

Faculté des sciences

Exploration et valorisation d'homologation d'oléfines activées

Auteure : Madeline De Roose

Promoteur : Prof. Raphaël Robiette

Lecteur·rices : Dr. Gabriella Barozzino Consiglio

Prof. Olivier Riant

Prof. Benjamin Elias

Année académique 2021-2022

Master en sciences chimiques à finalité spécialisée : chimie de l'industrie

Remerciements

J'avais envie d'adresser mes sincères remerciements à ceux qui ont contribué à ce mémoire.

En premier lieu, je tiens tout particulièrement à remercier le Professeur Raphaël Robiette qui m'a encadrée et supervisée tout au long de cette année.

Je souhaite remercier le groupe de laboratoire du Professeur Robiette pour leur collaboration et leur aide. Tout particulièrement, Julien Janssens pour sa disponibilité et les connaissances qu'il a su me transmettre.

Je remercie le Docteur Gabriella Barozzino Consiglio, le Professeur Benjamin Elias ainsi que le Professeur Olivier Riant pour leur temps consacré à la lecture de ce mémoire.

Je voudrais remercier Laurent Collart pour avoir effectué les analyses spectrométriques présentes dans ce mémoire.

Enfin, je voudrais exprimer ma reconnaissance envers mon entourage pour leur soutien apporté tout au long de mes études. Un grand merci à Simon Aviles Santos et à Maud Velaerts pour leur soutien émotionnel.

Résumé

Les réactions d'homologations permettent l'insertion d'une unité -CHR- (où en général R = H) et rallongent les chaînes de carbones des molécules. Dans ce mémoire, nous proposons une homologation d'oléfines activées grâce au réarrangement de cyclopropanes obtenus par une réaction de type Corey-Chaykovsky avec un ylure de sulfonium.

Cela fait maintenant plusieurs années que le groupe de laboratoire du Professeur Robiette travaille sur les réactions impliquant les cyclopropanes donneurs-accepteurs pour les réarrangements vinylcyclopropane-cyclopentène. Après avoir découvert le réarrangement inattendu de ces vinylcyclopropanes menant à des diènes-1,4, le groupe s'est penché sur un nouveau réarrangement de cyclopropanes donneurs-accepteurs. La synthèse en deux étapes permet de faire une homologation formelle d'oléfines activées. La cyclopropanation se fait au moyen d'une oléfine activée et d'un sel de sulfonium benzylique. Le cyclopropane subit ensuite un réarrangement grâce à un acide de Lewis.

Le but principal de ce mémoire a été d'explorer cette réaction grâce aux changements de substituants des réactifs. La possibilité de réaliser une version asymétrique de la méthode a ensuite été démontrée. Après avoir obtenu nos produits d'intérêts (les oléfines homologuées) nous avons voulu les valoriser en formant des dérivés de naphthalène à partir de celles-ci.

Table des matières

1	Introduction.....	1
1.1	Les réactions d'homologations.....	1
1.1.1	L'homologation des composés carbonylés.....	1
1.1.2	Homologation des alcènes.....	5
1.2	Les recherches précédentes du groupe.....	12
1.3	Homologation d'oléfines activées via un cyclopropane D-A.....	13
1.3.1	Les cyclopropanes D-A.....	14
2	Objectifs et stratégie.....	18
2.1	Exploration du champ d'application.....	18
2.2	La version asymétrique de la méthode.....	19
2.3	Valorisation de la méthode.....	20
3	Résultats et discussions.....	22
3.1	Synthèse des réactifs.....	22
3.1.1	Sels de sulfonium.....	22
3.1.2	Sel de sulfonium chiral.....	22
3.1.3	Oléfines activées.....	22
3.2	La cyclopropanation.....	24
3.3	Homologations d'oléfines activées.....	29
3.4	Synthèse asymétrique.....	36
3.5	Formation de dérivés de naphthalénol.....	38
4	Conclusions et perspectives.....	41
5	Partie expérimentale.....	42
5.1	Techniques utilisées.....	42
5.2	Analyses.....	42

5.3	Formation des oléfines activées	43
5.3.1	2-(3-Méthoxybenzylidène)malonate de diéthyle (3xd)	43
5.3.2	2-(Naphthalèn-2-ylméthylène)malonate de diéthyle (3xc)	44
5.4	Formation des cyclopropanes	46
5.4.1	2-(4-(Méthoxycarbonyl)phényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xga)	47
5.4.2	2-(2-Fluorophényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xae)	48
5.4.3	2-Phényl-3-(pyridin-2-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xja) ..	49
5.4.4	2-(4-Méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xba)	50
5.4.5	2-(Furan-2-yl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xia)	51
5.4.6	2,3-Diphénylcyclopropane-1,1-dicarbonitrile (4yaa)	52
5.4.7	2-(3-Méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xda)	53
5.4.8	2-(Naphthalèn-2-yl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xca)	54
5.4.9	2-Phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xah)	55
5.5	Formation des oléfines homologuées	56
5.5.1	2-(2-(3-Chlorophényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xae)	57
5.5.2	2-(2-(4-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène)malononitrile (5yba)	58
5.5.3	2-(2-(4-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xba) ...	59
5.5.4	2-(2-(3-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xda) ...	60
5.5.5	2-(2,2-Diphényléthylidène)malononitrile (5yaa)	61
5.5.6	2-(2-Phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xah)	62

