(000)	324	
Crystal size	0.26 x 0.04 x 0.02 mm	
Theta range for data collection	3.61 to 72.63°	
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -5 ≤ k ≤ 6, -15 ≤ l ≤ 15	
Reflections collected	10910	
Independent reflections	2472 [R _{int} = 0.035]	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9563 and 0.7571	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2472 / 1 / 200	
Goodness-of-fit on F ²	1.030	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0416, wR ₂ = 0.1022	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0530, wR ₂ = 0.1138	
Absolute structure parameter	0.03(2)	
Largest diff. peak and hole	0.206 and -0.266 e/Å ³	

X-Ray Data of compound 44

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **44** in CHCl₃:hexane (1:1).



Crystal data and structure refinement for C₁₉ H₁₈ O₄.

Identification code	cha200	
Empirical formula	C ₁₉ H ₁₈ O ₄	
Formula weight	310.33	
Temperature	150K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21	
Unit cell dimensions	a = 7.9911(1) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 5.5915(1) Å	$\beta = 91.981(1)^\circ$
	c = 17.4447(3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	779.00(2) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.323 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.754 mm ⁻¹	
F(000)	328	
Crystal size	0.24 x 0.14 x 0.04 mm	
Theta range for data collection	2.53 to 72.73°	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -6 ≤ k ≤ 6, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	10190	
Independent reflections	2839 [R _{int} = 0.031]	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9703 and 0.8490	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2839 / 1 / 211	
Goodness-of-fit on F ²	1.079	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0343, wR ₂ = 0.0887	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0358, wR ₂ = 0.0901	
Absolute structure parameter	-0.03(16)	
Extinction coefficient	0.036(2)	
Largest diff. peak and hole	0.168 and -0.239 e/Å ³	

Experimental section of chapter 4

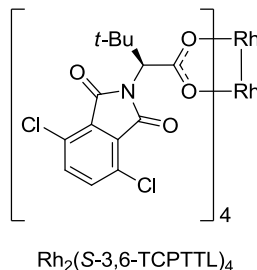
Reagents: $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, styrene, PhCl , Aluminum Oxide (activated, basic, Brockmann I), DMAP, glycine, 2-aminoisobutyric acid, 3,6-dichlorophthalic anhydride, 4,5-dichlorophthalic anhydride and the chiral amine additives used were purchased from Aldrich or Pressure Chemicals and used without further purification. The carboxylic acid ligands used for the synthesis of Rh(II) complexes were synthesized by condensation of an amino acid on the corresponding phthalic anhydride, according to a known literature procedure.²⁶ $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ and all other known Rh(II) complexes used were prepared according to a literature procedure.^{3,4} $(\pm)\text{-Rh}_2(\text{TCPTV})_4$ was prepared by precisely mixing 0.1 mmol of $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_4$ and 0.1 mmol of $\text{Rh}_2(\text{R-TCPTV})_4$. Diazo-1-[4-(methoxy)phenyl]-2-nitroethanone, used as substrate in the cyclopropanation reaction, was prepared according to a literature procedure.²⁷

Safety/Storage: Diazo compound **3** was found to be stable for several months when stored neat at $-20\text{ }^\circ\text{C}$. This compound should be handled with great care due to its potential explosivity when exposed to heat or shocks. We have not thoroughly studied its behavior in this regard, but it should be noted that diazo **3** was found to be explosive under shocks in our laboratories.

²⁶ Hoshino, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10452.

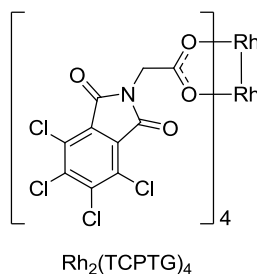
²⁷ Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972.

100 MHz): δ 186.3 (4C), 166.1 (br, 8C), 138.9 (8C), 131.2 (8C), 125.6 (br, 8C), 70.4 (THF), 61.9 (4C), 30.5 (4C), 28.0 (12C), 25.8 (THF). IR (neat) 2968, 1784, 1717, 1614, 1402, 1370, 1345, 1104, 907, 732.



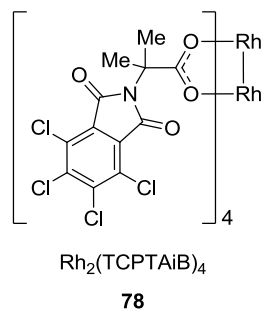
76

$\text{Rh}_2(\text{S-3,6-DCPTTL})_4$ (76): green solid. The general procedure for the synthesis of Rh(II)-tetracarboxylate catalysts described in the experimental section was followed. 84% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.18$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +142.5$ (c 0.092, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.60-7.40 (m, 8H, ArH), 4.85 (s, 4H, $\alpha\text{-CH}$), 4.39-4.25 (m, THF), 2.15-2.05 (m, THF), 1.14 (s, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 186.1 (4C), 164.6 (br, 8C), 136.4 (br, 8C), 129.1 (8C), 125.7 (8C), 70.4 (THF), 61.4 (4C), 30.5 (4C), 28.0 (12C), 26.0 (THF). IR (neat) 2966, 1788, 1777, 1723, 1618, 1459, 1391, 1370, 1350, 1333, 1118, 908, 891, 733.



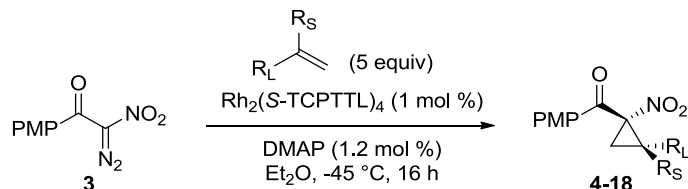
77

$\text{Rh}_2(\text{TCPTG})_4$ (77): pale green solid. The general procedure for the synthesis of Rh(II)-tetracarboxylate catalysts described in the experimental section was followed, although no purification by silica-gel was performed due to the highly insoluble nature of this compound. 77% isolated yield. mp >225 °C. IR (neat) 1790, 1722, 1616, 1414, 1363, 1330, 1299, 1203, 1130, 990, 919, 894, 738, 712. Full characterization of this compound could not be performed due to its insolubility in all solvents tested.



$\text{Rh}_2(\text{TCPTAiB})_4$ (78): green solid. *The general procedure for the synthesis of Rh(II)-tetracarboxylate catalysts described in the experimental section was followed. 33% isolated yield.* mp >225 °C. $R_f = 0.59$ (25:75 EtOAc:Hexane). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.43 (s, 24H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 163.2 (4C), 151.6 (8C), 135.9 (8C), 128.4 (8C), 125.7 (8C), 66.3 (4C), 30.5 (8C). IR (neat) 2960, 1783, 1723, 1613, 1410, 1373, 1341, 1329, 1232, 1204, 1176, 774, 754, 742.

General procedure for the $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ -catalyzed enantioselective cyclopropanation of alkenes using **3 and DMAP as additive**

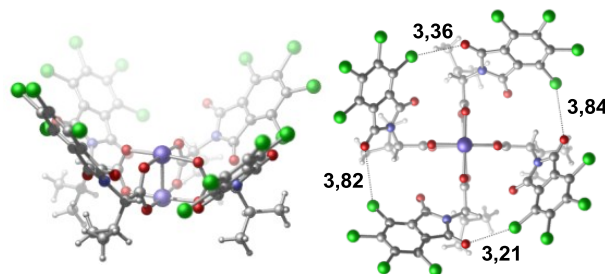


A flame-dried, round-bottomed 5 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_4$ (3.9 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv) followed by 3 mL of dry Et_2O . A 24 mM solution of DMAP in dry Et_2O (100 μL , 0.0024 mmol, 0.012 equiv) was added, the green homogenous solution rapidly became pink, the alkene (115 μL , 1.00 mmol, 5.00 equiv) was added at room temperature (20–23 °C), and the resulting solution was cooled to -45 °C using a cryostat ethanol bath and stirred for 15 minutes at that temperature before diazo **3** (44.2 mg, 0.200 mmol, 1.00 equiv) was added in the solid state under air, the flask was capped back with the rubber septum and the resulting heterogenous solution was stirred for a further 16 hours at -50 °C,

keeping an Argon line on the flask to minimize water condensation during the reaction. After 16 hours, the resulting milky yellow heterogenous solution was allowed to slowly warm to room temperature over a period of 2 hours, diluted with 2 mL CH₂Cl₂, and evaporated to dryness. (The dr was determined at this point using ¹H NMR). Purification on silica gel chromatography using CH₂Cl₂/hexanes as eluent (various ratios from 50% CH₂Cl₂/hexanes to 80% CH₂Cl₂/hexanes, depending on the nature of the alkene) to afford the pure cyclopropane product (**4-18**) as a mixture of diastereomers, which was submitted to SFC analysis using a chiral stationary phase for ee determination. Characterization data for compounds **4-18** was already reported in the 'Experimental section of chapter 2'.

X-Ray Data of Rh₂(S-TCPTV)₄

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow diffusion of hexane in a solution of Rh₂(S-TCPTV)₄ in benzene, affording dark green prisms.

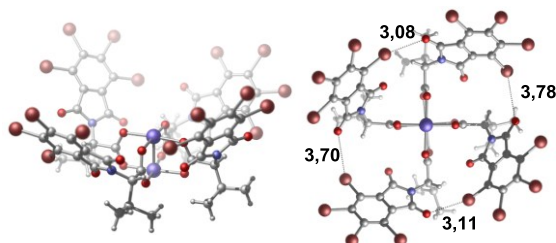


Crystal data and structure refinement for C₆₀ H₄₈ Cl₁₆ N₄ O₁₈ Rh₂.

Identification code	cha167	
Empirical formula	C ₆₀ H ₄₈ Cl ₁₆ N ₄ O ₁₈ Rh ₂	
Formula weight	1886.04	
Temperature	150(2)K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Orthorhombic	
Space group	P212121	
Unit cell dimensions	a = 18.5035(5) Å	α = 90°
	b = 22.3371(6) Å	β = 90°
	c = 23.7134(7) Å	γ = 90°
Volume	9801.1(5)Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.278 g/cm ³	
Absorption coefficient	7.184 mm ⁻¹	
F(000)	3768	
Crystal size	0.15 x 0.10 x 0.01 mm	
Theta range for data collection	2.72 to 67.91°	
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 22, -26 ≤ k ≤ 26, -27 ≤ l ≤ 26	
Reflections collected	152219	
Independent reflections	17460 [R _{int} = 0.068]	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7700 and 0.3900	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	17460 / 476 / 499	
Goodness-of-fit on F ²	1.044	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0713, wR ₂ = 0.2063	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0841, wR ₂ = 0.2189	
Absolute structure parameter	0.068(11)	
Largest diff. peak and hole	1.360 and -0.940 e/Å ³	

X-Ray Data of Rh₂(S-TBPTV)₄

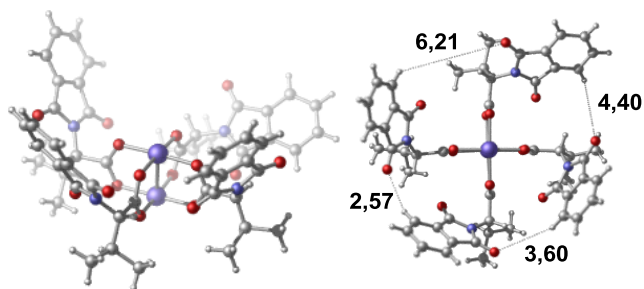
Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow diffusion of hexane in a solution of Rh₂(S-TBPTV)₄ in benzene, affording dark green prisms.



Crystal data and structure refinement for C ₅₆ H ₄₂ Br ₁₆ N ₄ O ₁₈ Rh ₂ .		
Identification code	chal75	
Empirical formula	C ₅₆ H ₄₂ Br ₁₆ N ₄ O ₁₈ Rh ₂	
Formula weight	2543.32	
Temperature	150K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P1	
Unit cell dimensions	a = 19.1770(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 22.7929(3) Å	$\beta = 90^\circ$
	c = 23.4525(3) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	10251.1(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.648 g/cm ³	
Absorption coefficient	10.326 mm ⁻¹	
F(000)	4800	
Crystal size	0.16 x 0.10 x 0.04 mm	
Theta range for data collection	2.70 to 67.90°	
Index ranges	-22 ≤ h ≤ 22, -26 ≤ k ≤ 27, -28 ≤ l ≤ 28	
Reflections collected	166241	
Independent reflections	18546 [R _{int} = 0.064]	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.6616 and 0.3705	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	18546 / 602 / 854	
Goodness-of-fit on F ²	1.028	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0381, wR ₂ = 0.0812	
R indices (all data)	R ₁ = 0.0559, wR ₂ = 0.0839	
Absolute structure parameter	0.010(7)	
Largest diff. peak and hole	0.688 and -0.475 e/Å ³	

X-Ray Data of Rh₂(S-PTV)₄

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow diffusion of hexane in a solution of Rh₂(S-PTV)₄ in EtOAc, affording dark blue crystals.

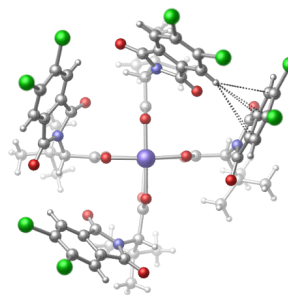
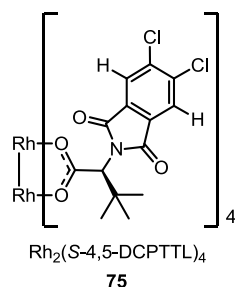


Crystal data and structure refinement for C₆₀ H₆₄ N₄ O₂₀ Rh₂.

Identification code	cha177	
Empirical formula	C ₆₀ H ₆₄ N ₄ O ₂₀ Rh ₂	
Formula weight	1366.97	
Temperature	200K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21	
Unit cell dimensions	a = 16.0549(19) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 21.667(3) Å	$\beta = 92.792^\circ$
	c = 18.052(2) Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	6272.1(13) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.448 g/cm ³	
Absorption coefficient	0.602 mm ⁻¹	
F(000)	2808	
Crystal size	0.06 x 0.08 x 0.16 mm	
Theta range for data collection	1.1 to 23.8°	
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 18, -24 ≤ k ≤ 24, -20 ≤ l ≤ 20	
Reflections collected	94491	
Independent reflections	22391 [R _{int} = 0.070]	
Observed data [I > 2.0 sigma(I)]	19101	
Nref, Npar	22391, 1454	
R, wR2, S	0.0510, 0.1432, 1.04	
w = 1/[\S^2^(FO^2^)+(0.0926P)^2^]	WHERE P=(FO^2^+2FC^2^)/3'	
Max. and Av. Shift/Error	0.00, 0.00	
Flack x	-0.01(3)	
Min. and Max. Resd. Dens. [e/Ång^3]		-0.54, 0.74

X-Ray Data of Rh₂(S-4,5-DCPTTL)₄ (75)

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **75** in EtOAc/benzene/hexane, affording dark blue crystals.



Crystal data and structure refinement for C₁₃₀ H₁₅₀ Cl₁₆ N₈ O₄₁ Rh₄.

Identification code	cha210
Empirical formula	C ₁₃₀ H ₁₅₀ Cl ₁₆ N ₈ O ₄₁ Rh ₄
Formula weight	3459.42
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Tetragonal
Space group	P41
Unit cell dimensions	a = 12.5031(2) Å α = 90° b = 12.5031 Å β = 90° c = 98.2881(19) Å γ = 90°
Volume	15365.1(5) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.495 g/cm ³
Absorption coefficient	6.630 mm ⁻¹
F(000)	7064
Crystal size	0.22 x 0.04 x 0.04 mm
Theta range for data collection	0.90 to 71.20°
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 15, -14 ≤ k ≤ 15, -120 ≤ l ≤ 119
Reflections collected	102545
Independent reflections	29000 [R _{int} = 0.071]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7671 and 0.5114
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	29000 / 1595 / 912
Goodness-of-fit on F ²	1.101
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0721, wR ₂ = 0.1844
R indices (all data)	R ₁ = 0.0743, wR ₂ = 0.1860
Absolute structure parameter	0.029(9), 0.008(1)
Largest diff. peak and hole	1.133 and -1.252 e/Å ³

Experimental section of chapter 5

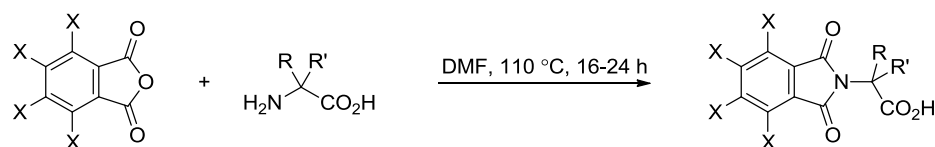
Reagents: All amino acids (L-Valine, D-Valine, L-Alanine, L-*tert*-Leucine, 2-aminoisobutyric acid) and anhydrides (phthalic anhydride, tetrachlorophthalic anhydride, tetrabromophthalic anhydride, succinic anhydride, 1,8-naphthalic anhydride) used in the synthesis of the ligands, along with PhCl, Aluminum Oxide (activated, basic, Brockmann I), 2-naphthylacetic acid and styrene, were commercially available from Aldrich or Alfa Aesar and used without further purification. Rh₂(OAc)₄ was purchased from Pressure Chemicals and used without further purification. Phosphoric acid *R*-BNP was synthesized according to a literature procedure.^{28,29} 2-diazo-1-[4-(methoxy)phenyl]-2-nitroethanone, used as substrate in the cyclopropanation reaction, was prepared according to a literature procedure.²⁷

Safety/Storage: Although stable for several months when stored neat at -20 °C, 2-diazo-1-[4-(methoxy)phenyl]-2-nitroethanone should be handled with care due to its potential explosivity when exposed to heat or shocks. The rhodium catalysts synthesized were found to be stable for several months when stored neat at room temperature and were kept in a dessicator, due to their slightly hygroscopic nature.