5.5.7	2-(2-(4-(Méthoxycarbonyl)phényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xga)	63
5.5.8	2-(2-(2-Fluorophényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xae)64
5.5.9	2-(2-(Naphthalèn-1-yl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xca)65
5.6	Synthèse asymétrique	66
5.6.1	Cyclopropane	66
5.6.2	Oléfine homologuée	67
5.7	Dérivés naphthalénoles	68

Liste d'abréviations

^1H NMR : résonance magnétique nucléaire du proton

^{13}C NMR : résonance magnétique nucléaire du carbone

APCI : ionisation chimique à pression atmosphérique

Cb : carbamate

CDCl_3 : chloroforme deutéré

δ : déplacement chimique

d : doublet (spectral)

D-A : donneur-accepteur

DCM : dichlorométhane

d.r. : rapport diastéréoisomérique

EDG : groupe électro-donneur

e.e. : excès énantiomérique

éq : équivalent

ESI : ionisation par électronébulisation

Et : éthyle

EWG : groupe électro-capteur

HRMS : spectroscopie de masse à haute résolution

L.A. : acide de Lewis

LG : groupe partant

LiHMDS : hexaméthylidisilazane de lithium

M : mole par litre

m : multiplet (spectral)

o : position ortho

o.n. : réaction ayant lieu durant la nuit

p : position para

q : quadruplet (spectral)

quant. : rendement quantitatif

t : triplet (spectral)

T.A. : condition de température ambiante

THT : tétrahydrothiophène

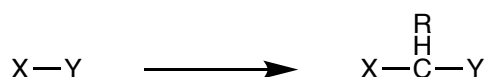
s : singulet (spectral)

1 Introduction

1.1 Les réactions d'homologations

Une réaction d'homologation est par définition une réaction qui transforme un composé en son produit homologue suivant. Elle a donc pour effet d'augmenter la chaîne de carbone du réactif (souvent par l'ajout d'un groupement $-CH_2-$). La famille des alcanes linéaires forme une série d'homologues par l'incrémentement d'un méthylène. Les carbohydrates en sont une autre illustration : l'addition successive de groupes $-CHOH-$ mène de l'érythrose au ribose, puis au glucose, etc.

La méthode d'insertion de méthylène est la stratégie la plus courante pour la formation de produits homologues. Cependant, les réactions d'homologation offrent aussi la possibilité d'introduire des groupements fonctionnels supplémentaires (Schéma 1).¹



R = groupe fonctionnel ou H

Schéma 1

1.1.1 L'homologation des composés carbonylés

1.1.1.1 Les réactions d'homologations utilisant les composés diazo

Les additions nucléophiles de composés diazo sont une catégorie de réactions qui permettent de réaliser les homologations à un carbone de dérivés carbonylés. L'addition de composés diazo aux aldéhydes et cétones passent par la formation d'un intermédiaire zwitterionique **1** qui subit un rapide réarrangement de type migration-1,2 pour rétablir la double liaison CO en expulsant une molécule de diazote (Schéma 2).²

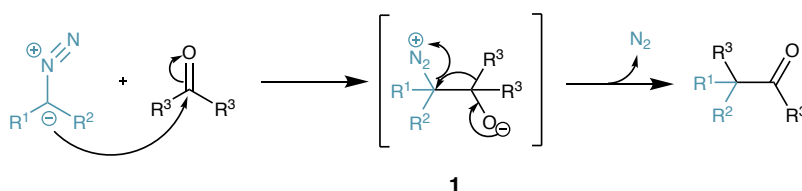


Schéma 2

Un exemple de ce type de transformation est la réaction de Buchner-Curtius-Schlotterbeck (Schéma 3).³ Dans ce cas, un deuxième type de produit est aussi obtenu : l'époxyde **3** correspondant. L'éjection du diazote de l'intermédiaire tétraédrique **4** donne

l'intermédiaire cationique **5**. Ce mécanisme diffère des autres réactions d'homologations avec les composés diazo car il n'est pas concerté. Trois produits sont obtenus, **2**, **2'** et **3**. L'intermédiaire **5** peut subir un réarrangement-1,2 avec la migration de R¹ ou de R² pour donner les cétones homologues dans des proportions variables. Ou alors, il peut y avoir cyclisation grâce à l'attaque du carbocation par l'oxygène, nous menant à l'époxyde **3**.

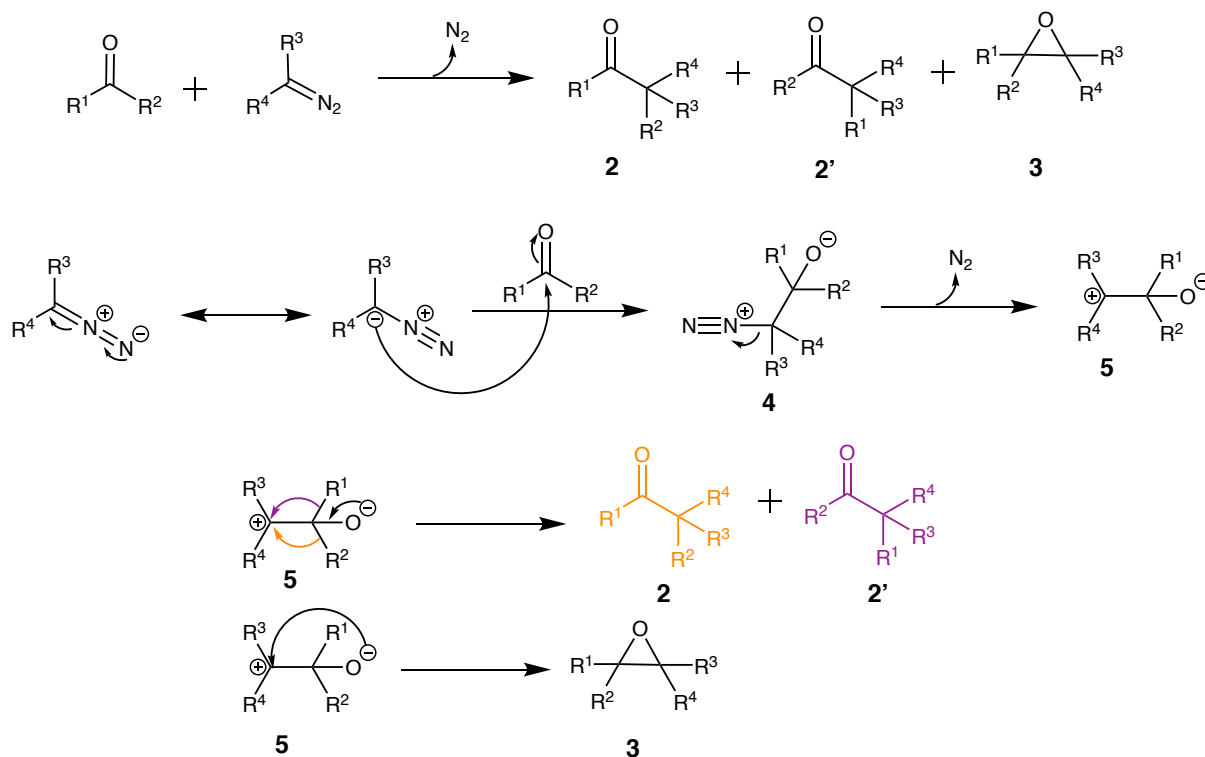


Schéma 3

La synthèse d'Arndt-Eistert est une des méthodes les plus connues pour l'homologation d'un carbone d'acides carboxyliques.⁴ Dans ce processus à deux étapes, un acide carboxylique est converti en son homologue grâce au diazométhane (Schéma 4). L'étape clef de ce processus est la formation d'un dérivé cétène via le réarrangement de Wolff. Dans un premier temps, l'acide carboxylique est transformé en chlorure d'acide **6**. L'ajout d'une molécule de diazométhane peut alors se faire et l' α -diazo-cétone **7** est transformée en cétène **9** par le réarrangement de Wolff. Ce réarrangement peut être catalysé par la chaleur, la lumière ou par un métal de transition comme Ag₂O.

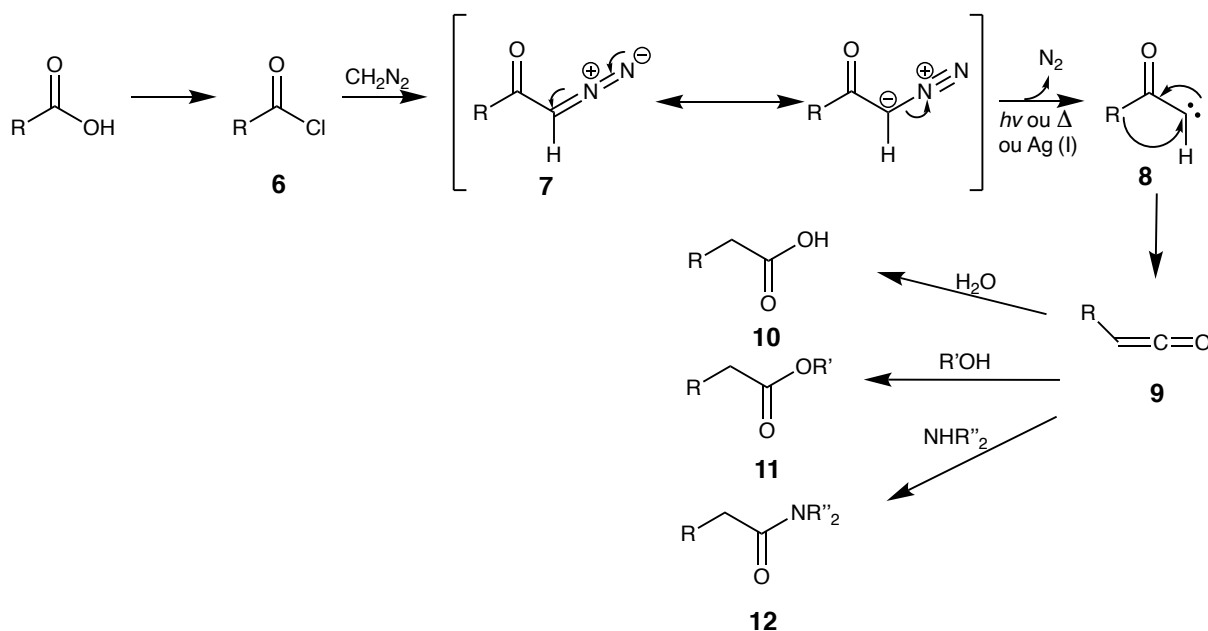


Schéma 4

Le cétène formé est rarement isolé car il est utilisé pour subir une addition de nucléophile. Dans le cas de la réaction d'Arndt-Eistert, elle réagit avec l'eau pour donner l'acide carboxylique homologué **10**. Mais d'autres nucléophiles peuvent réagir tels qu'un alcool ou une amine pour donner l'ester **11** ou l'amide **12** correspondant (Schéma 4).