²⁸ Dorn, T.; Chamayou, A.-C.; Janiak, C. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 156.

²⁹ Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756.

General procedure for the synthesis of carboxylic acid ligands²⁶



A flame-dried, round-bottomed 250 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar and a reflux condenser was charged with the anhydride (17.0 mmol, 1 equiv) and the amino acid (17.0 mmol, 1 equiv). Dry DMF was added (100 mL) and the resulting colourless solution was heated for 16-24 hours at 110 °C under Argon. The solution was cooled to room temperature, diluted with EtOAc (400 mL), washed with brine (7 x 150 mL), dried over MgSO₄ and evaporated to dryness. The resulting solid was purified by silica gel chromatography using 2-10% MeOH in CH₂Cl₂ depending on the polarity of the product, to afford the pure carboxylic acid ligand (57-92% yield). All analyses were in accordance with literature values (see scheme on next page, *S*-PTA,³⁰ *S*-PTV,³⁰ *S*-PTTL,³¹ *S*-TCPTV,³² *S*-TCPTTL,²⁶ *S*-NTV,³³ *S*-NSV,³⁴ PTAiB³⁵).

³⁰ Al-Farhan, K.; Ghazzali, M.; Al-Hazimi, H. M. A.; El-Faham, A.; Reedijk, J. *J. Mol. Struct.* **2011**, *994*, 269.

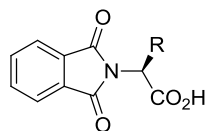
³¹ Tsutsui, H.; Abe, T.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 1366.

³² Cros, E.; Planas, M.; Bardaji, E. *Synthesis* **2001**, 1313.

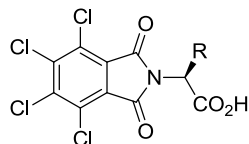
³³ Müller, P.; Bernardinelli, G. Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Flack, H. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1725.

³⁴ Patent (Abbott Laboratories): EP1170289 A2, **2002**.

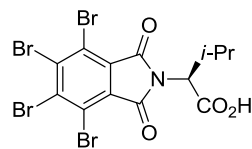
³⁵ Casimir, J. R.; Guichard, G.; Briand, J.-P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3764.



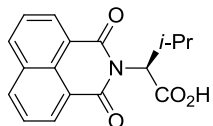
R = Me, S-PTA
R = *i*-Pr, S-PTV
R = *t*-Bu, S-PTTL



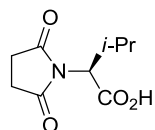
R = *i*-Pr, S-TCPTV
R = *t*-Bu, S-TCPTTL



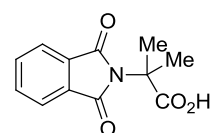
S-TBPTV



S-NTV

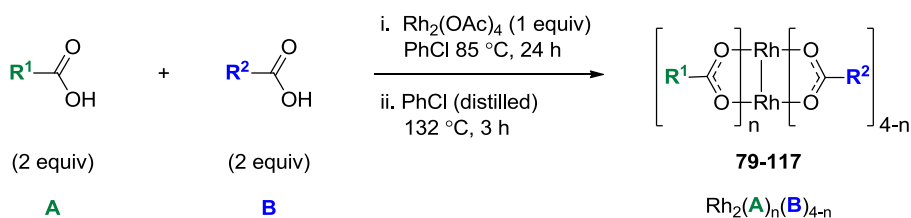


S-NSV



PTAiB

General procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts 79-117

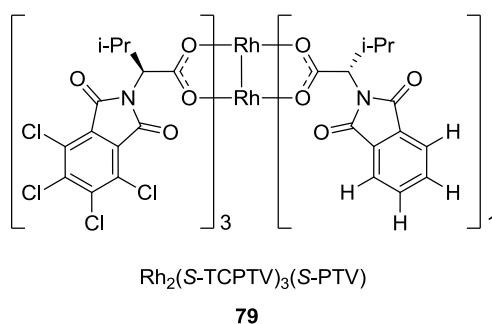


A flame-dried, round-bottomed 100 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (100 mg, 0.226 mmol, 1 equiv), carboxylic acid **A** (0.452 mmol, 2 equiv) and carboxylic acid **B** (0.452 mmol, 2 equiv). PhCl (55 mL) was added and the resulting blue-green heterogenous mixture was heated at 85 °C for 16 hours under Argon. A distillation apparatus was fitted onto the reaction flask, and the green homogenous solution was heated to reflux for 3 hours, distilling the PhCl at a rate of 50 mL / hour, while fresh PhCl was added to the reaction mixture every 20 minutes to prevent it to go to dryness (150-200 mL PhCl used overall). After 3 hours, the mixture was allowed to cool to room temperature and evaporated to dryness. The resulting dark-green residue was dissolved in EtOAc (5 mL) and filtered on a plug of aluminum oxide (activated, basic, Brockmann I), eluting with EtOAc or THF (100-200 mL, see specific procedures for each complex) to remove the residual carboxylic acids and unreacted $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n(\text{L}^*)_{4-n}$ complexes. The conditions for the flash chromatography elution gradient were determined at this point by TLC (EtOAc in hexane), to have a R_f of 0.3 for the least polar complex as starting eluent, and a R_f of 0.3 for the most polar complex as final eluent (see specific conditions for each family of complexes). Each complex was individually collected by flash chromatography and identified by ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR.

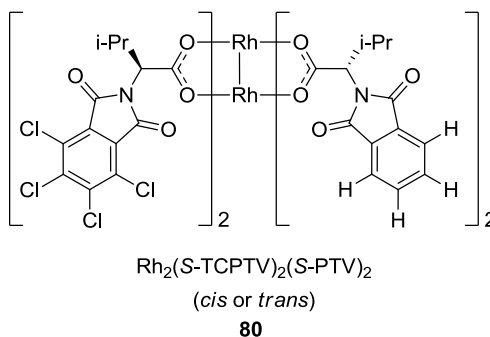
Note: Different conformations were sometimes observed in the ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectras (especially the THF adducts and complexes **108-110**). Only the major conformation is reported in the characterization data.

Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{S-PTV})_{4-n}$ (**79-82**)

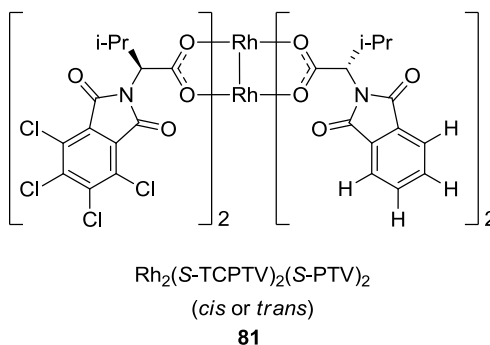
The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-TCPTV as ligand **A** and S-PTV as ligand **B**, eluting with 150 mL EtOAc for the aluminum oxide plug and a 15% to 40% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the Et_2O adducts)



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_3(\text{S-PTV})\cdot(\text{Et}_2\text{O})_x$ (79**): green solid. 20% isolated yield. mp 153 °C (decomposition). $R_f = 0.45$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +85.5$ (c 0.067, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.85-7.76 (m, 2H, ArH), 7.73-7.63 (m, 2H, ArH), 4.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.62 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 3.82 (q, $J = 7.0$ Hz, Et_2O), 2.71-2.53 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, Et_2O), 1.17-1.07 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87-0.77 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 187.9, 186.7 (2C), 186.6, 167.7 (2C), 162.9 (4C), 162.9 (2C), 140.1 (2C), 140.1 (4C), 134.0 (2C), 131.9 (2C), 129.8 (6C), 127.5 (4C), 127.4 (2C), 123.5 (2C), 66.8 (Et_2O), 59.3 (3C), 58.6, 29.1 (3C), 29.0, 21.3, 21.2 (2C), 21.2, 19.3 (3C), 19.2, 15.2 (Et_2O). IR (neat) 2963, 1778, 1719, 1686, 1614, 1469, 1384, 1370, 1348, 1266, 1243, 1199, 1044, 738, 586, 489.**

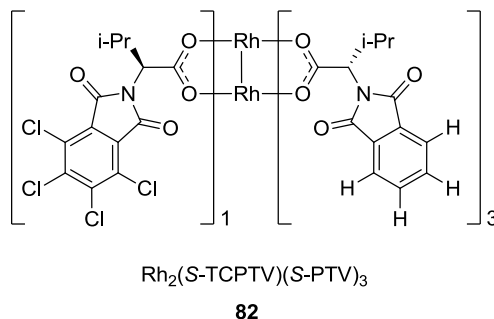


$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{S-PTV})_2 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_x$ (80): green solid. 18% isolated yield. mp 218 °C (decomposition). $R_f = 0.31$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +112.8$ (c 0.067, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.82-7.76 (m, 4H, ArH), 7.71-7.64 (m, 4H, ArH), 4.74 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 3.62-3.52 (m, Et_2O), 2.73-2.53 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26-1.18 (m, Et_2O), 1.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.85-0.77 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 187.7 (2C), 186.7 (2C), 167.7 (4C), 163.0 (4C), 140.0 (4C), 134.0 (4C), 132.0 (4C), 129.8 (4C), 127.6 (4C), 123.5 (4C), 66.3 (Et_2O), 59.5 (2C), 58.7 (2C), 29.0 (2C), 29.0 (2C), 21.2 (2C), 21.1 (2C), 19.3 (4C), 15.3 (Et_2O). IR (neat) 2963, 1774, 1716, 1612, 1469, 1384, 1371, 1350, 1331, 1245, 1086, 1045, 737, 586.



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{S-PTV})_2 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_x$ (81): green solid. 21% isolated yield. mp 138 °C (decomposition). $R_f = 0.20$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +85.9$ (c 0.083, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.83-7.73 (m, 4H, ArH), 7.71-7.61 (m, 4H, ArH), 4.68 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 3.69 (q, $J = 7.0$ Hz, Et_2O), 2.71-2.54 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, Et_2O), 1.15-1.00 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92-0.69 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 187.9 (2C), 186.8 (2C), 167.7 (4C), 162.9 (4C), 140.0 (4C), 134.0 (4C), 131.9 (4C), 129.8 (4C), 127.5 (4C), 123.4 (4C),

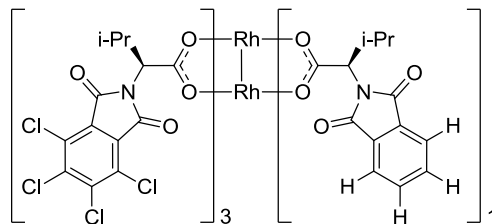
66.8 (Et₂O), 59.5 (2C), 58.7 (2C), 29.0 (2C), 28.9 (2C), 21.2 (2C), 21.1 (2C), 19.4 (2C), 19.3 (2C), 15.1 (Et₂O). IR (neat) 2963, 1774, 1717, 1614, 1469, 1384, 1372, 1352, 1245, 1046, 738, 606.



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})(\text{S-PTV})_3 \cdot (\text{Et}_2\text{O})_x$ (82): green solid. *18% isolated yield.* mp >225 °C. $R_f = 0.08$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +63.5$ (c 0.075, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.81-7.71 (m, 6H, ArH), 7.70-7.59 (m, 6H, ArH), 4.73-4.57 (m, 4H, α -CH), 3.61 (q, $J = 7.0$ Hz, Et₂O), 2.76-2.53 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, Et₂O), 1.13-0.99 (m, 12H, CH(CH₃)₂), 0.87-0.71 (m, 12H, CH(CH₃)₂). ¹³C {¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 187.8, 187.6 (2C), 186.6, 167.7 (6C), 162.9 (2C), 139.9 (2C), 133.9 (4C), 133.8 (2C), 132.0 (6C), 129.7 (2C), 127.6 (2C), 123.4 (6C), 66.4 (Et₂O), 59.7, 58.8 (3C), 28.9 (3C), 28.8, 21.2 (3C), 21.0, 19.4 (4C), 15.2 (Et₂O). IR (neat) 2964, 1716, 1613, 1469, 1385, 1245, 1047, 737, 720.

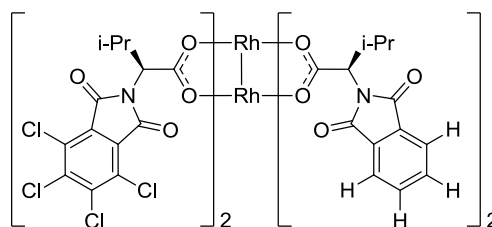
Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{R-PTV})_{4-n}$ (83-85)

The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-TCPTV as ligand A and R-PTV as ligand B, eluting with 150 mL EtOAc for the aluminum oxide plug and a 15% to 45% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the EtOAc adducts)


 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_3(\text{R-PTV})$

83

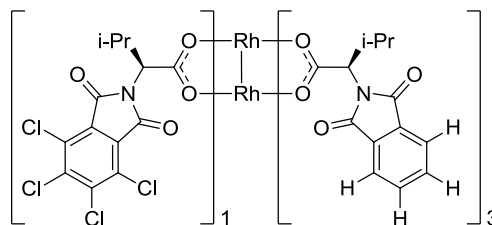
$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_3(\text{R-PTV}) \cdot (\text{EtOAc})_x$ (83): green solid. 21% isolated yield. mp 182 °C (decomposition). $R_f = 0.34$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +24.2$ (c 0.108, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.80-7.63 (m, 4H, ArH), 4.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.63-4.50 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}$), 4.21-4.07 (m, EtOAc), 2.69-2.36 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.06 (s, EtOAc), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.06-0.96 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.79-0.68 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 187.8, 187.1 (2C), 186.8, 173.3 (EtOAc), 167.7 (2C), 162.8 (6C), 140.1 (2C), 140.0 (4C), 134.0 (2C), 132.0 (2C), 129.8 (2C), 129.7 (4C), 127.6 (4C), 127.4 (2C), 123.4 (2C), 61.1 (EtOAc), 59.7 (2C), 59.4, 58.5, 29.1, 28.9, 28.4 (2C), 21.1 (3C), 20.9, 19.4, 19.3 (3C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2964, 1779, 1720, 1686, 1612, 1467, 1383, 1371, 1347, 1330, 1243, 1092, 1046, 737.


 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{R-PTV})_2$
cis/trans mixture

84

***cis/trans*- $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{R-PTV})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (84): green solid. 24% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.15$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -40.8$ (c 0.058, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.81-7.59 (m, 8H, ArH), 4.76-4.46 (m, 4H, $\alpha\text{-CH}$), 4.18-4.04 (m, EtOAc), 2.69-2.40 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.02 (s, EtOAc), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.02-0.82 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.78-0.52 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100**

MHz, *major isomer*): δ 187.9 (2C), 186.8 (2C), 173.5 (EtOAc), 167.7 (4C), 162.8 (4C), 139.9 (4C), 133.9 (4C), 132.0 (4C), 129.6 (4C), 127.6 (4C), 123.4 (4C), 61.1 (EtOAc), 59.8 (2C), 58.8 (2C), 28.9 (2C), 28.4 (2C), 21.2-20.6 (m, 4C), 19.5-19.0 (m, 4C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2963, 1723, 1613, 1469, 1385, 1245, 1048, 738.



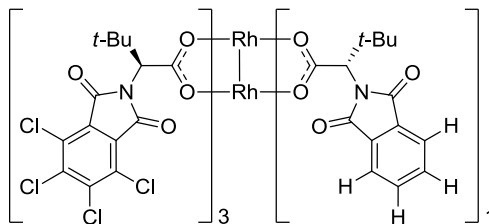
$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})(\text{R-PTV})_3$

85

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})(\text{R-PTV})_3 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (85): green solid. 23% isolated yield. mp 212 °C (decomposition). $R_f = 0.07$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -32.8$ (c 0.075, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.80-7.70 (m, 6H, ArH), 7.70-7.58 (m, 6H, ArH), 4.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.51 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.16-4.04 (m, EtOAc), 2.74-2.46 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.00 (s, EtOAc), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.74-0.64 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 188.1, 187.8 (2C), 186.9, 173.4 (EtOAc), 167.8 (2C), 167.7 (4C), 162.8 (2C), 139.7 (2C), 133.9 (6C), 131.9 (6C), 129.5 (2C), 127.8 (2C), 123.5 (2C), 123.4 (4C), 61.1 (EtOAc), 60.2, 58.9, 58.8 (2C), 28.8 (2C), 28.8, 28.0, 20.7 (EtOAc), 21.2-20.9 (m, 4C), 19.4-19.0 (m, 4C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2964, 1770, 1716, 1612, 1469, 1385, 1355, 1245, 1047, 738, 721.