L'expulsion de la molécule de diazote suivi du réarrangement de Wolff peut se faire par étape en passant par un carbène **8** (Schéma 4) ou de manière concertée (Schéma 5). En général, les composés α -diazocarbonyles de conformation *s-trans* suivent le mécanisme par étapes car, contrairement aux composés *s-cis*, ils n'ont pas la géométrie antipériplanaire nécessaire au départ du N_2 et la migration-1,2 de manière concertée.⁵

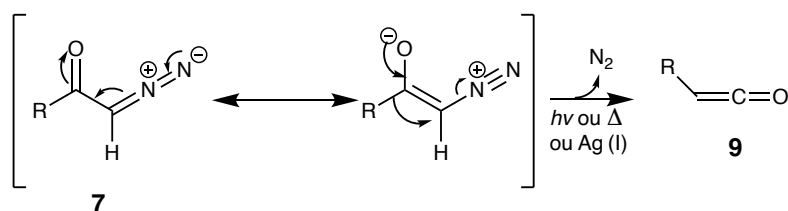


Schéma 5

Une application de la synthèse d'Arndt-Eistert est l'homologation d'acides α -aminés **13** pour les transformer en acides β -aminés **14** (Schéma 6). Ceux-ci sont très intéressants pour la formation de produits biologiquement actifs comme des anticancéreux, des inhibiteurs de protéases de HIV et des antibiotiques de type β -lactame.⁶

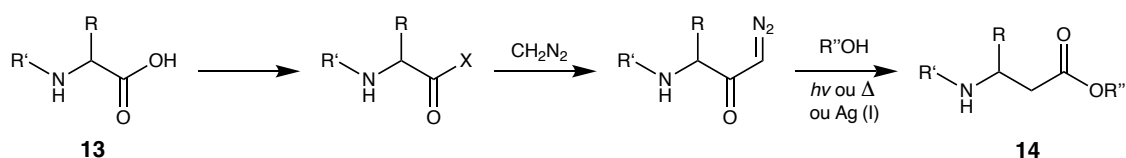


Schéma 6

La formation de l' α -diazocétone **7** nécessite un excès de diazométhane, qui se révèle être un composé toxique. Par conséquent, une version plus douce de la réaction d'Arndt-Eistert a vu le jour afin de limiter les risques liés à l'utilisation du diazométhane.⁷ En effet, dans cette version de la réaction, seulement un équivalent de diazométhane est nécessaire, contrairement aux 2 équivalents minimum utilisés traditionnellement dans les réactions d'Arndt-Eistert. Pour cela, un agent inorganique (ici de l'oxyde de calcium) va piéger l'acide chlorhydrique libéré pour permettre d'avoir comme seul produit l' α -diazocétone (Schéma 7).

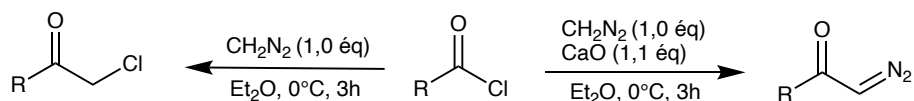


Schéma 7

Un nouveau répertoire de réactions d'homologations de cétones avec les composés diazo en se basant sur ces réactions a pu être créé.²

Depuis que le diazométhane a été reconnu comme hautement toxique, volatile et explosif, de nombreuses recherches ont été mises en place pour trouver d'autres réactifs le remplaçant. C'est le cas du TMSCHN₂ qui est une alternative plus sûre. Il peut alors être utilisé pour la formation d' α -diazocétone comme nouvelle approche de la réaction d'Arndt-Eistert (Schéma 8).⁸

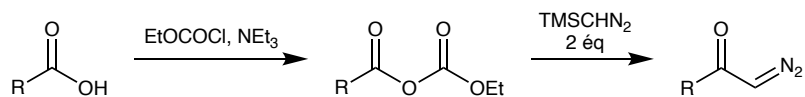


Schéma 8

La réaction de Kowalski propose l'homologation d'esters sans l'intervention d'un composé diazo.⁹ L'addition de dibromométhyllithium sur le carbone électrophile de l'ester forme un intermédiaire tétraédrique **15**. L'ajout de la base LiHMDS induit une élimination pour donner, selon la nature du groupe R, un énolate de dibromocétone **16** et/ou de l'énolate de monobromocétone **16'**. L'énolate de dibromocétone **16** étant plus réactif, il effectue un échange métal-halogène avec le *s*-BuLi à -78°C et donne le produit **17** qui va se réarranger en

alcynolate **18**. L'énolate de monobromocétone **16'** peut, quant à lui, donner l'alcynolate **18** grâce à l'addition de *n*-BuLi à température ambiante. De l'éthanol et du chlorure d'acétyle sont alors ajoutés pour former l'ester homologue **19** (Schéma 9).

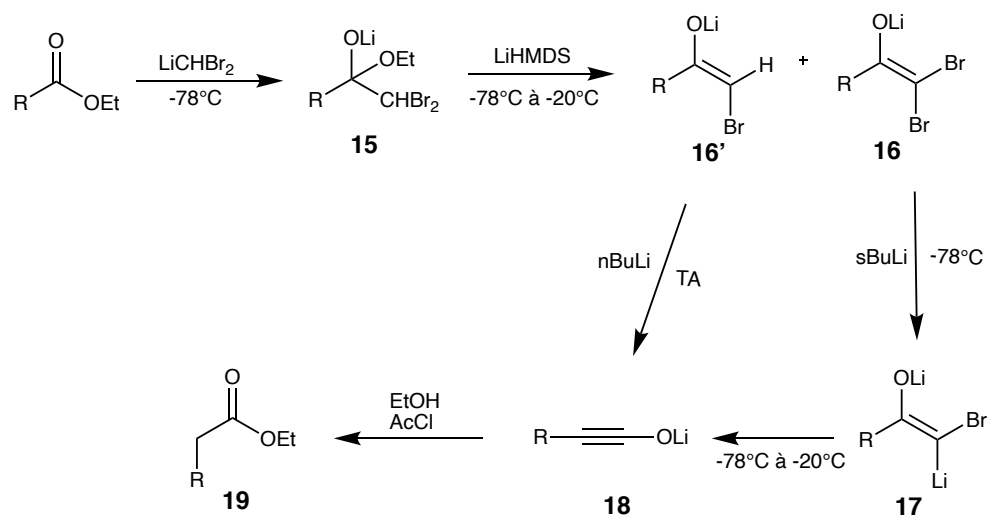


Schéma 9

1.1.2 Homologation des alcènes

1.1.2.1 Catalyse hétérogène

La métathèse des oléfines est un réarrangement des doubles liaisons C-C par redistribution de leurs fragments (Schéma 10).¹⁰ Elle permet la création de liaisons C-C qui sont au cœur des réactions d'homologation. C'est pourquoi les homologations d'alcènes ont démarré avec leur métathèse.

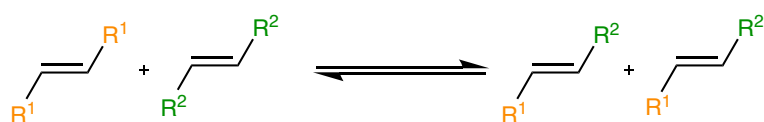


Schéma 10

Les réactions d'homologation des alcènes de petites tailles (éthylène, propène, isobutène) ont commencé avec les travaux de Leconte sur leur métathèse catalysée par la surface des métaux du groupe VIII (Fe, Ru, Os).¹¹ Les catalyseurs sont supportés sur silice et permettent de passer par des intermédiaires métallocarbènes (Schéma 11). Afin que la réaction se déroule de manière catalytique et non stœchiométrique, l'ajout d'H₂ est obligatoire. Cependant, l'hydrogénation et l'isomérisation des oléfines de départ et des oléfines formées sont observées comme réactions secondaires.

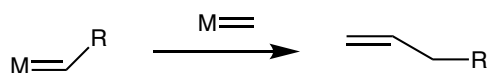


Schéma 11

Il a été démontré que la formation des liaisons C-C lors des réactions d'homologation en catalyse hétérogène se fait de la même façon que dans l'hydrocondensation du CO de la synthèse de Fischer-Tropsch.¹²

Les recherches de Suzuki ont démontré que les réactions de métathèse et d'homologation d'éthylènes sur des catalyseurs $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$ n'étaient pas semblables contrairement à ce que l'on croyait.¹³ Les intermédiaires de réactions sont, en effet, différents pour ces deux types de réactions. La métathèse des oléfines se déroule via des intermédiaires alkyldiène métalliques (Figure 1a) et des intermédiaires métallacyclobutanes (Figure 1b), tandis que les homologations se déroulent via des alkyldiènes pontés (Figure 1c) et des intermédiaires métallacycliques (Figure 1d). Il a été conclu, lors de ces recherches, que la métathèse de l'éthylène est moins affectée que son homologation par l'état d'oxydation et la coordination des MoO_x des catalyseurs $\text{MoO}_3/\text{SiO}_2$. En effet, l'homologation est favorisée lorsqu'il y a réduction du MoO_3 . Il a été aussi prouvé que lorsqu'un co-catalyseur comme le cuivre est utilisé, le taux d'homologation est triplé.

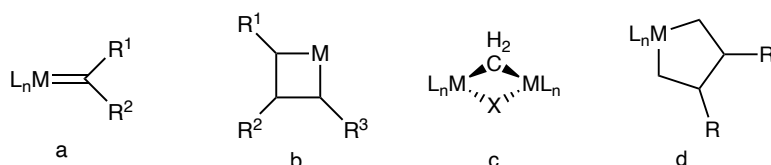


Figure 1

De plus, il semble que les catalyseurs actifs pour la métathèse ne soient pas nécessairement actifs pour l'homologation, mais que ceux actifs pour l'homologation favorisent également la métathèse. En 2004, la suite des recherches de Suzuki a permis de démontrer le phénomène inverse en trouvant un catalyseur spécifique seulement à l'homologation de l'éthylène sans sa métathèse. Contrairement à la catalyse au $\text{MoO}_x/\text{SiO}_2$, où l'homologation et la métathèse se déroulent facilement, avec le catalyseur Ru/SiO_2 l'homologation se produit sans observer de métathèse. Il en découle que les sites actifs pour l'homologation peuvent nécessiter des caractéristiques différentes par rapport à ceux pour la métathèse.¹⁴