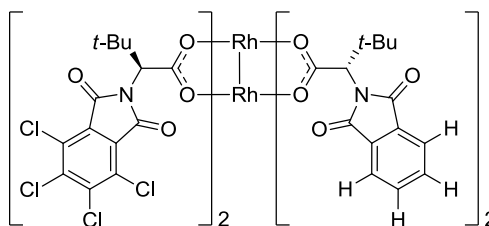
Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_n(\text{S-PTTL})_{4-n}$ (86-89)

The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-TCPTTL as ligand A and S-PTTL as ligand B, eluting with 200 mL EtOAc for the aluminum oxide plug and a 9% to 70% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the EtOAc adducts)


 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{S-PTTL})$

86

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{S-PTTL}) \cdot (\text{EtOAc})_x$ (86): green solid. 19% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.58$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +173.2$ (c 0.092, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.05-7.57 (m (br), 4H, ArH), 4.91 (s, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.82 (s, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.78 (s, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.23-4.07 (m, EtOAc), 2.07 (s, EtOAc), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.18-1.03 (m, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 187.6, 186.5 (2C), 186.3, 172.7 (EtOAc), 167.6 (br, 2C), 164.5-161.8 (m (br), 6C), 141.0-139.4 (m (br), 6C), 134.0 (2C), 132.0 (2C), 130.7-128.9 (m (br), 6C), 127.4 (6C), 123.5 (2C), 61.9 (3C), 61.5, 61.0 (EtOAc), 36.2, 36.2 (2C), 36.0, 28.0 (6C), 27.9 (6C), 21.2 (EtOAc), 14.3 (EtOAc). IR (neat) 2963, 1781, 1724, 1616, 1482, 1469, 1382, 1372, 1340, 1330, 1244, 1199, 1124, 1047, 739.

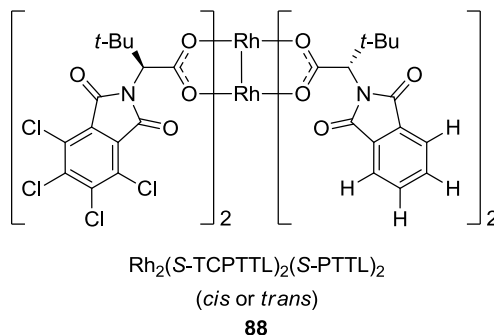

 $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_2(\text{S-PTTL})_2$

(cis or trans)

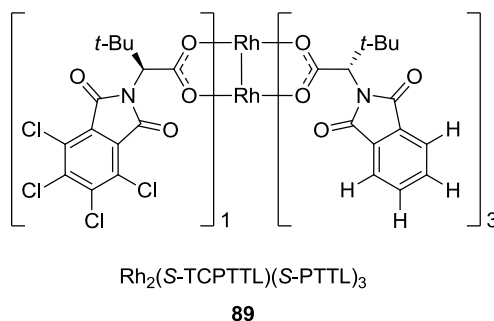
87

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_2(\text{S-PTTL})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (87): green solid. 7% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.46$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +151.2$ (c 0.075, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.00-7.53 (m (br), 8H, ArH), 4.95 (s, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.76 (s, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.18-4.05 (m, EtOAc), 2.05 (s, EtOAc), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.14 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 187.6 (2C), 186.6 (2C), 169.1-166.4 (m (br), 4C), 163.8 (br, 2C), 162.7 (br, 2C), 140.6-139.5 (m (br), 4C), 134.1 (br, 4C), 132.0

(4C), 130.3 (2C), 129.4 (2C), 127.5 (4C), 123.5 (4C), 62.1 (2C), 61.5 (2C), 60.8 (EtOAc), 36.0 (2C), 35.9 (2C), 28.1 (6C), 27.9 (6C), 21.2 (EtOAc), 14.3 (EtOAc). IR (neat) 2963, 1778, 1720, 1615, 1469, 1381, 1343, 1244, 1199, 1047, 740, 721.



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_2(\text{S-PTTL})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (88): green solid. 17% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.32$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +157.9$ (c 0.075, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.97-7.49 (m (br), 8H, ArH), 4.89 (s, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.82 (s, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.04 (s, EtOAc), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.18-1.05 (m, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 187.5 (2C), 186.3 (2C), 172.7 (EtOAc), 168.7-166.9 (m (br), 4C), 164.1-162.1 (m (br), 4C), 140.9-139.2 (m (br), 4C), 134.0 (4C), 132.0 (4C), 130.6-128.8 (m (br), 4C), 127.5 (4C), 123.5 (4C), 61.9 (2C), 61.4 (2C), 61.0 (EtOAc), 36.1 (2C), 35.9 (2C), 28.0 (6C), 27.9 (6C), 21.2 (EtOAc), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2964, 1771, 1720, 1614, 1469, 1373, 1339, 1244, 1200, 1124, 1106, 1047, 784, 739.

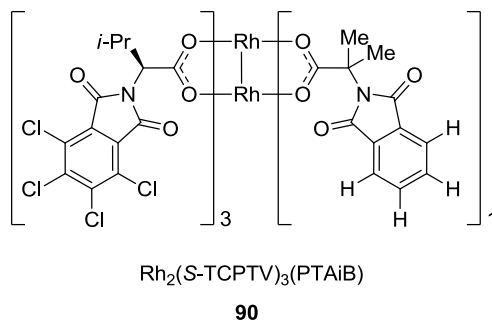


$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})(\text{S-PTTL})_3 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (89): green solid. 19% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.14$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +112.5$ (c 0.075, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.95-7.50 (m (br), 12H, ArH), 4.95 (s, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.87 (s, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.81 (s, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.12 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.05 (s, EtOAc), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.17-1.05 (m, 36H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 187.5, 187.4 (2C), 186.2,

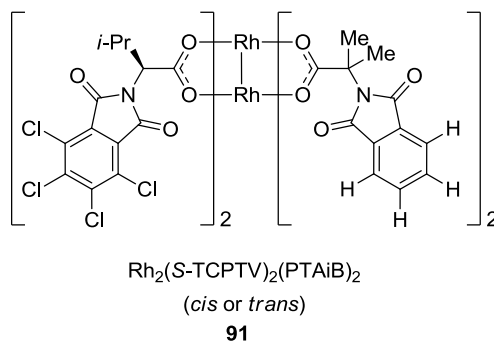
172.6 (EtOAc), 169.0-167.3 (m (br), 6C), 162.9 (br, 2C), 140.1 (br, 2C), 133.9 (6C), 132.0 (2C), 132.0 (4C), 130.0 (2C), 127.5 (2C), 123.4 (6C), 62.0, 61.4 (3C), 60.9 (EtOAc), 36.0, 35.8 (3C), 28.1 (3C), 28.0 (3C), 28.0 (6C), 21.2 (EtOAc), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2963, 1777, 1718, 1613, 1482, 1468, 1381, 1245, 1191, 1107, 1047, 740, 720.

Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{PTAiB})_{4-n}$ (**90-93**)

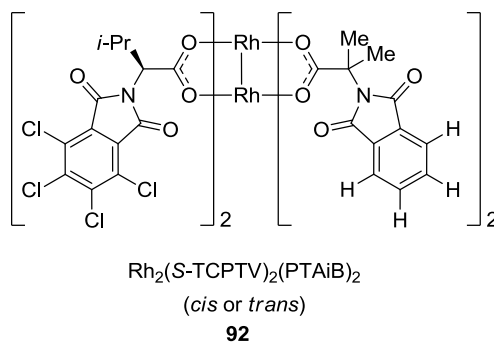
The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-TCPTV as ligand **A** and PTAiB as ligand **B**, eluting with 150 mL EtOAc for the aluminum oxide plug and a 16% to 35% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the EtOAc adducts except for **93**, which was analyzed as the THF adduct)



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_3(\text{PTAiB}) \cdot (\text{EtOAc})_x$ (90**): green solid. 22% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.39$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +91.7$ (c 0.075, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.81-7.71 (m, 2H, ArH), 7.71-7.60 (m, 2H, ArH), 4.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.73-2.55 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.07 (s, EtOAc), 1.77-1.60 (m, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.15-0.99 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89-0.69 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 192.2, 187.0 (3C), 173.3 (EtOAc), 168.3 (2C), 162.9 (6C), 140.1 (6C), 134.0 (2C), 131.9 (2C), 129.9 (2C), 129.8 (4C), 127.5 (4C), 127.5 (2C), 123.2 (2C), 61.7, 61.1 (EtOAc), 59.5 (3C), 28.9, 28.8 (2C), 25.0, 24.8, 21.3 (2C), 21.2 (EtOAc), 21.1, 19.4 (3C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2963, 1773, 1719, 1607, 1470, 1370, 1345, 1246, 1199, 1083, 1046, 736, 721.**

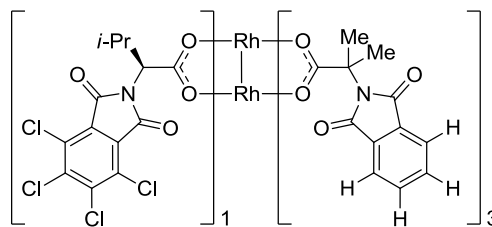


$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{PTAiB})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (91): green solid. 20% isolated yield. mp 136 °C (decomposition). $R_f = 0.26$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +33.6$ (c 0.075, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.86-7.74 (m, 4H, ArH), 7.74-7.58 (m, 4H, ArH), 5.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.19-4.05 (m, EtOAc), 2.79-2.63 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.05 (s, EtOAc), 1.71 (s, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz, as the THF adduct): δ 191.6 (2C), 186.3 (2C), 168.2 (4C), 163.0 (4C), 139.9 (4C), 133.8 (4C), 132.1 (4C), 129.5 (4C), 127.7 (4C), 123.1 (4C), 69.5 (THF), 61.6 (2C), 59.9 (2C), 28.7, 27.9, 25.6 (THF), 25.1 (2C), 24.9 (2C), 21.3 (2C), 19.7 (2C). IR (neat) 2983, 1772, 1721, 1610, 1470, 1407, 1372, 1328, 1243, 1200, 1084, 1047, 739, 723.



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{PTAiB})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (92): green solid. 17% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.18$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +28.1$ (c 0.117, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.78-7.68 (m, 4H, ArH), 7.68-7.58 (m, 4H, ArH), 4.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, EtOAc), 2.84-2.67 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.06 (s, EtOAc), 1.76-1.58 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, EtOAc), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 192.2 (2C), 187.1 (2C),

168.3 (4C), 163.0 (4C), 140.0 (4C), 133.9 (4C), 131.9 (4C), 129.7 (4C), 127.7 (4C), 123.2 (4C), 61.7 (2C), 60.9 (EtOAc), 60.1 (2C), 28.6 (2C), 25.1 (2C), 25.0 (2C), 21.4 (2C), 21.2 (EtOAc), 19.7 (2C), 14.3 (EtOAc). IR (neat) 2989, 1725, 1611, 1470, 1373, 1244, 1048, 722.



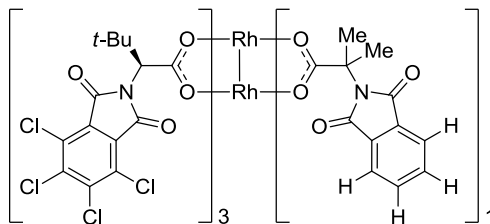
$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})(\text{PTAiB})_3$

93

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})(\text{PTAiB})_3 \cdot (\text{THF})_x$ (93): green solid. 12% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.09$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +12.4$ (c 0.079, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.82-7.58 (m, 12H, ArH), 4.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.38-3.76 (m (br), THF), 2.87-2.74 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.54-1.45 (m (br), THF), 1.89-1.61 (m (br), 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 191.8 (3C), 186.6, 168.3 (2C), 168.3 (4C), 163.0, 161.5, 139.8 (2C), 133.8 (6C), 132.2 (6C), 129.6 (2C), 127.9 (2C), 123.0 (4C), 122.9 (2C), 68.6 (THF), 62.1, 62.0 (2C), 60.2, 28.6, 25.5 (THF), 25.4 (3C), 25.3 (3C), 21.4, 19.9. IR (neat) 2983, 1771, 1705, 1606, 1469, 1407, 1370, 1326, 1242, 1192, 1167, 1081, 1047, 917, 722.

Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_n(\text{PTAiB})_{4-n}$ (94-97)

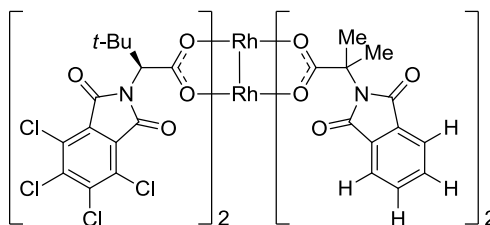
The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-TCPTTL as ligand A and PTAiB as ligand B, eluting with 200 mL EtOAc for the aluminum oxide plug and a 9% to 50% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the EtOAc adducts except for 97, which was analyzed as the THF adduct)



$$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$$

94

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB}) \cdot (\text{EtOAc})_x$ (94): green solid. 19% isolated yield (general procedure). 61% isolated yield (iterative procedure, see page CVI). See page CXXII for X-Ray Data of **94**. mp >225 °C. $R_f = 0.51$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +57.1$ (c 0.125, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.89-7.72 (m, 2H, ArH), 7.72-7.54 (m, 2H, ArH), 4.95 (s, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.83 (s, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.06 (s, EtOAc), 1.75 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.17-0.98 (m, 27H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 191.8, 186.1 (2C), 186.1, 172.6 (EtOAc), 168.2 (2C), 163.6 (3C), 162.5 (3C), 140.1 (3C), 139.7 (3C), 133.9 (2C), 131.9 (2C), 130.6-128.9 (m (br), 6C), 127.5 (6C), 123.2 (2C), 62.0, 61.8, 61.8 (2C), 60.9 (EtOAc), 36.1, 36.0 (2C), 28.3 (6C), 28.1 (3C), 25.1, 24.9, 21.2 (EtOAc), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2983, 1770, 1725, 1613, 1469, 1371, 1341, 1329, 1244, 1199, 1125, 1048, 738.



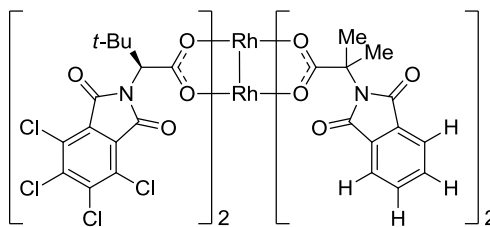
$$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_2(\text{PTAiB})_2$$

(cis or trans)

95

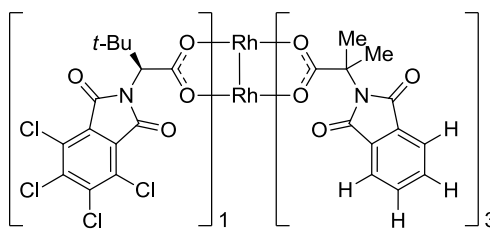
$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_2(\text{PTAiB})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (95): green solid. 20% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.37$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -26.1$ (c 0.067, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.92-7.77 (m, 4H, ArH), 7.71-7.57 (m, 4H, ArH), 5.21 (s, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.05 (s, EtOAc), 1.81-1.67 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.09 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 191.7 (2C), 186.1

(2C), 172.4 (EtOAc), 168.3 (4C), 163.8 (2C), 162.4 (2C), 140.1 (2C), 139.7 (2C), 133.9 (4C), 132.0 (4C), 129.7 (2C), 129.4 (2C), 127.7 (2C), 127.5 (2C), 123.3 (4C), 62.5 (2C), 61.8 (2C), 60.8 (EtOAc), 35.9 (2C), 28.6 (6C), 24.9 (2C), 24.8 (2C), 21.2 (EtOAc), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2983, 1770, 1724, 1611, 1470, 1372, 1328, 1245, 1048, 738, 722.



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_2(\text{PTAiB})_2$
(cis or trans)
96

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_2(\text{PTAiB})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (96): green solid. 20% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.25$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +12.8$ (c 0.050, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.82-7.70 (m, 4H, ArH), 7.69-7.56 (m, 4H, ArH), 5.06 (s, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.05 (s, EtOAc), 1.81-1.63 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.11 (s, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (C_6D_6 , 75 MHz): δ 192.1 (2C), 186.7 (2C), 172.3 (EtOAc), 168.4 (4C), 163.8 (2C), 162.7 (2C), 139.8 (2C), 139.3 (2C), 133.6 (4C), 132.4 (4C), 130.0 (2C), 129.1 (2C), 127.9 (4C), 123.0 (4C), 62.4 (2C), 61.9 (2C), 60.7 (EtOAc), 36.7 (2C), 28.7 (6C), 25.8 (2C), 25.7 (2C), 20.6 (EtOAc), 13.9 (EtOAc). IR (neat) 2983, 1770, 1741, 1724, 1610, 1372, 1245, 1048, 738, 723.

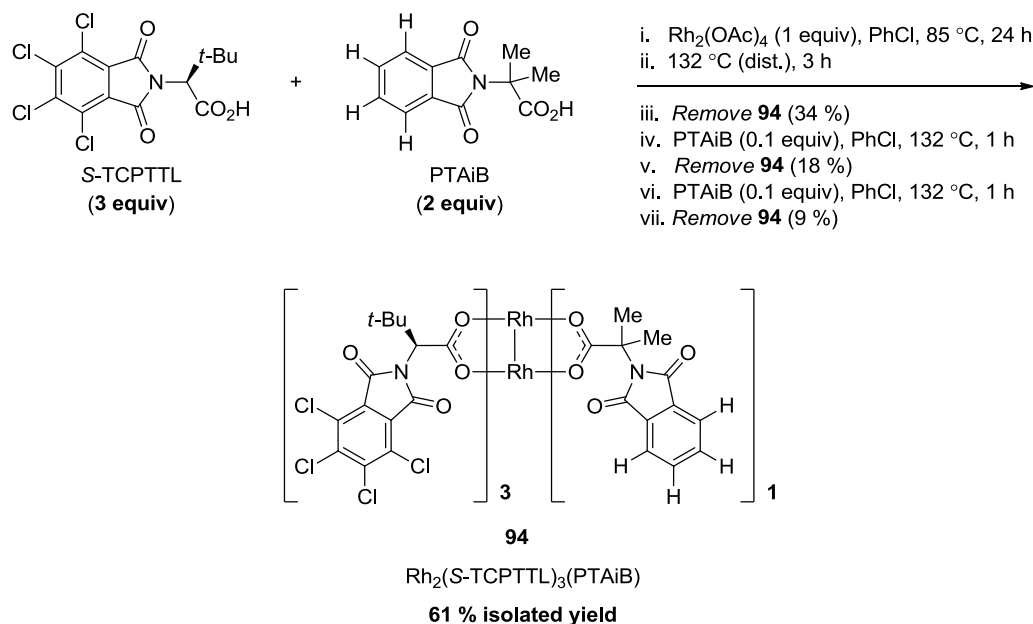


$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})(\text{PTAiB})_3$
97

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})(\text{PTAiB})_3 \cdot (\text{THF})_x$ (97): green solid. 23% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.09$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -18.0$ (c 0.083, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.92-7.51 (m, 12H, ArH), 5.21 (s, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.39-3.66 (m (br), THF), 2.57-1.55 (m (br), THF), 1.85-1.68 (m, 18H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR

(CDCl₃, 100 MHz): δ 191.5 (3C), 185.6, 168.4 (2C), 168.3 (4C), 163.9, 162.5, 139.9, 139.6, 133.7 (6C), 132.2 (6C), 129.6, 129.4, 127.8, 127.7, 123.0 (4C), 122.8 (2C), 69.4 (THF), 62.8, 62.2, 62.0 (2C), 35.7, 28.7 (3C), 25.8-25.1 (m (br), 6C), 25.6 (THF). IR (neat) 2989, 1771, 1720, 1607, 1470, 1407, 1371, 1326, 1243, 1194, 1048, 722.

Specific procedure for maximizing the yield of Rh₂(S-TCPTTL)₃(PTAiB)₁ (**94**)

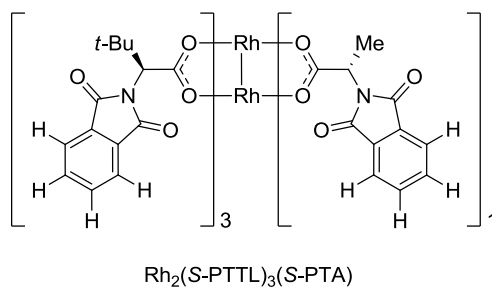


A flame-dried, round-bottomed 100 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with Rh₂(OAc)₄ (100 mg, 0.226 mmol, 1 equiv), S-TCPTTL (0.678 mmol, 3 equiv) and PTAiB (0.452 mmol, 2 equiv). PhCl (55 mL) was added and the resulting blue-green heterogenous mixture was heated at 85 °C for 16 hours under Argon. A distillation apparatus was fitted onto the reaction flask, and the green homogenous solution was heated to reflux for 3 hours, distilling the PhCl at a rate of 50 mL/hour, while fresh PhCl was added to the reaction mixture every 20 minutes to prevent it to go to dryness (150-200 mL PhCl used overall). After 3 hours, the mixture was allowed to cool to room temperature and evaporated to dryness. The resulting dark-green residue was dissolved in EtOAc (5 mL) and filtered on a plug of aluminum oxide (activated, basic, Brockmann I), eluting with 200 mL EtOAc to remove the residual carboxylic acids and

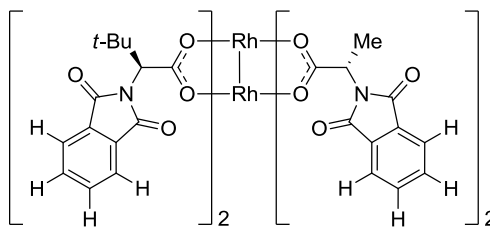
unreacted $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n(\text{L}^*)_{4-n}$ complexes. The mixture was purified by flash chromatography (9% to 50% EtOAc in hexane elution gradient) and $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$ (**94**) (125.8 mg, 34%) was isolated. The other complexes were recombined in a 100 mL round-bottomed flask, PhCl (50 mL) and PTAiB (5.3 mg, 0.023 mmol, 0.1 equiv) were added, the resulting solution was heated to reflux for 1 hour and evaporated to dryness. The resulting dark-green residue was dissolved in EtOAc (5 mL) and filtered on a plug of aluminum oxide (activated, basic, Brockmann I), eluting with 200 mL EtOAc to remove the residual carboxylic acids. The mixture was purified by flash chromatography (9% to 50% EtOAc in hexane elution gradient) and $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$ (**94**) (66.7 mg, 18%) was isolated. The other complexes were recombined in a 100 mL round-bottomed flask, PhCl (50 mL) and PTAiB (5.3 mg, 0.023 mmol, 0.1 equiv) were added, the resulting solution was heated to reflux for 1 hour and evaporated to dryness. The resulting dark-green residue was dissolved in EtOAc (5 mL) and filtered on a plug of aluminum oxide (activated, basic, Brockmann I), eluting with 200 mL EtOAc to remove the residual carboxylic acids. The mixture was purified by flash chromatography (9% to 50% EtOAc in hexane elution gradient) and $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$ (**94**) (33.2 mg, 9%) was isolated. All $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTTL})_3(\text{PTAiB})$ (**94**) fractions were combined (225.7 mg, 61% overall).

Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})_n(\text{S-PTA})_{4-n}$ (**98-100**)

The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-PTTL as ligand A and S-PTA as ligand B, eluting with 150 mL EtOAc + 150 mL THF (successively) for the aluminum oxide plug and a 30% to 60% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the EtOAc adducts)



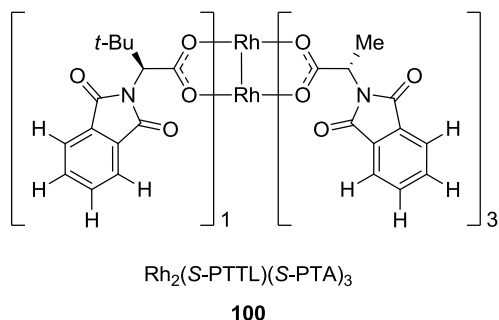
Rh₂(S-PTTL)₃(S-PTA)•(EtOAc)_x (98): green solid. 18% isolated yield. mp >225 °C. R_f= 0.30 (50:50 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = +95.4 (c 0.067, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.89-7.51 (m, 16H, ArH), 5.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, α-CH), 4.87 (s, 1H, α-CH), 4.81 (s, 2H, α-CH), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, EtOAc), 2.00 (s, EtOAc), 1.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, EtOAc), 1.14-1.05 (m, 27H, C(CH₃)₃). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 188.5, 187.3, 187.3 (2C), 173.0 (EtOAc), 168.0 (6C), 167.2 (2C), 133.9 (6C), 133.8 (2C), 132.2 (2C), 132.0 (6C), 123.4 (6C), 123.3 (2C), 61.5 (3C), 61.0 (EtOAc), 48.8, 35.7 (3C), 28.1 (9C), 21.1 (EtOAc), 16.0, 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2984, 1770, 1741, 1716, 1613, 1468, 1383, 1245, 1048, 741, 721.



Rh₂(S-PTTL)₂(S-PTA)₂
cis/trans mixture

99

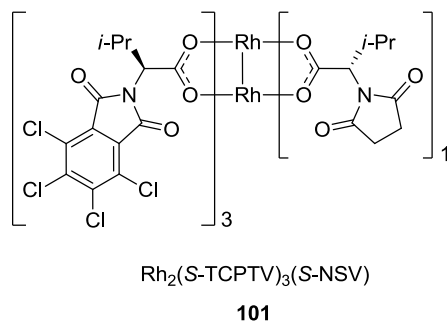
cis/trans-Rh₂(S-PTTL)₂(S-PTA)₂•(EtOAc)_x (99): green solid. 29% isolated yield. mp >225 °C. R_f = 0.25 (50:50 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = +115.2 (c 0.058, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *major isomer*): δ 7.90-7.54 (m, 16H, ArH), 5.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, α-CH), 4.84 (s, 2H, α-CH), 4.16-4.05 (m, EtOAc), 2.03 (s, EtOAc), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H, CH₃), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, EtOAc), 1.10 (s, 18H, C(CH₃)₃). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz, *major isomer*): δ 188.6 (2C), 187.4 (2C), 172.5 (EtOAc), 168.0 (4C), 167.3 (4C), 133.9 (4C), 133.9 (4C), 132.1 (4C), 132.0 (4C), 123.5 (4C), 123.4 (4C), 61.5 (2C), 60.9 (EtOAc), 48.8 (2C), 35.8 (2C), 28.1 (6C), 21.1 (EtOAc), 16.0 (2C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2983, 1771, 1741, 1714, 1612, 1468, 1384, 1245, 1106, 1085, 1048, 721.



$\text{Rh}_2(\text{S-PTTL})(\text{S-PTA})_3 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (100): green solid. 23% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.19$ (50:50 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +7.5$ (c 0.058, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.84-7.56 (m, 16H, ArH), 5.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\alpha\text{-CH}$), 4.83 (s, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.18-4.05 (m, EtOAc), 2.02 (s, EtOAc), 1.61-1.45 (m, 9H, CH_3), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.10 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 188.7 (3C), 187.4, 172.7 (EtOAc), 168.1 (2C), 167.4 (4C), 167.3 (2C), 133.9 (8C), 132.3-131.8 (m (br), 8C), 123.5 (8C), 61.6, 60.9 (EtOAc), 48.8 (3C), 35.8, 28.1 (3C), 21.1 (EtOAc), 16.1 (3C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2989, 1741, 1714, 1613, 1468, 1387, 1245, 1048, 721.

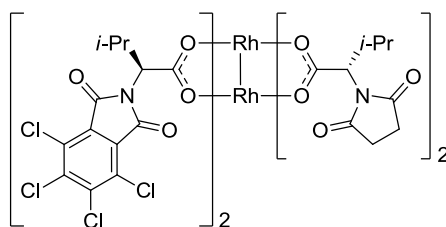
Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{S-NSV})_{4-n}$ (101-103)

The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-TCPTV as ligand A and S-NSV as ligand B, eluting with 150 mL EtOAc + 150 mL THF (successively) for the aluminum oxide plug and a 15% to 70% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the EtOAc adducts)



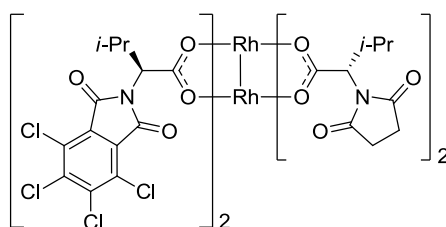
$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_3(\text{S-NSV}) \cdot (\text{EtOAc})_x$ (101): green solid. 24% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.74$ (50:50 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +78.4$ (c 0.100, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400

MHz): δ 4.66-4.46 (m, 4H, α -CH), 4.30-4.13 (m, EtOAc), 2.69-2.51 (m, 4H, CH₂), 2.66-2.43 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 2.13 (s, EtOAc), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, EtOAc), 1.11-0.97 (m, 12H, CH(CH₃)₂), 0.83-0.73 (m, 9H, CH(CH₃)₂), 0.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 187.5, 186.9 (2C), 186.9, 177.1 (2C), 173.6 (EtOAc), 162.9 (4C), 162.8 (2C), 140.1 (2C), 140.1 (4C), 129.8 (2C), 129.8 (4C), 127.4 (4C), 127.4 (2C), 65.1, 61.2 (EtOAc), 59.4 (3C), 30.7, 28.9 (2C), 28.8, 28.1, 28.0, 21.3-20.9 (m, 4C), 21.2 (EtOAc), 19.5-19.0 (m, 4C), 14.3 (EtOAc). IR (neat) 2964, 1772, 1721, 1613, 1470, 1385, 1371, 1244, 1200, 1047, 739.



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{S-NSV})_2$
(*cis* or *trans*)
102

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{S-NSV})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (102): green solid. 14% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.48$ (50:50 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -33.6$ (c 0.058, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.61-4.35 (m, 4H, α -CH), 4.23-4.07 (m, EtOAc), 2.79-2.41 (m, 8H, CH₂), 2.67-2.45 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 2.09 (s, EtOAc), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, EtOAc), 1.05-0.49 (m, 24H, CH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 187.7 (2C), 187.1 (2C), 176.9 (br, 4C), 163.0 (4C), 140.1 (4C), 129.8 (4C), 127.6 (4C), 64.8 (2C), 60.9 (EtOAc), 59.6 (2C), 30.7 (2C), 28.7 (2C), 28.0 (2C), 27.8 (2C), 21.4-20.6 (m, 4C), 21.1 (EtOAc), 19.6-18.9 (m, 4C), 14.3 (EtOAc). IR (neat) 2983, 1726, 1611, 1387, 1373, 1245, 1199, 1048, 739.

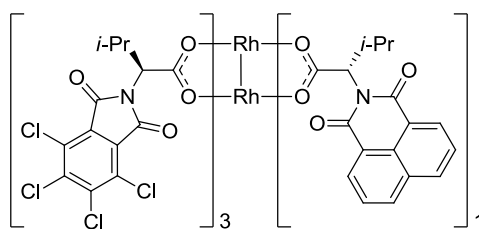


$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{S-NSV})_2$
(*cis* or *trans*)
103

Rh₂(S-TCPTV)₂(S-NSV)₂•(EtOAc)_x (103): green solid. 11% isolated yield. mp >225 °C. R_f = 0.15 (50:50 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = +21.6 (c 0.100, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.58-4.33 (m, 4H, α-CH), 4.23-4.08 (m, EtOAc), 2.79-2.51 (m, 8H, CH₂), 2.70-2.43 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 2.10 (s, EtOAc), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, EtOAc), 1.08-0.86 (m, 12H, CH(CH₃)₂), 0.76 (d, J = 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.64 (d, J = 6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 187.4 (2C), 187.0 (2C), 177.4 (br, 4C), 172.6 (EtOAc), 162.9 (4C), 140.1 (4C), 129.7 (4C), 127.5 (4C), 64.8 (2C), 60.9 (EtOAc), 59.8, 59.6, 30.7 (2C), 28.4 (2C), 28.1 (2C), 27.7 (2C), 21.0-20.8 (m (br), 4C), 21.2 (EtOAc), 19.6-18.8 (m (br), 4C), 14.3 (EtOAc). IR (neat) 2983, 1770, 1725, 1611, 1386, 1373, 1245, 1200, 1048, 739.