D'autres catalyseurs hétérogènes ont fait leurs preuves pour les réactions d'homologation de petites oléfines comme le catalyseur trifonctionnel d'hydrure de tungstène supporté sur de la γ -alumine, à savoir $W(H)_3/Al_2O_3$, utilisé pour la transformation de l'éthylène en propylène. Le catalyseur va d'abord dimériser l'éthylène pour former du 1-butène (cycle b, figure 2). L'isomérisation de celui-ci va donner du 2-butène (cycle c, figure 2). La dernière étape consiste à réaliser une métathèse croisée du 2-butène et de l'éthylène pour obtenir le propylène (cycle a, figure 2).¹⁵ Cette méthode, développée par Taoufik *et al.*, se veut plus efficace et sélective que la métathèse des oléfines avec des catalyseurs d'oxydes métalliques ou de ruthénium supportés sur silice. Grâce au site trifonctionnel du catalyseur, cette formation de propylène à partir d'éthylène est une voie directe.

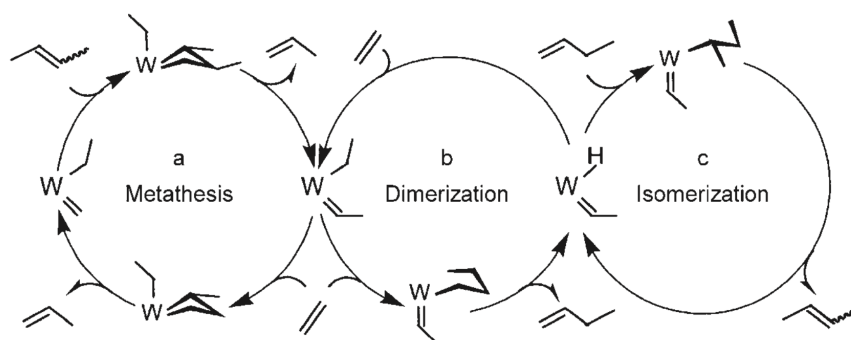


Figure 2

1.1.2.2 Catalyse homogène

Les recherches de Schrok *et al.* en 2004 ont permis de développer une catalyse homogène pour l'homologation du vinyltributylstannane **20** pour donner l'allyltributylstannane **23** dans laquelle la source du méthylène est l'éthylène introduit par le complexe de Mo(IV) d'oléfine (Schéma 12).¹⁶

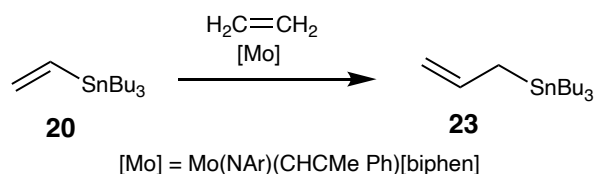


Schéma 12

Deux mécanismes sont possibles pour cette réaction. Suivant le premier mécanisme, l'éthylène est scindé en deux pour donner deux complexes $\text{Mo}=\text{CH}_2$ **21**. Il y aurait alors la formation d'un complexe molybdacyclobutane α -substitué **22** suivie d'une migration de β -

hydrure et de son réarrangement par un processus pour obtenir le produit homologué qui est l'allyltributylstannane **23** (Schéma 13).

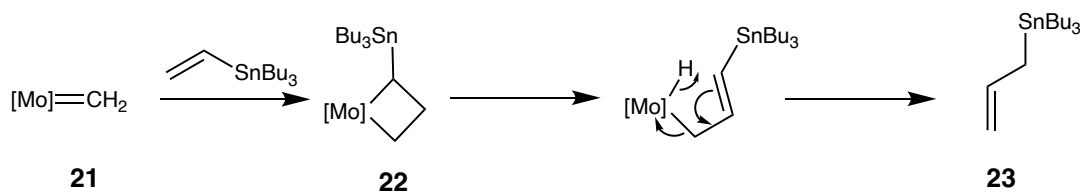


Schéma 13

Le second mécanisme reposerait sur la contraction du cycle Mo (Schéma 14). L'ajout des deux oléfines (éthylène et vinyltributylstannane) sur le complexe Mo formerait le molybdacyclopentane **24**. Le cycle subirait alors une contraction et formerait le molybdacyclobutane α -substitué **22** qui ne se réarrange pas mais qui subit une cycloélimination pour donner l'allyltributylstannane **23** et un complexe de méthylène.

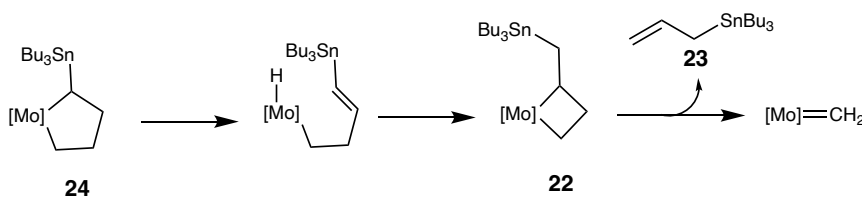


Schéma 14

Le deuxième mécanisme est généralement privilégié pour deux raisons. Tout d'abord, les doubles liaisons entre un métal et un CH_2 ($M=CH_2$) sont connues pour se décomposer en éthylène, et la réaction n'est pas réversible. Deuxièmement, ce mécanisme a été confirmé suite à des expériences où des oléfines ont été ajoutées à des complexes de thallium au cours desquelles une contraction de cycle a été observée.

Une des caractéristiques de ces mécanismes est que les espèces **22** et **24** contiennent le groupement stannane en α du molybdène, ce qui fait que le proton est à la fois en position β par rapport à l'étain et au molybdène pour le réarrangement par un processus d'élimination de β -hydrure.

1.1.2.3 Chaines de réactions

La méthode classique pour faire l'homologation des oléfines est une séquence en trois étapes (Schéma 15). La première étape consiste en l'hydroboration-oxydation de l'alcène. Ensuite, une oxydation est réalisée pour former l'aldéhyde correspondant afin de faire une

réaction de Wittig. Cependant, cette chaîne de réactions ne tolérait pas l'utilisation de groupe fonctionnel sur le substrat.

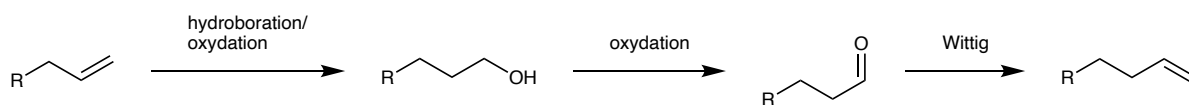


Schéma 15

Une variante de cette méthode basée sur l'hydrophosphination des oléfines activées a été développée par Hoffman (Schéma 16).¹⁷

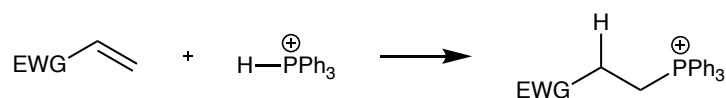


Schéma 16

La version photocatalysée de cette réaction, développée par Levin et Dilman, a permis l'utilisation d'oléfines non-activées comme substrat.¹⁸ Sous l'effet d'une irradiation (blue LED) et en présence d'un photocatalyseur, l'hydruure de phosphonium va être activé. L'hydrophosphination de l'oléfine est dès lors possible, menant à un alkylphosphonium **25**. Une réaction de Wittig pourra alors avoir lieu et donner l'oléfine homologue **29** (Schéma 17).

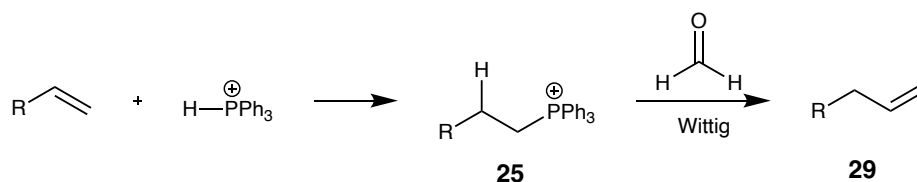


Schéma 17

Le mécanisme proposé est l'interaction entre le sel de phosphonium et le photocatalyseur (**PC**) qui va donner, sous l'action de la lumière, le radical cation P-centré **26** et le radical **PC 27** (Schéma 18).¹⁸ L'ajout de **26** sur l'alcène forme un radical alkyle **28**. Ce dernier peut être hydrogéné par le radical **PC** ou par l'hydruure de phosphonium. Le sel de phosphonium **25** résultant peut faire une réaction de Wittig et donner l'alcène homologué **29**.

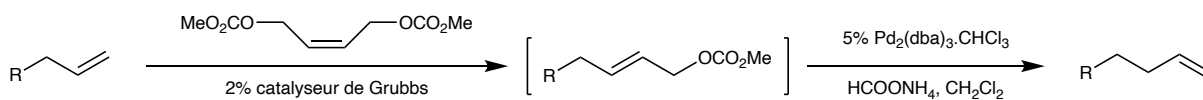


Schéma 19

1.1.2.4 L'homologation des esters boroniques

Les travaux de Matteson ont permis de mettre au point une réaction d'homologation d'un carbone des vinylboronates **30** grâce à l'addition de chlorométhyllithium.²² Ce dernier va venir attaquer l'atome de bore pour former un complexe ate **31** (Schéma 20). Grâce à l'augmentation de la température, un réarrangement va avoir lieu. Le groupe vinylique effectue une migration 1,2 et éjecte le chlorure pour donner l'allylboronate **32**.

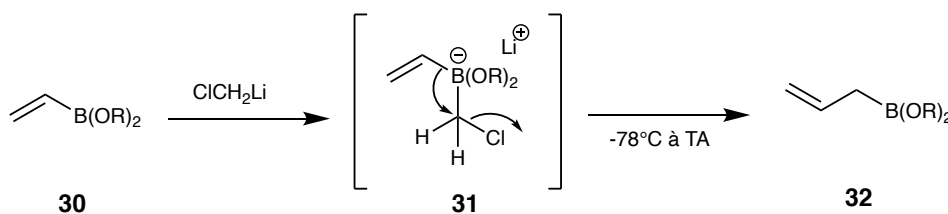


Schéma 20

Plusieurs variantes d'homologation de Matteson asymétriques existent. Un exemple est l'attaque d'un carbamate α -lithié chiral **33** qui va fournir des allylboranes chiraux avec de bons rendements et bon excès énantiomérique (Schéma 21).²³