Characterization Data for Rh₂(S-TCPTV)_n(S-NTV)_{4-n} (104-107)

The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-TCPTV as ligand **A** and S-NTV as ligand **B**, eluting with 200 mL EtOAc for the aluminum oxide plug and a 15% to 35% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the EtOAc adducts)

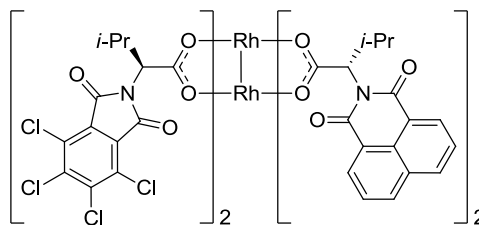


Rh₂(S-TCPTV)₃(S-NTV)

104

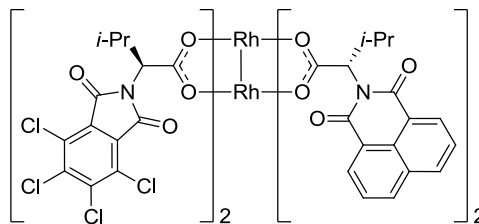
Rh₂(S-TCPTV)₃(S-NTV)•(EtOAc)_x (104): green solid. 19% isolated yield. mp 212 °C (decomposition). R_f = 0.42 (25:75 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = +146.4 (c 0.075, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.66-8.41 (m, 2H, ArH), 8.26-8.01 (m, 2H, ArH), 7.89-7.62 (m, 2H, ArH), 5.44 (d, J = 8.7 Hz, 1H, α-CH), 4.90-4.56 (m, 3H, α-CH), 4.31-4.07 (m, EtOAc), 2.87-2.45 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 2.11 (s, EtOAc), 1.46-1.00 (m, 12H, CH(CH₃)₂), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, EtOAc), 0.99-0.68 (m, 12H, CH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 189.4, 186.8, 186.7 (2C), 173.6 (EtOAc), 163.8 (2C), 162.9 (4C), 162.8 (2C),

140.1 (2C), 140.0 (4C), 133.9 (2C), 131.9-131.3 (m (br), 3C), 129.8 (4C), 129.8 (2C), 128.2, 127.4 (6C), 127.2 (br, 2C), 122.4 (2C), 61.2 (EtOAc), 60.2, 59.2 (br, 3C), 29.3 (2C), 29.1, 28.0, 22.3, 21.5-21.0 (m, 3C), 19.4-19.0 (m, 4C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2964, 1781, 1723, 1664, 1614, 1588, 1464, 1371, 1347, 1240, 1201, 1046, 754, 739.



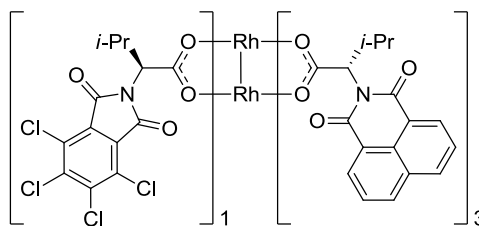
$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{S-NTV})_2$
(*cis* or *trans*)
105

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{S-NTV})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (105): green solid. 6% isolated yield. mp 162 °C (decomposition). $R_f = 0.28$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +158.4$ (c 0.050, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.53 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, ArH), 8.15 (d, $J = 7.3$ Hz, 4H, ArH), 7.85-7.69 (m, 4H, ArH), 5.45 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.83 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.19-4.04 (m, EtOAc), 2.88-2.67 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.05 (s, EtOAc), 1.38-1.09 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 0.99-0.69 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz, *as the THF adduct*): δ 188.8 (2C), 186.2 (2C), 163.8 (4C), 162.9 (2C), 161.6 (2C), 139.9 (4C), 133.9 (4C), 131.6 (6C), 129.8 (4C), 128.2 (2C), 127.5 (4C), 127.2 (4C), 122.5 (4C), 68.7 (THF), 60.1, 60.0, 59.2 (2C), 29.4 (2C), 27.9, 27.9, 22.3 (2C), 21.4 (2C), 19.2 (2C), 19.2 (2C). IR (neat) 2925, 1781, 1724, 1704, 1664, 1613, 1589, 1464, 1373, 1347, 1240, 1201, 754, 741.



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{S-NTV})_2$
(*cis* or *trans*)
106

Rh₂(S-TCPTV)₂(S-NTV)₂•(EtOAc)_x (106): green solid. 23% isolated yield. mp >225 °C. R_f = 0.17 (25:75 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = +79.5 (c 0.117, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.68-8.22 (m (br), 4H, ArH), 8.06-7.80 (m (br), 4H, ArH), 7.79-7.38 (m (br), 4H, ArH), 5.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, α-CH), 4.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, α-CH), 4.21-4.07 (m, EtOAc), 2.93-2.78 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 2.78-2.62 (m, 2H, CH(CH₃)₂), 2.09 (s, EtOAc), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, EtOAc), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 0.95-0.76 (m, 12H, CH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 189.1 (2C), 186.4 (2C), 173.2 (EtOAc), 163.7 (4C), 162.8 (4C), 139.8 (4C), 133.7 (4C), 131.5 (4C), 131.2 (2C), 129.6 (4C), 128.0 (2C), 127.4 (4C), 127.1 (4C), 122.2 (4C), 61.1 (EtOAc), 60.2 (2C), 59.3 (2C), 29.2 (2C), 28.1 (2C), 22.5 (2C), 21.5-20.7 (m, 2C), 19.7-18.8 (m, 4C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2966, 1725, 1703, 1664, 1613, 1589, 1465, 1403, 1374, 1348, 1240, 1201, 1047, 754, 740.

Rh₂(S-TCPTV)(S-NTV)₃

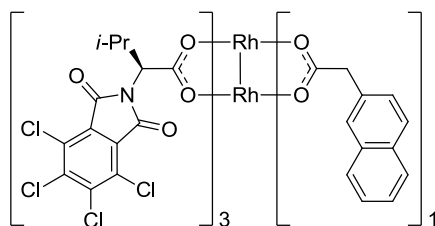
107

Rh₂(S-TCPTV)(S-NTV)₃•(EtOAc)_x (107): green solid. 22% isolated yield. mp >225 °C. R_f = 0.06 (25:75 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = +119.3 (c 0.083, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.97-8.07 (m (br), 6H, ArH), 8.04-7.77 (m (br), 6H, ArH), 7.77-7.28 (m (br), 6H, ArH), 5.66-5.44 (m, 3H, α-CH), 4.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, α-CH), 4.19-4.04 (m, EtOAc), 2.98-2.72 (m, 4H, CH(CH₃)₂), 2.05 (s, EtOAc), 1.48 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, CH(CH₃)₂), 1.22 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, EtOAc), 0.97-0.74 (m, 12H, CH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 188.9, 188.8 (2C), 186.1, 172.8 (EtOAc), 163.7 (br, 6C), 162.9 (2C), 139.7 (2C), 133.7 (4C), 133.6 (2C), 131.9-130.9 (br, 9C), 129.6 (2C), 127.9 (3C), 127.4 (2C), 127.0 (br, 6C), 122.2 (6C), 60.9 (EtOAc), 60.2 (3C), 59.3, 29.3, 28.2, 28.0 (2C), 22.7, 22.4 (2C), 21.4, 21.1 (EtOAc), 19.6-

19.0 (m (br), 4C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2979, 1737, 1723, 1698, 1660, 1610, 1587, 1465, 1436, 1372, 1346, 1236, 1103, 1044, 845, 781, 754, 739.

Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{2-NapAA})_{4-n}$ (108-110)

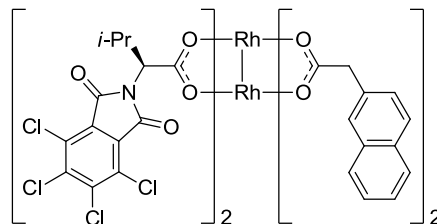
The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using *S*-TCPTV as ligand **A** and 2-Naphthylacetic acid (2-NapAA) as ligand **B**, eluting with 250 mL 50% EtOAc in THF for the aluminum oxide plug and a 10% to 25% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (**108** was characterized as the EtOAc adduct, **109** and **110** were characterized as the THF adducts)



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_3(\text{2-NapAA})$

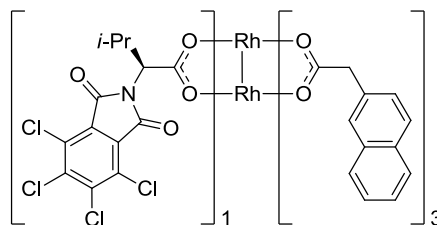
108

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_3(\text{2-NapAA}) \cdot (\text{EtOAc})_x$ (**108**): **green solid**. 15% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.38$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +84.3$ (c 0.058, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.83-7.47 (m, 4H, ArH), 7.47-7.24 (m, 3H, ArH), 4.67-4.42 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}$), 4.22-4.08 (m, EtOAc), 3.94-3.72 (m, 2H, $\alpha\text{-CH}_2$), 2.67-2.41 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.06 (s, EtOAc), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.07-0.61 (m, 18H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 192.6, 187.2 (2C), 187.0, 172.2 (EtOAc), 162.8 (6C), 140.2 (4C), 140.1 (2C), 133.4, 132.7, 132.3, 129.8 (6C), 128.1-127.4 (m, 5C), 127.4 (4C), 127.3 (2C), 126.0, 125.7, 60.8 (EtOAc), 59.5 (3C), 43.8, 30.1-28.1 (m (br), 3C), 21.2 (EtOAc), 21.2-20.7 (m, 3C), 19.5-19.1 (m, 3C), 14.3 (EtOAc). IR (neat) 2965, 1773, 1721, 1687, 1609, 1464, 1385, 1371, 1347, 1242, 1200, 1046, 738.



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(2\text{-NapAA})_2$
cis/trans mixture
109

***cis/trans*- $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(2\text{-NapAA})_2 \cdot (\text{THF})_x$ (109): green solid. 26% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.30$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +70.4$ (*c* 0.050, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.87-6.85 (m (br), 14H, ArH), 4.61-4.17 (m, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.14-3.84 (m, THF), 3.84-3.45 (m, 4H, $\alpha\text{-CH}_2$), 2.40-2.11 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.12-1.72 (m, THF), 1.07-0.11 (m (br), 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 192.2 (br, 2C), 186.9 (br, 2C), 162.8 (br, 4C), 139.5 (4C), 133.6-131.5 (m, 6C), 129.8-128.6 (m, 4C), 128.2-125.2 (m, 18C), 69.3 (THF), 61.1-58.0 (m (br), 2C), 43.7 (br, 2C), 29.8-27.2 (m, 2C), 25.6 (THF), 21.0-19.0 (m, 4C). IR (neat) 2984, 1741, 1723, 1597, 1372, 1244, 1202, 1047, 766, 739.**



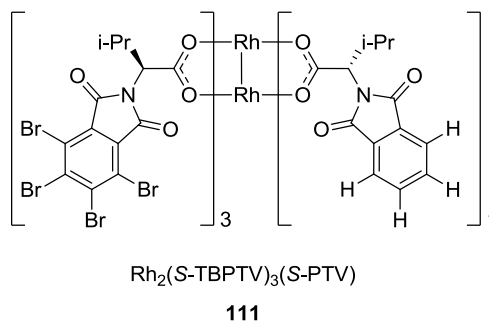
$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})(2\text{-NapAA})_3$
110

$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})(2\text{-NapAA})_3 \cdot (\text{THF})_x$ (110): green solid. 18% isolated yield. mp 121 °C (decomposition). $R_f = 0.13$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +28.5$ (*c* 0.058, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.72-7.42 (m, 10H, ArH), 7.42-7.28 (m, 7H, ArH), 7.25-7.08 (m, 3H, ArH), 6.89-6.73 (m, 1H, ArH), 4.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\alpha\text{-CH}$), 4.05-3.86 (m, THF), 3.83-3.42 (m, 6H, $\alpha\text{-CH}_2$), 2.33-2.19 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.90-1.74 (m, THF), 0.61-0.33 (m (br), 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 192.3-191.4 (m (br), 3C), 186.2, 162.6 (2C), 139.4 (2C), 133.4, 133.3 (3C), 132.9, 132.1, 132.1 (3C), 129.0

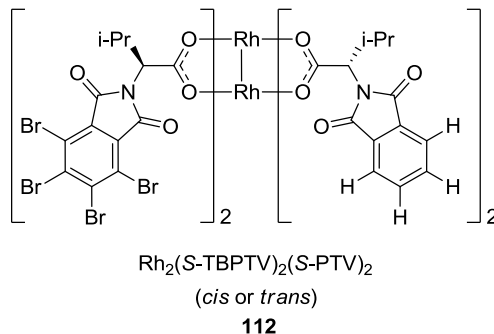
(2C), 127.8-127.1 (m, 15C), 126.8 (2C), 125.9 (2C), 125.8, 125.5 (2C), 125.4, 69.3 (THF), 59.4, 43.9 (2C), 43.6, 28.6, 25.6 (THF), 20.3, 19.5. IR (neat) 2984, 1741, 1724, 1590, 1395, 1373, 1245, 1048, 739.

Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-TBPTV})_n(\text{S-PTV})_{4-n}$ (111-114)

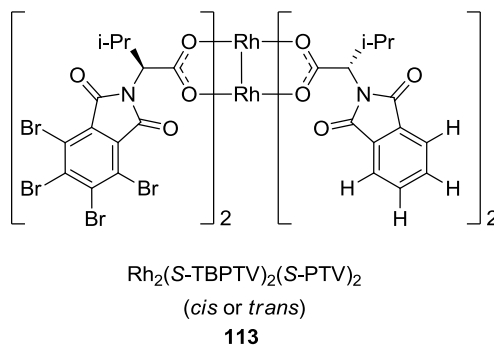
The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-TBPTV as ligand **A** and S-PTV as ligand **B**, eluting with 150 mL EtOAc for the aluminum oxide plug and a 12% to 45% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the EtOAc adducts)



$\text{Rh}_2(\text{S-TBPTV})_3(\text{S-PTV})\cdot(\text{EtOAc})_x$ (111): green solid. 21% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.33$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +211.2$ (c 0.067, CHCl_3). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.86-7.78 (m, 2H, ArH), 7.74-7.64 (m, 2H, ArH), 4.91-4.70 (m, 4H, $\alpha\text{-CH}$), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.71-2.51 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.08 (s, EtOAc), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.18-1.04 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.91-0.75 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 188.0, 186.9 (2C), 186.8, 172.8 (EtOAc), 167.7 (2C), 163.2 (4C), 163.1 (2C), 137.5 (6C), 134.1 (2C), 131.8 (2C), 130.5 (4C), 130.4 (2C), 123.5 (2C), 121.5 (6C), 61.0 (EtOAc), 59.4 (3C), 58.7, 29.3 (2C), 29.2 (2C), 21.5-20.8 (m, 4C), 21.3 (EtOAc), 19.2 (4C), 14.3 (EtOAc). IR (neat) 2980, 1774, 1737, 1716, 1614, 1465, 1374, 1337, 1238, 1162, 1095, 1044, 929, 848, 801, 752, 721, 670.

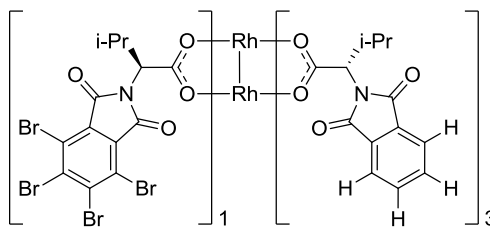


$\text{Rh}_2(\text{S-TBPTV})_2(\text{S-PTV})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (112): green solid. 9% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.23$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +57.9$ (c 0.142, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.85-7.77 (m, 4H, ArH), 7.72-7.64 (m, 4H, ArH), 4.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.69 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.75-2.52 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.07 (s, EtOAc), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.17-1.01 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.89-0.76 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 188.1 (2C), 187.1 (2C), 172.8 (EtOAc), 167.7 (4C), 163.2 (4C), 137.5 (4C), 134.1 (4C), 131.9 (4C), 130.5 (4C), 123.6 (4C), 121.5 (4C), 61.0 (EtOAc), 59.6 (2C), 58.8 (2C), 29.3 (2C), 29.1 (2C), 21.2 (4C), 19.3 (2C), 19.2 (2C), 14.3 (EtOAc). IR (neat) 2964, 1774, 1713, 1687, 1611, 1467, 1378, 1355, 1337, 1266, 1243, 1163, 1086, 1046, 738, 721.



$\text{Rh}_2(\text{S-TBPTV})_2(\text{S-PTV})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (113): green solid. 21% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.17$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +65.8$ (c 0.125, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.82-7.74 (m, 4H, ArH), 7.71-7.61 (m, 4H, ArH), 4.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.72 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.71-2.55 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.06 (s, EtOAc), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.14-1.01 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 188.0 (2C), 186.9 (2C),

173.5 (EtOAc), 167.7 (4C), 163.1 (4C), 137.5 (4C), 134.0 (4C), 131.9 (4C), 130.5 (4C), 123.5 (4C), 121.5 (4C), 61.2 (EtOAc), 59.6 (2C), 58.7 (2C), 29.1 (2C), 29.0 (2C), 21.2 (2C), 21.1 (2C), 19.3 (2C), 19.3 (2C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2962, 1774, 1713, 1686, 1612, 1467, 1379, 1355, 1337, 1267, 1244, 1163, 1086, 1046, 740, 721.



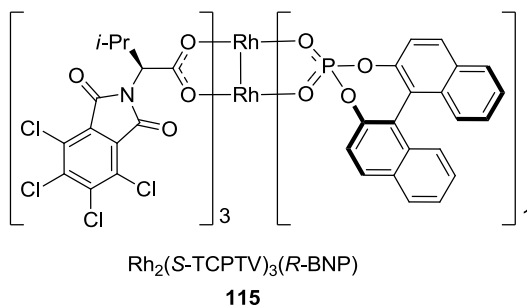
$\text{Rh}_2(\text{S-TBPTV})(\text{S-PTV})_3$

114

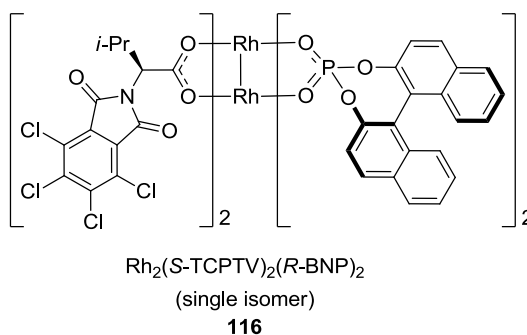
$\text{Rh}_2(\text{S-TBPTV})(\text{S-PTV})_3 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (114): green solid. 20% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.06$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +33.0$ (c 0.108, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.83-7.70 (m, 6H, ArH), 7.70-7.59 (m, 6H, ArH), 4.79-4.64 (m, 4H, $\alpha\text{-CH}$), 4.15 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.75-2.54 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.05 (s, EtOAc), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.14-0.98 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.87-0.72 (m, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 188.1, 188.0 (2C), 187.0, 173.4 (EtOAc), 167.7 (6C), 163.1 (2C), 137.4 (2C), 134.0 (4C), 133.9 (2C), 131.9 (6C), 130.6 (2C), 123.5 (6C), 121.5 (2C), 61.1 (EtOAc), 59.8, 58.9 (3C), 29.3-28.7 (m, 4C), 21.4-20.9 (m, 4C), 19.3 (4C), 14.2 (EtOAc). IR (neat) 2982, 1770, 1741, 1716, 1613, 1468, 1384, 1357, 1338, 1245, 1172, 1048, 738, 721.

Characterization Data for $\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_n(\text{R-BNP})_{4-n}$ (115-117)

The general procedure for the synthesis of chiral heteroleptic Rh(II) catalysts described in the experimental section was followed, using S-TCPTV as ligand A and R-BNP as ligand B, eluting with 150 mL EtOAc + 150 mL THF (successively) for the aluminum oxide plug and a 13% to 50% EtOAc in hexane elution gradient in the flash chromatography. (characterized as the EtOAc adducts)

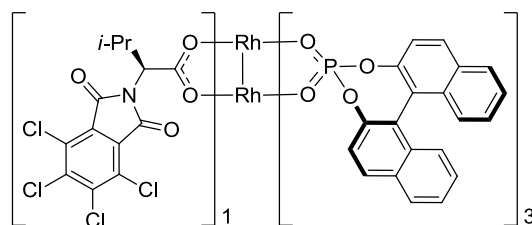


$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_3(\text{R-BNP}) \cdot (\text{EtOAc})_x$ (115): green solid. 14% isolated yield. mp >225 °C. $R_f = 0.33$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = +21.1$ (c 0.083, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.91 (t, $J = 8.4$ Hz, 4H, ArH), 7.55 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, ArH), 7.37-7.30 (m, 2H, ArH), 7.30-7.21 (m, 2H, ArH), 4.67-4.53 (m, 3H, $\alpha\text{-CH}$), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.86-2.54 (m, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.10 (s, EtOAc), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.10-0.98 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.88-0.74 (m, 9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 188.4 (2C), 187.7, 172.8 (EtOAc), 162.8 (6C), 147.6, 147.5, 140.2 (2C), 140.1 (4C), 132.4 (2C), 131.7 (2C), 130.7 (2C), 129.9 (2C), 129.8 (4C), 128.4 (2C), 127.5 (4C), 127.4 (2C), 127.2 (2C), 126.5 (2C), 125.5 (2C), 121.7, 121.6, 121.1 (2C), 61.0 (EtOAc), 60.3 (2C), 59.3, 28.9 (2C), 28.7, 21.4-20.7 (m, 3C), 20.1-19.0 (m, 3C), 14.3 (EtOAc). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 162 MHz): δ 18.3. IR (neat) 2979, 1773, 1721, 1683, 1596, 1465, 1371, 1345, 1328, 1239, 1201, 1079, 1045, 965, 820, 752, 737, 658.



$\text{Rh}_2(\text{S-TCPTV})_2(\text{R-BNP})_2 \cdot (\text{EtOAc})_x$ (116): green solid. 33% isolated yield. mp 198 °C (decomposition). $R_f = 0.16$ (25:75 EtOAc:Hexane). $[\alpha]_D^{20} = -56.3$ (c 0.075, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.08-7.15 (m, 24H, ArH), 4.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\alpha\text{-CH}$), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 2.92-2.72 (m, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.13 (s, EtOAc), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, EtOAc), 1.16-0.99 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92-0.77 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR

(CDCl₃, 100 MHz): δ 188.7 (2C), 173.5 (EtOAc), 162.8 (4C), 147.8 (2C), 147.7 (2C), 140.1 (4C), 132.5 (2C), 132.3 (2C), 131.8 (2C), 131.7 (2C), 130.9 (2C), 130.7 (2C), 129.8 (4C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.5 (4C), 127.3 (2C), 127.2 (2C), 126.4 (2C), 126.4 (2C), 125.5 (2C), 125.3 (2C), 121.9-120.9 (m, 8C), 61.1 (EtOAc), 60.0 (2C), 28.7 (2C), 21.2 (EtOAc), 20.8 (2C), 20.0 (2C), 14.2 (EtOAc). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 18.8 (2P). IR (neat) 2984, 1741, 1579, 1465, 1373, 1241, 1090, 1063, 739.



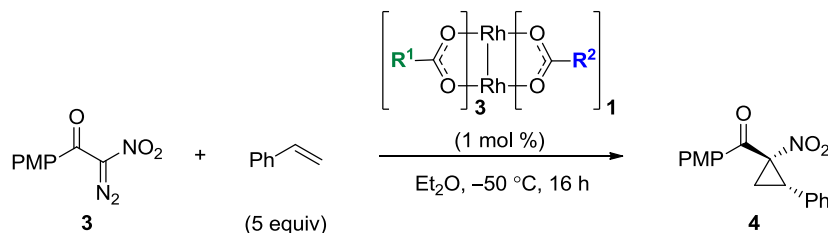
Rh₂(S-TCPTV)(R-BNP)₃

117

Rh₂(S-TCPTV)(R-BNP)₃•(EtOAc)_x (117): green solid. 11% isolated yield. mp 184 °C (decomposition). R_f = 0.04 (25:75 EtOAc:Hexane). [α]_D²⁰ = -3.6 (*c* 0.083, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.10-7.10 (m, 36H, ArH), 4.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, α-CH), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, EtOAc), 3.35-2.88 (m (br), 1H, CH(CH₃)₂), 2.08 (s, EtOAc), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, EtOAc), 1.18 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 190.4, 172.2 (EtOAc), 163.0 (2C), 148.2-147.4 (m, 6C), 140.1 (2C), 132.7-132.1 (m, 6C), 132.1-131.5 (m, 6C), 131.5-130.6 (m, 6C), 129.8 (2C), 128.8-128.2 (m, 6C), 127.7-127.0 (m, 6C), 127.2 (2C), 126.8-126.2 (m, 6C), 125.8-125.2 (m, 6C), 122.0-120.8 (m, 12C), 60.8 (EtOAc), 60.6, 28.9, 21.2 (EtOAc), 20.8, 20.2, 14.3 (EtOAc). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 20.2 (2P), 19.3. IR (neat) 2983, 1737, 1682, 1464, 1372, 1235, 1202, 1059, 1045, 964, 881, 819, 752, 739, 720, 659.

General Procedure for the cyclopropanation using diazonitroketone **3**²⁷

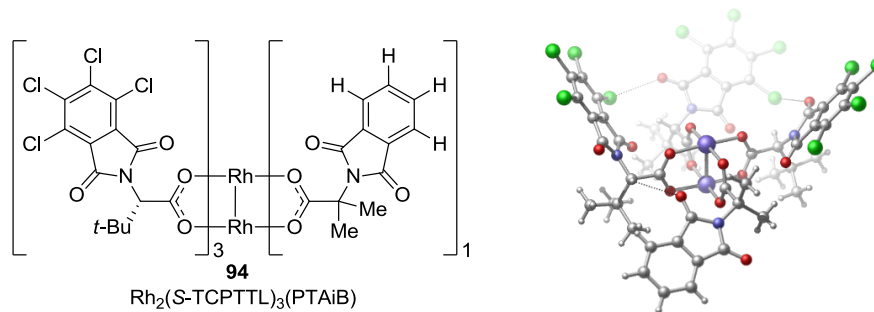
(the racemic product was synthesized according to a literature procedure)⁶



A flame-dried, round-bottomed 5 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with the catalyst $\text{Rh}_2(\mathbf{A})_3(\mathbf{B})$, 0.0020 mmol, 0.01 equiv), followed by 3 mL of dry Et_2O and styrene (115 μL , 1 mmol, 5 equiv) at room temperature (20-23 $^\circ\text{C}$). The resulting green homogenous solution was cooled to $-50\text{ }^\circ\text{C}$ using a cryostat ethanol bath and stirred for 15 minutes at that temperature before 2-diazo-1-[4-(methoxy)phenyl]-2-nitroethanone **3** (44.2 mg, 0.20 mmol, 1 equiv) was added in the solid state under air, the flask was capped back with the rubber septum and the resulting heterogenous green-yellow solution was stirred for a further 16 hours at $-50\text{ }^\circ\text{C}$, keeping an Argon line on the flask to minimize water condensation during the reaction. After 16 hours, the resulting milky heterogenous solution was allowed to slowly warm to room temperature over a period of 2 hours, diluted with 2 mL CH_2Cl_2 , and evaporated to dryness. (The d.r. was determined at this point using ^1H NMR). The resulting residue was purified by silica-gel chromatography using 60% CH_2Cl_2 in hexane as eluent to afford the pure cyclopropane product **4** as a mixture of diastereomers, which was submitted to SFC analysis using a chiral stationary phase for ee determination. The characterization data of **4** can be found in the ‘Experimental section of chapter 2’.

X-Ray Data of Rh₂(S-TCPTTL)₃(PTAiB) (94)

Crystals suitable for X-Ray diffraction analysis were grown by slow evaporation of a solution of **94** in benzene:ethanol (1:10), affording dark green prisms of the (EtOH)(H₂O) adduct.



Crystal data and structure refinement for C₅₆ H₄₈ Cl₁₂ N₄ O₁₈ Rh₂.

Identification code	cha209
Empirical formula	C ₅₆ H ₄₈ Cl ₁₂ N ₄ O ₁₈ Rh ₂
Formula weight	1696.20
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Cubic
Space group	I23
Unit cell dimensions	a = 37.1893(5) Å α = 90° b = 37.1893 Å β = 90° c = 37.1893 Å γ = 90°
Volume	51434.4(12) Å ³
Z	24
Density (calculated)	1.314 g/cm ³
Absorption coefficient	7.032 mm ⁻¹
F(000)	20400
Crystal size	0.08 x 0.08 x 0.06 mm
Theta range for data collection	1.68 to 71.22°
Index ranges	-45 ≤ h ≤ 45, -45 ≤ k ≤ 45, -45 ≤ l ≤ 45
Reflections collected	512341
Independent reflections	16630 [R _{int} = 0.052]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.6558 and 0.5771
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	16630 / 3 / 847
Goodness-of-fit on F ²	1.253
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0399, wR ₂ = 0.1152
R indices (all data)	R ₁ = 0.0407, wR ₂ = 0.1161
Absolute structure parameter	0.007(5)
Largest diff. peak and hole	0.982 and -0.355 e/Å ³

Experimental section of chapter 6

Reagents: All alkenes used in the cyclopropanation reactions were commercially available from Aldrich, except 4-nitrostyrene¹ and the *N*-Ts-indole derivative,³⁶ which were prepared according to standard Wittig methylenation procedures. Diisopropyl cyanomethylphosphonate was prepared according to a literature procedure by Arbuzov reaction of triisopropylphosphite phosphite with chloroacetonitrile.³⁷ Rh₂(OAc)₄ was purchased from Pressure Chemicals and used without further purification. Rh₂(Adc)₄³⁸ and Rh₂(*S*-IBAZ)₄³⁹ were synthesized from Rh₂(OAc)₄ according to literature procedures. 2-chloro-1,3-dimethylimidazolinium chloride is commercially available from Aldrich but can be readily prepared by treatment of 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone with oxalyl chloride.¹⁶

Safety/Storage: Diazo compound **118** was found to be stable for several months when stored neat at -20 °C. This compound should be handled with great care due to its potential explosivity when exposed to heat or shocks.

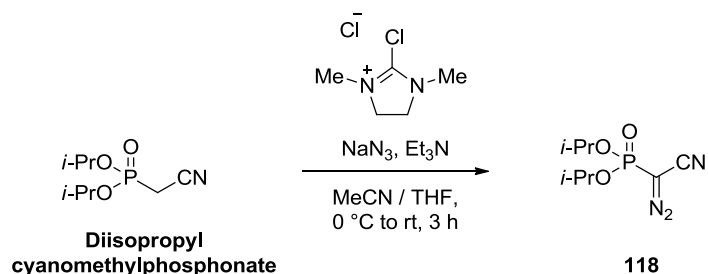
³⁶ Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693.

³⁷ Ohrlein, R.; Baisch, G. US2009/123507 A1, **2009**. (patent)

³⁸ Nelson, T. D.; Song, Z. J.; Thompson, A. S.; Zhao, M.; DeMarco, A.; Reamer, R. A.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1877.

³⁹ Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145.

Synthesis of α -cyano diazophosphonate **118**¹⁹



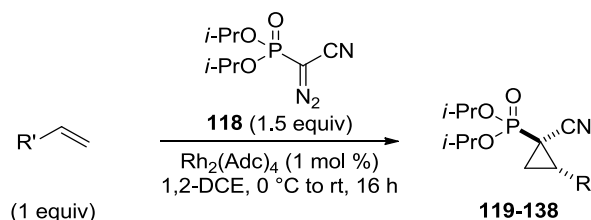
Bis(1-methylethyl) [cyano(diazo)methyl]phosphonate (118): Yellow oil.

A flame-dried, round-bottomed 500 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (5.34 g, 31.6 mmol, 1.2 equiv), dry MeCN (60 mL) was added and the resulting solution was cooled to 0 °C using an ice/water bath, before NaN₃ (2.06 g, 31.6 mmol, 1.2 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes (solution A). A separate round-bottomed 250 mL flask equipped with a football-shaped magnetic stirring bar was charged with diisopropyl cyanomethylphosphonate (5.40 g, 26.3 mmol, 1.0 equiv), THF (120 mL) and freshly distilled Et₃N (7.4 mL, 52.6 mmol, 2 equiv) at room temperature (solution B). Solution B was transferred to the flask containing solution A via cannula affording a greenish heterogeneous mixture, which was stirred at 0 °C until completion of the reaction (follow by TLC, ca. 1.5 hours). The reaction was quenched by slow addition of H₂O (160 mL) at 0 °C, 80 mL CH₂Cl₂ was added, and the mixture was left to stir 5-10 minutes at this temperature. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with 3 x 150 mL CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with 2 x 200 mL H₂O, 2 x 200 mL brine, dried on Na₂SO₄, and concentrated under vacuo to afford the crude α -cyano diazophosphonate **118** as a greenish oil. Purification on silica-gel chromatography using 30-35% EtOAc in hexane afforded the pure diazophosphonate **118**, which was stored in the freezer at -20 °C. 50% isolated yield. $R_f = 0.36$ (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.85-4.65 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 1.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 12H, OCH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 109.0 (d, $J = 10.7$ Hz), 74.1 (d, $J = 6.1$

Hz, 2C), 36.9 (d (br), $J = 231.3$ Hz, C=N₂), 23.8 (dd, $J = 5.0, 19.8$ Hz, 4C). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 6.9. IR (neat) 2988, 2221, 2126, 1276, 992.

Rh(II)-Catalyzed Cyclopropanations using α -cyano diazophosphonate **118**

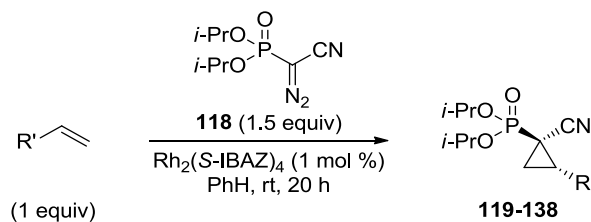
General Procedure for the Rh₂(Adc)₄-Catalyzed Cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** (Conditions A)



(Freshly distilled 1,2-DCE was used for each entry)

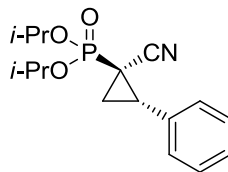
A flame-dried, round-bottomed 5 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with Rh₂(Adc)₄ (1.8 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv), 1,2-DCE (0.5 mL) was added, followed by a solution of the alken(yn)e (0.20 mmol, 1 equiv) in 1,2-DCE (0.5 mL). The syringe was rinsed with 1,2-DCE (0.5 mL) and resulting mixture was cooled to 0 °C using an ice/water bath. A solution of α -cyano diazophosphonate **118** (69.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) in 1,2-DCE (1.0 mL) was added dropwise during 5-10 minutes via syringe at 0 °C, an additional 0.5 mL 1,2-DCE was used to rinse the syringe 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 α -cyano cyclopropylphosphonate product. The diastereomeric ratio (d.r.) was determined using ¹H NMR, and the product was purified by silica-gel chromatography using Et₂O/CH₂Cl₂ as eluent (various ratios from 5% Et₂O/CH₂Cl₂ to 25% Et₂O/CH₂Cl₂, depending on the nature of the alkene), to afford the pure racemic cyclopropan(en)e product (**119-138**) as a mixture of diastereomers, which could typically be separated by silica-gel chromatography using Et₂O/hexane as eluent (various ratios from 70% Et₂O/hexane to 95% Et₂O/hexane).

General Procedure for the $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ -Catalyzed Cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118 (Conditions B)**



(Dry and degassed benzene (PhH) was used for each entry)

A flame-dried, round-bottomed 5 mL flask equipped with a corn-shaped magnetic stirring bar and capped with a rubber septum was charged with $\text{Rh}_2(\text{S-IBAZ})_4$ (1.8 mg, 0.0020 mmol, 0.01 equiv) and flushed with argon for 10 minutes. Benzene (0.5 mL) was added, followed by a solution of the alken(yn)e (0.20 mmol, 1 equiv) in benzene (0.5 mL). The syringe was rinsed with benzene (0.5 mL), and a solution of the α -cyano diazophosphonate **118** (69.4 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv) in benzene (1.0 mL) was added dropwise during 5-10 minutes via syringe at rt, an additional 0.5 mL benzene was used to rinse the syringe and the resulting mixture was left stirring for 20 hours at room temperature. The solution was evaporated to dryness, affording the crude α -cyano cyclopropylphosphonate. The diastereomeric ratio (d.r.) was determined using ^1H NMR, and the product was purified by silica-gel chromatography using $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ as eluent (various ratios from 5% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ to 25% $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, depending on the nature of the alkene), to afford the pure cyclopropan(en)e product (**119-138**) as a mixture of diastereomers, which could typically be separated by silica-gel chromatography using $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane}$ as eluent (various ratios from 70% $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane}$ to 95% $\text{Et}_2\text{O}/\text{hexane}$). 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).

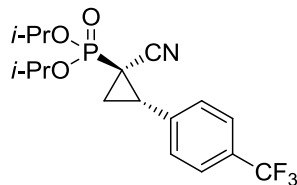


Bis(1-methylethyl) [(1R,2S)-1-cyano-2-phenylcyclopropyl]phosphonate (119): White solid.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 99% isolated yield, 89:11 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 99% isolated yield, 97:3 dr (trans:cis), 99% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OD-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 5.2 min, t_r (minor) 6.6 min). **mp** < 35 °C. **R_f** = 0.37 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **[α]_D²⁰** = +47.0 (*c* 0.83, CHCl₃). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44-7.20 (m, 5H, ArH), 4.89-4.70 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.17-3.01 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.09-1.88 (m, 2H, CH₂ cyclopropane), 1.48-1.33 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 133.4 (d, J = 1.7 Hz), 128.8 (2C), 128.4, 128.1 (2C), 117.0 (d, J = 4.1 Hz), 73.1-72.9 (m, 2C), 30.2 (d, J = 1.7 Hz), 24.2-23.9 (m, 4C), 18.7 (d, J = 3.0 Hz), 15.5 (d, J = 195.0 Hz). **$^{31}P\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 16.2. **IR** (neat) 2237, 1259, 993. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₂₂NO₃P [M+H]⁺: 308.1410, found 308.1407.

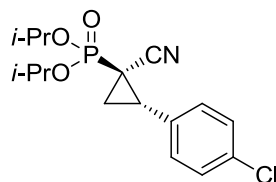


Bis(1-methylethyl) ((1R,2S)-1-cyano-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]cyclopropyl)phosphonate (120): Colorless oil.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 97% isolated yield, 95:5 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 96% isolated yield, 95:5 dr (trans:cis), 99% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 2% *i*-PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 9.3 min, t_r (minor) 13.6 min). $R_f = 0.37$ (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +36.3$ (*c* 0.78, CHCl₃). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH), 7.39 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH) 4.91-4.70 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.20-3.01 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.17-1.88 (m, 2H, CH₂ cyclopropane), 1.53-1.29 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 137.7, 130.6 (q, $J = 32.5$ Hz), 128.6 (2C), 125.9 (q, $J = 3.7$ Hz, 2C), 124.1 (q, $J = 270.6$ Hz), 116.7 (d, $J = 3.8$ Hz), 73.3 (d, $J = 6.7$ Hz, 2C), 29.6, 24.3-23.8 (m, 4C), 18.9 (d, $J = 2.9$ Hz), 15.8 (d, $J = 195.0$ Hz). $^{31}P\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 15.5. $^{19}F\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 282 MHz): δ -62.7. IR (neat) 2989, 2245, 1328, 1261, 1170, 1124, 994. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₁F₃NO₃P [M+H]⁺: 376.1284, found 376.1287.

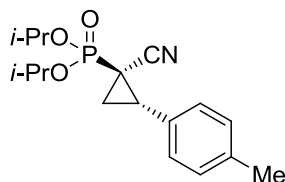


Bis(1-methylethyl) [(1R,2S)-2-(4-chlorophenyl)-1-cyanocyclopropyl]phosphonate (121): White solid.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 99% isolated yield, 90:10 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 96% isolated yield, 97:3 dr (trans:cis), 99% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 7.4 min, t_r (minor) 9.2 min). **mp** < 35 °C. **R_f** = 0.37 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **[α]_D²⁰** = +46.7 (*c* 0.89, CHCl₃). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H, ArH), 4.88-4.70 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.12-2.96 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.09-1.96 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.96-1.85 (m, 1H, CH₂ cyclopropane) 1.47-1.33 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 134.4, 132.1 (d, J = 1.8 Hz), 129.5 (2C), 129.1 (2C), 116.9 (d, J = 4.1 Hz), 73.2 (d, J = 6.7 Hz, 2C), 29.5 (d, J = 1.7 Hz), 24.3-23.8 (m, 4C), 18.8 (d, J = 3.0 Hz), 15.6 (d, J = 195.0 Hz). **$^{31}P\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 15.8. **IR** (neat) 2987, 2236, 1501, 1261, 994. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₂₁ClNO₃P [M+H]⁺: 342.1020, found 342.1021.

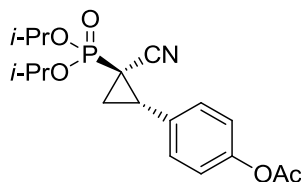


Bis(1-methylethyl) [(1R,2S)-1-cyano-2-(4-methylphenyl)cyclopropyl]phosphonate (122): Colorless oil.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 98% isolated yield, 83:17 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 97% isolated yield, 97:3 dr (trans:cis), 98% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 6.6 min, t_r (minor) 8.8 min). $R_f = 0.37$ (5:95 $Et_2O:CH_2Cl_2$). $[\alpha]_D^{20} = +48.4$ (c 0.86, $CHCl_3$). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.23-7.08 (m, 4H, ArH), 4.89-4.70 (m, 2H, $OCH(CH_3)_2$), 3.14-2.98 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.34 (s, 3H, $ArCH_3$), 2.07-1.85 (m, 2H, CH_2 cyclopropane), 1.51-1.29 (m, 12H, $OCH(CH_3)_2$). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 138.2, 130.4, 129.6 (2C), 128.0 (2C), 117.2 (d, $J = 4.5$ Hz), 73.1-72.8 (m, 2C), 30.1, 24.3-23.9 (m, 4C), 21.3, 18.7 (d, $J = 2.9$ Hz), 15.5 (d, $J = 194.8$ Hz). $^{31}P\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 162 MHz): δ 16.3. IR (neat) 2988, 2241, 1260, 991. HRMS (ES, Pos) Calcd for $C_{17}H_{24}NO_3P$ $[M+H]^+$: 322.1567, found 322.1564.

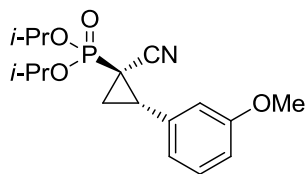


4-[(1S,2R)-2-[(1-methylethyl)oxy]phosphoryl]-2-cyanocyclopropyl]phenyl acetate (123): Colorless oil.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 92% isolated yield, 87:13 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 90% isolated yield, 97:3 dr (trans:cis), 98% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 2% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (minor) 3.5 min, t_r (major) 4.6 min). $R_f = 0.19$ (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +41.9$ (*c* 0.62, CHCl₃). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 4.87-4.71 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.12-3.00 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.29 (s, 3H, CH₃CO₂Ar), 2.08-1.97 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.94-1.84 (m, 1H, CH₂ cyclopropane) 1.47-1.32 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 169.3, 150.7, 131.1 (d, $J = 1.8$ Hz), 129.2 (2C), 122.1 (2C), 117.0 (d, $J = 4.0$ Hz), 73.2-73.0 (m, 2C), 29.6 (d, $J = 1.7$ Hz), 24.3-23.8 (m, 4C), 21.2, 19.1 (d, $J = 3.1$ Hz), 15.5 (d, $J = 195.0$ Hz). $^{31}P\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 16.3. IR (neat) 2988, 1769, 1516, 1378, 1259, 1205, 992. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₂₄NO₅P [M+H]⁺: 366.1465, found 366.1464.

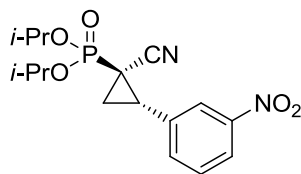


Bis(1-methylethyl) ((1R,2S)-1-cyano-2-[3-(methoxy)phenyl]cyclopropyl)phosphonate (124): White solid.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 98% isolated yield, 87:13 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 94% isolated yield, 97:3 dr (trans:cis), 98% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 6.2 min, t_r (minor) 7.9 min). **mp** 44-45 °C. **R_f** = 0.30 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **[α]_D²⁰** = +41.1 (*c* 0.83, CHCl₃). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.28 (t, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 6.90-6.76 (m, 3H, ArH), 4.88-4.70 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.12-2.99 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.08-1.88 (m, 2H, CH₂ cyclopropane), 1.49-1.32 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 159.8, 135.0 (d, J = 1.7 Hz), 129.9, 120.3, 117.0 (d, J = 4.2 Hz), 114.1, 113.7, 73.1-72.9 (m, 2C), 55.3, 30.2 (d, J = 1.6 Hz), 24.3-23.8 (m, 4C), 18.8 (d, J = 3.0 Hz), 15.4 (d, J = 194.8 Hz). **$^{31}P\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 16.2. **IR** (neat) 2988, 1261, 1053, 1035, 995, 751. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₄NO₄P [M+H]⁺: 338.1516, found 338.1515.



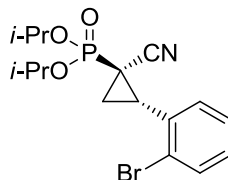
Bis(1-methylethyl) [(1R,2S)-1-cyano-2-(3-nitrophenyl)cyclopropyl]phosphonate (125):

Colorless oil.

Conditions A: *The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate 118 was followed. 99% isolated yield, 94:6 dr (trans:cis).*

Conditions B: *The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate 118 was followed. 96% isolated yield, 97:3 dr (trans:cis), 98% ee (trans).*

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 8.1 min, t_r (minor) 12.8 min). $R_f = 0.30$ (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +40.6$ (*c* 0.65, CHCl₃). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.25-8.09 (m, 2H, ArH), 7.66-7.51 (m, 2H, ArH), 4.89-4.72 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.24-3.07 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.17-1.95 (m, 2H, CH₂ cyclopropane), 1.52-1.30 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 148.5, 135.9 (d, $J = 1.8$ Hz), 134.1, 130.0, 123.4 (2C), 116.5 (d, $J = 3.8$ Hz), 73.5-73.2 (m, 2C), 29.3 (d, $J = 1.8$ Hz), 24.3-23.7 (m, 4C), 18.7 (d, $J = 3.0$ Hz), 15.9 (d, $J = 195.3$ Hz). $^{31}P\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 15.1. IR (neat) 2988, 1537, 1352, 1262, 1055, 1035, 998, 750. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₂₁N₂O₅P [M+H]⁺: 353.1261, found 353.1261.

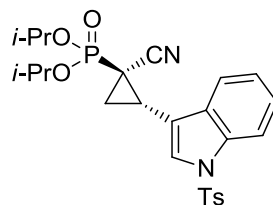


Bis(1-methylethyl) [(1R,2S)-2-(2-bromophenyl)-1-cyanocyclopropyl]phosphonate (126): White solid.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 98% isolated yield, 97:3 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 98% isolated yield, 96:4 dr (trans:cis), 99% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 10.0 min, t_r (minor) 11.8 min). **mp** < 35 °C. **R_f** = 0.41 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **[α]_D²⁰** = -47.4 (*c* 1.08, CHCl₃). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.24-7.09 (m, 2H, ArH), 4.94-4.71 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.35-3.21 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.09-1.91 (m, 2H, CH₂ cyclopropane), 1.50-1.32 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 133.3 (d, J = 1.7 Hz), 133.3, 129.9, 128.7, 127.6, 126.5, 116.9 (d, J = 4.1 Hz), 73.2 (d, J = 6.9 Hz), 72.9 (d, J = 6.6 Hz), 30.8 (d, J = 1.7 Hz), 24.3-23.8 (m, 4C), 18.7 (d, J = 3.1 Hz), 15.5 (d, J = 196.5 Hz). **$^{31}P\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 15.5. **IR** (neat) 2988, 2246, 1264, 1034, 994, 751. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₂₁BrNO₃P [M+H]⁺: 386.0515, found 386.0517.

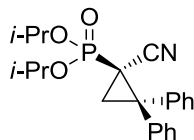


Bis(1-methylethyl) [(1R,2S)-1-cyano-2-{1-[(4-methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}cyclopropyl]phosphonate (118): Colorless oil.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 96% isolated yield, 65:35 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 93% isolated yield, 95:5 dr (trans:cis), 92% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 4.7 min, t_r (minor) 5.5 min). $R_f = 0.36$ (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +6.6$ (*c* 1.07, CHCl₃). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 7.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.51 (s, 1H, ArH), 7.37-7.22 (m, 2H, ArH), 7.18 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, ArH), 4.91-4.73 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.10-2.96 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.28 (s, 3H, ArCH₃), 2.16-2.04 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.96-1.82 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.50-1.33 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 145.2, 135.2, 134.9, 130.5, 130.0 (2C), 126.9 (2C), 125.4, 124.4, 123.6, 119.3, 117.0 (d, $J = 4.3$ Hz), 116.6 (d, $J = 1.9$ Hz), 113.9, 73.2 (d, $J = 7.0$ Hz), 73.1 (d, $J = 7.0$ Hz), 24.4-23.7 (m, 4C), 21.6, 21.3 (d, $J = 1.4$ Hz), 18.9 (d, $J = 2.5$ Hz), 15.2 (d, $J = 196.0$ Hz). $^{31}P\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 16.0. IR (neat) 2988, 1375, 1264, 1178, 1137, 1097, 1035, 995, 767, 750. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₅H₂₉N₂O₅PS [M+H]⁺: 501.1608, found 501.1615.

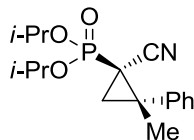


Bis(1-methylethyl) [(1R)-1-cyano-2,2-diphenylcyclopropyl]phosphonate (128): White solid.

Conditions A: *The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate 118 was followed. 99% isolated yield.*

Conditions B: *The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate 118 was modified, using 3 equiv α -cyano diazophosphonate and 2 mol% $Rh_2(S-IBAZ)_4$. 25% isolated yield, 88% ee.*

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 2% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 6.4 min, t_r (minor) 7.5 min). **mp** 133-134 °C. **R_f** = 0.36 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **[α]_D²⁰** = -52.8 (*c* 0.58, CHCl₃). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.65-7.44 (m, 4H, ArH), 7.41-7.11 (m, 6H, ArH), 4.74-4.61 (m, 1H, OCH(CH₃)₂), 4.61-4.46 (m, 1H, OCH(CH₃)₂), 2.64-2.48 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.35-2.20 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.45-1.08 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.6, 138.6 (d, J = 3.9 Hz), 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.4 (2C), 128.2, 127.9, 118.2 (d, J = 4.3 Hz), 72.8 (d, J = 7.2 Hz), 72.5 (d, J = 6.2 Hz), 45.5 (d, J = 2.4 Hz), 25.3 (d, J = 3.0 Hz), 24.3-23.8 (m, 3C), 23.6 (d, J = 5.2 Hz), 19.8 (d, J = 196.1 Hz). **³¹P{¹H} NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 14.5. **IR** (neat) 2987, 1262, 1035, 991, 750. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₂₂H₂₆NO₃P [M+H]⁺: 384.1723, found 384.1724.



Bis(1-methylethyl) [(1R,2S)-1-cyano-2-methyl-2-phenylcyclopropyl]phosphonate (129): White solid.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 98% isolated yield, 62:38 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 96% isolated yield, 40:60 dr (trans:cis), 95% ee (trans).

trans diastereoisomer:

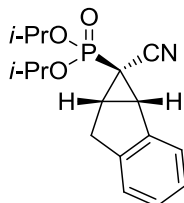
Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 3.3 min, t_r (minor) 6.0 min). **mp** 70-71 °C. **R_f** = 0.39 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **[α]_D²⁰** = -68.0 (*c* 0.45, CHCl₃). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43-7.24 (m, 5H, ArH), 4.91-4.73 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 2.12-2.03 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.03-1.92 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.78 (s, 3H, CH₃), 1.51-1.34 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 75 MHz): δ 141.1, 129.0 (2C), 128.2 (2C), 128.2, 118.4 (d, J = 4.2 Hz), 72.8 (d, J = 6.3 Hz), 72.5 (d, J = 7.3 Hz), 37.7 (d, J = 2.1 Hz), 26.2 (d, J = 2.5 Hz), 24.3 (d, J = 5.2 Hz), 24.1-23.9 (m, 2C), 23.9 (d, J = 4.4 Hz), 22.4 (d, J = 3.1 Hz), 18.6 (d, J = 195.0 Hz). **$^{31}P\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 16.5. **IR** (neat) 2988, 1261, 1056, 1035, 1007, 751. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₄NO₃P [M+H]⁺: 322.1567, found 322.1566.

cis diastereoisomer:

bis(1-methylethyl) [(1R,2R)-1-cyano-2-methyl-2-phenylcyclopropyl]phosphonate (129b): White solid.

mp < 35 °C. **R_f** = 0.30 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.41-7.20 (m, 5H, ArH), 4.57-4.40 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 2.32 (dd, J = 4.7, 16.1 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.73 (s, 3H, CH₃), 1.66 (dd, J = 4.7, 8.0 Hz, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.32-

1.13 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 138.7 (d, *J* = 4.3 Hz), 129.1 (2C), 128.2 (2C), 127.8, 118.8 (d, *J* = 4.4 Hz), 72.3 (d, *J* = 7.1 Hz), 72.2 (d, *J* = 6.1 Hz), 36.2 (d, *J* = 2.6 Hz), 27.0, 26.1 (d, *J* = 2.8 Hz), 24.1-23.5 (m, 4C), 19.0 (d, *J* = 197.7 Hz). ³¹P{¹H} NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 15.0. IR (neat) 2987, 2234, 1260, 1035, 991, 767, 750. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₄NO₃P [M+H]⁺: 322.1567, found 322.1566.

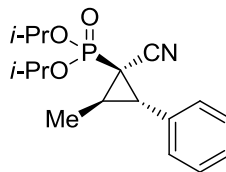


Bis(1-methylethyl) [(1R,1aS,6aS)-1-cyano-1,1a,6,6a-tetrahydrocyclopropa[a]inden-1-yl]phosphonate (130): Colorless oil.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 93% isolated yield, 97:3 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 65% isolated yield, 57:43 dr (trans:cis), 91% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (minor) 8.1 min, t_r (major) 10.1 min). $R_f = 0.37$ (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = +105.7$ (*c* 1.17, CHCl₃). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44-7.37 (m, 1H, ArH), 7.30-7.18 (m, 3H, ArH), 4.88-4.72 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.51-3.37 (m, 2H, ArCH₂), 3.21 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H, CH cyclopropane), 2.88-2.77 (m, 1H, CH cyclopropane), 1.47-1.34 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 142.1, 138.1 (d, $J = 2.8$ Hz), 128.5, 127.3, 125.2, 125.2, 115.1 (d, $J = 4.4$ Hz), 73.0 (d, $J = 6.5$ Hz), 72.9 (d, $J = 6.7$ Hz), 37.9 (d, $J = 1.6$ Hz), 33.6 (d, $J = 3.0$ Hz), 29.5 (d, $J = 1.8$ Hz), 24.3-23.6 (m, 4C), 20.6 (d, $J = 189.7$ Hz). $^{31}P\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 14.9. IR (neat) 2988, 2236, 1262, 1065, 1035, 992, 766. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₂NO₃P [M+H]⁺: 320.1410, found 320.1410.

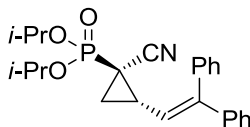


Bis(1-methylethyl) [(1R,2R,3S)-1-cyano-2-methyl-3-phenylcyclopropyl]phosphonate (131): White solid.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was modified, using 3 equiv α -cyano diazophosphonate and 2 mol% $Rh_2(Adc)_4$ (reaction time: 60h). 82% isolated yield, >95:5 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 4% NMR yield, >90:10 dr (trans:cis), (ee not determined).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture. **mp** < 35 °C. **R_f** = 0.49 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.43-7.15 (m, 5H, ArH), 4.89-4.67 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.12-2.96 (m, 1H, CHPh cyclopropane), 2.36-2.21 (m, 1H, CHCH₃ cyclopropane), 1.58 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CHCH₃), 1.50-1.27 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 134.0 (d, J = 1.2 Hz), 128.8 (2C), 128.2, 127.9 (2C), 117.7 (d, J = 4.2 Hz), 72.7 (d, J = 6.2 Hz), 72.4 (d, J = 7.1 Hz), 37.8, 28.8 (d, J = 3.2 Hz), 24.2-23.8 (m, 4C), 20.8 (d, J = 193.3 Hz), 13.0 (d, J = 4.2 Hz). **$^{31}P\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 15.2. **IR** (neat) 2988, 2236, 1260, 992. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₄NO₃P [M+H]⁺: 322.1567, found 322.1569.

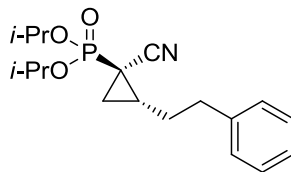


Bis(1-methylethyl) [(1R,2S)-1-cyano-2-(2,2-diphenylethenyl)cyclopropyl]phosphonate (132): White solid.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 96% isolated yield, 69:31 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 87% isolated yield, 91:9 dr (trans:cis), 96% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 10.4 min, t_r (minor) 12.2 min). **mp** < 35 °C. **R_f** = 0.46 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **[α]_D²⁰** = -47.2 (*c* 0.92, CHCl₃). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.44-7.17 (m, 10H, ArH), 5.74 (d, J = 9.7 Hz, 1H, -CH=CPh₂), 4.78-4.63 (m, 1H, OCH(CH₃)₂), 4.61-4.47 (m, 1H, OCH(CH₃)₂), 2.71-2.55 (m, 1H, CH cyclopropane), 1.94-1.80 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.62-1.52 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.47-1.16 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 147.9, 141.5, 138.9, 130.0 (2C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.1, 128.0, 127.7 (2C), 123.3, 117.7 (d, J = 4.1 Hz), 72.9 (d, J = 6.5 Hz), 72.8 (d, J = 6.5 Hz), 26.3, 24.2-23.7 (m, 4C), 21.6 (d, J = 3.0 Hz), 14.2 (d, J = 195.2 Hz). **$^{31}P\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 15.7. **IR** (neat) 2988, 2243, 1261, 993, 767, 704. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₂₄H₂₈NO₃P [M+H]⁺: 410.1880, found 410.1883.



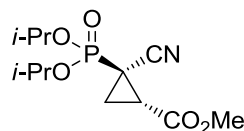
Bis(1-methylethyl) [(1*R*,2*R*)-1-cyano-2-(2-phenylethyl)cyclopropyl]phosphonate (133):

Colorless oil.

Conditions A: *The general procedure for the Rh₂(Adc)₄-catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate 118 was followed. 97% isolated yield, 95:5 dr (trans:cis).*

Conditions B: *The general procedure for the Rh₂(S-IBAZ)₄-catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate 118 was followed. 79% isolated yield, >98:2 dr (trans:cis), 99% ee (trans).*

Diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 215 nm, *t_r* (minor) 4.9 min, *t_r* (major) 6.0 min). *R_f* = 0.36 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). [α]_D²⁰ = -3.3 (*c* 0.66, CHCl₃). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.36-7.14 (m, 5H, ArH), 4.81-4.63 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 2.97-2.82 (m, 1H, ArCH₂CH₂-), 2.82-2.68 (m, 1H, ArCH₂CH₂-), 2.00-1.72 (m, 3H, CH cyclopropane and ArCH₂CH₂-), 1.72-1.59 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.38 (d, *J* = 5.6 Hz, 12H, OCH(CH₃)₂), 1.24-1.11 (m, 1H, CH₂ cyclopropane). **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 140.7, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 126.4, 118.0 (d, *J* = 4.2 Hz), 72.7 (d, *J* = 6.7 Hz, 2C), 34.8, 32.6, 25.5 (d, *J* = 1.9 Hz), 24.3-23.7 (m, 4C), 20.7 (d, *J* = 2.9 Hz), 11.6 (d, *J* = 198.9 Hz). **³¹P{¹H} NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 17.2. **IR** (neat) 2988, 2347, 1263, 990, 751. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₂₆NO₃P [M+H]⁺: 336.1723, found 336.1723.

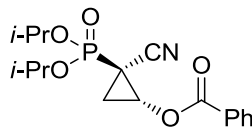


Methyl (1*S*,2*R*)-2-[[bis(1-methylethyl)oxy]phosphoryl]-2-cyanocyclopropanecarboxylate (134): Colorless oil.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was modified, using 3 equiv α -cyano diazophosphonate and 2 mol% $Rh_2(Adc)_4$ (reaction time: 60h). 81% isolated yield, 88:12 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 17% NMR yield, >95:5 dr (trans:cis), (ee not determined).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture. $R_f = 0.27$ (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.83-4.69 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 3.81 (s, 3H, CO₂CH₃), 2.64-2.54 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.03-1.94 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.88-1.78 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.45-1.33 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 167.9 (d, $J = 3.3$ Hz), 115.7 (d, $J = 3.0$ Hz), 73.8-73.6 (m, 2C), 53.1, 25.8 (d, $J = 1.1$ Hz), 24.1-23.7 (m, 4C), 18.4 (d, $J = 3.0$ Hz), 14.2 (d, $J = 192.8$ Hz). $^{31}P\{^1H\}$ NMR (CDCl₃, 162 MHz): δ 13.9. IR (neat) 2989, 1746, 1383, 1266, 1215, 995, 750. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₂H₂₀NO₅P [M+H]⁺: 290.1152, found 290.1151.

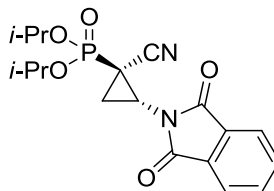


(1R,2S)-2-{{Bis[(1-methylethyl)oxy]phosphoryl}-2-cyanocyclopropyl benzoate (135):
Colorless oil.

Conditions A: *The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 99% isolated yield, 95:5 dr (trans:cis).*

Conditions B: *The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was modified, using 3 equiv α -cyano diazophosphonate and 2 mol% $Rh_2(S-IBAZ)_4$. 97% isolated yield, 97:3 dr (trans:cis), 99% ee (trans).*

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 8% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 230 nm, t_r (major) 3.0 min, t_r (minor) 4.9 min). R_f = 0.36 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20}$ = +6.7 (*c* 0.88, CHCl₃). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.07-8.00 (m, 2H, ArH), 7.58 (t, J = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H, ArH), 5.02-4.89 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 4.84-4.70 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.05-1.88 (m, 2H, CH₂ cyclopropane), 1.50-1.31 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 165.9, 134.0, 130.0 (2C), 128.7 (2C), 128.3, 115.6 (d, J = 2.2 Hz), 73.8 (d, J = 6.2 Hz), 73.2 (d, J = 6.8 Hz), 55.3, 24.4-23.4 (m, 4C), 18.9 (d, J = 3.8 Hz), 13.0 (d, J = 191.7 Hz). **$^{31}P\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 12.9. **IR** (neat) 2988, 2247, 1743, 1264, 1000, 750, 714. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₂NO₅P [M+H]⁺: 352.1308, found 352.1311.

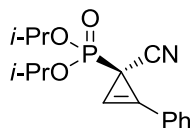


Bis(1-methylethyl) [(1R,2R)-1-cyano-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)cyclopropyl]phosphonate (136): White solid.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. 97% isolated yield, 78:22 dr (trans:cis).

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was modified, using 3 equiv α -cyano diazophosphonate and 2 mol% $Rh_2(S-IBAZ)_4$. 89% isolated yield, 83:17 dr (trans:cis), 93% ee (trans).

Diastereomeric ratio was determined by 1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 bar, 220 nm, t_r (major) 2.2 min, t_r (minor) 2.7 min). **mp** 100-102 °C. **R_f** = 0.27 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **$[\alpha]_D^{20}$** = +27.4 (*c* 0.71, CHCl₃). **1H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.92-7.81 (m, 2H, ArH), 7.80-7.67 (m, 2H, ArH), 5.13-4.99 (m, 1H, OCH(CH₃)₂), 4.85-4.72 (m, 1H, OCH(CH₃)₂), 3.77-3.64 (m, 1H, CH cyclopropane), 2.82-2.67 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 2.19-2.04 (m, 1H, CH₂ cyclopropane), 1.61-1.31 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 167.5 (2C), 138.8 (2C), 131.3 (2C), 123.9 (2C), 116.0 (d, J = 2.8 Hz), 74.1 (d, J = 6.2 Hz), 73.3 (d, J = 6.8 Hz), 33.5, 24.2 (d, J = 2.7 Hz), 24.2-23.8 (m, 3C), 17.3 (d, J = 3.2 Hz), 13.1 (d, J = 193.2 Hz). **$^{31}P\{^1H\}$ NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 13.6. **IR** (neat) 2989, 2244, 1789, 1729, 1392, 1266, 998, 724. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₂₁N₂O₅P [M+H]⁺: 377.1261, found 377.1263.

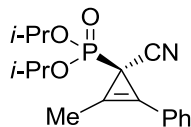


Bis(1-methylethyl) [(1R)-1-cyano-2-phenylcycloprop-2-en-1-yl]phosphonate (137):
Colorless oil.

Conditions A: *The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate 118 was followed. 92% isolated yield.*

Conditions B: *The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate 118 was followed. 85% isolated yield, 98 %ee.*

Enantiomeric excess was determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 2% *i*-PrOH, 2 mL/min, 40 °C, 150 bar, 254 nm, t_r (minor) 5.0 min, t_r (major) 5.9 min). $R_f = 0.20$ (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). $[\alpha]_D^{20} = -55.3$ (*c* 0.68, CHCl₃). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.74-7.65 (m, 2H, ArH), 7.54-7.43 (m, 3H, ArH), 6.94 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, CH cyclopropene), 4.80-4.67 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 1.44-1.27 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 131.6, 130.7 (2C), 129.2 (2C), 122.8 (d, $J = 2.3$ Hz), 119.8 (d, $J = 33.9$ Hz), 111.8 (d, $J = 1.5$ Hz), 93.2, 72.5-72.2 (m, 2C), 24.3-23.8 (m, 4C), 13.2 (d, $J = 228.2$ Hz). **³¹P{¹H} NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 17.0. **IR** (neat) 2988, 1258, 1051, 992, 767, 750. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₂₀NO₃P [M+H]⁺: 306.1254, found 306.1253.



Bis(1-methylethyl) [(1R)-1-cyano-2-methyl-3-phenylcycloprop-2-en-1-yl]phosphonate (118): White solid.

Conditions A: The general procedure for the $Rh_2(Adc)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was modified, using 3 equiv α -cyano diazophosphonate and 2 mol% $Rh_2(Adc)_4$ (reaction time: 60 h). 32% isolated yield.

Conditions B: The general procedure for the $Rh_2(S-IBAZ)_4$ -catalyzed cyclopropanation using α -cyano diazophosphonate **118** was followed. <5% NMR yield, (ee not determined).

mp < 35 °C. **R_f** = 0.27 (5:95 Et₂O:CH₂Cl₂). **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.66-7.54 (m, 2H, ArH), 7.50-7.36 (m, 3H, ArH), 4.79-4.61 (m, 2H, OCH(CH₃)₂), 2.44 (s, 3H, CH₃), 1.44-1.23 (m, 12H, OCH(CH₃)₂). **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 100 MHz): δ 130.3, 129.8 (2C), 129.0 (3C), 123.9 (d, J = 2.8 Hz), 119.8 (d, J = 35.8 Hz), 103.6 (d, J = 31.7 Hz), 72.1-71.8 (m, 2C), 24.4-23.7 (m, 4C), 15.4 (d, J = 227.6 Hz), 9.9 (d, J = 2.1 Hz). **³¹P{¹H} NMR** (CDCl₃, 162 MHz): δ 17.8. **IR** (neat) 2988, 2228, 1254, 987, 765. **HRMS** (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₂NO₃P [M+H]⁺: 320.1410, found 320.1411.