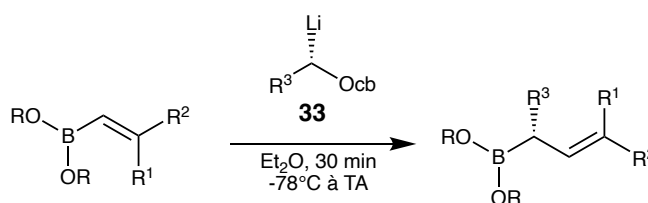


Schéma 21

L'homologation de Matteson a été utilisée de manière itérative avec succès par l'équipe d'Aggarwal.²⁴ Ils ont, par exemple, utilisé cette stratégie pour synthétiser la chaîne principale de la (+)-kalkitoxine **36**, dont les effets antiprolifératifs sur certains cancers sont à l'étude, via l'insertion consécutive de 6 carbones (Schéma 22). Trois de ces étapes ajoutent un groupement CH₂, tandis que les trois autres allongent la chaîne d'un groupe CHMe. Autrement dit, ce sont trois nouveaux centres asymétriques qui sont formés. Les unités CHMe sont ajoutées grâce au réactif ester de benzoate chiral lithié (S) et (R). Deux étapes supplémentaires

sont nécessaires pour transformer l'estér boronique **34** en groupement amide **35** et l'isolation du produit **36**. Un rendement global de 52% est obtenu avec un e.r. supérieur à 99 :1.

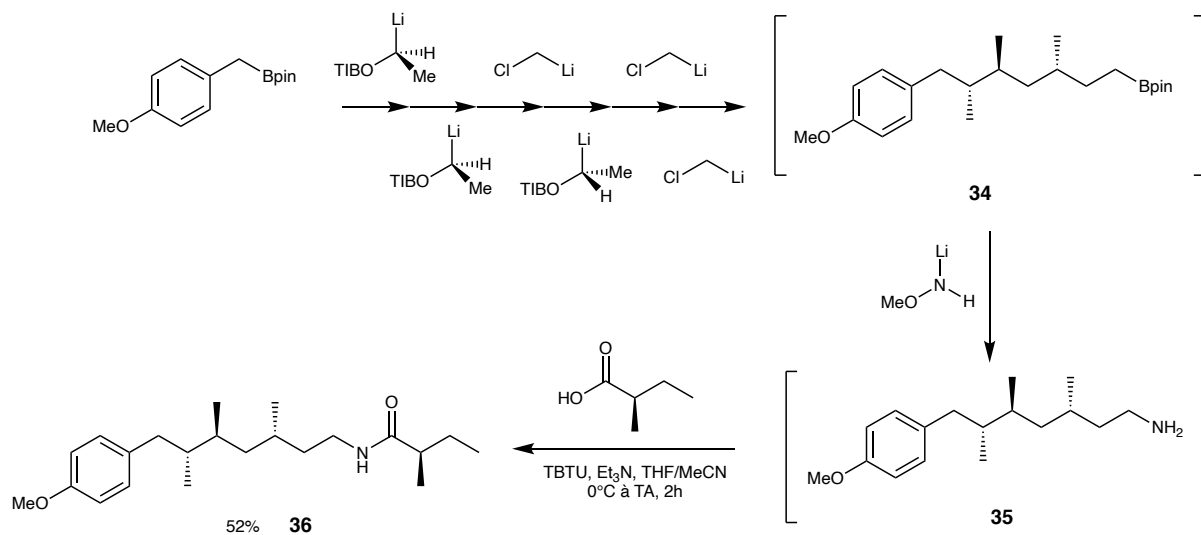


Schéma 22

1.1.2.5 Conclusion

Les réactions pour l'homologation d'alcènes décrites dans cette section sont très variées mais restreintes. Au départ, les homologations sont réalisées grâce aux métathèses d'oléfines de petites tailles. Des chaînes de réactions ont ensuite été développées. Cependant, la majorité de ces réactions représentent un inconvénient : ces stratégies ne permettent d'inclure qu'une seule unité CH_2 . Seules les homologations des esters boroniques permettent l'inclusion de nouveaux substituants grâce à une unité CHR.

1.2 Les recherches précédentes du groupe

Dans ce mémoire, nous proposons une nouvelle approche pour l'homologation d'oléfines. Cette idée est issue des recherches précédentes menées par le groupe du Professeur R. Robiette.

La thèse du Dr M. Richald portait sur la synthèse de vinylcyclopropanes en partant d'oléfines activées et de sels de sulfonium allyliques (Schéma **23**).²⁵ Lorsque ces vinylcyclopropanes sont réarrangés pendant 24 h en présence d'un acide de Lewis (TiCl_4), le produit obtenu est un cyclopentène (**38**). La séquence complète correspond donc à un annulation (3+2) formelle. Cependant, de manière inattendue, M. Richald a démontré que si le réarrangement était stoppé après seulement 15 min, c'est un diène-1,4 (**39**) qui est obtenu.

Les Dr O. Rousseau et S. Clergue ont aussi dédié une partie de leur thèse à ces recherches sur les réarrangements de vinylcyclopropanes, mais en partant de diènes activées et de sels de sulfonium benzyliques. Combinée au réarrangement subséquent, la séquence complète correspond cette fois-ci à une annulation (4+1) formelle (Schéma 23).^{26,27}

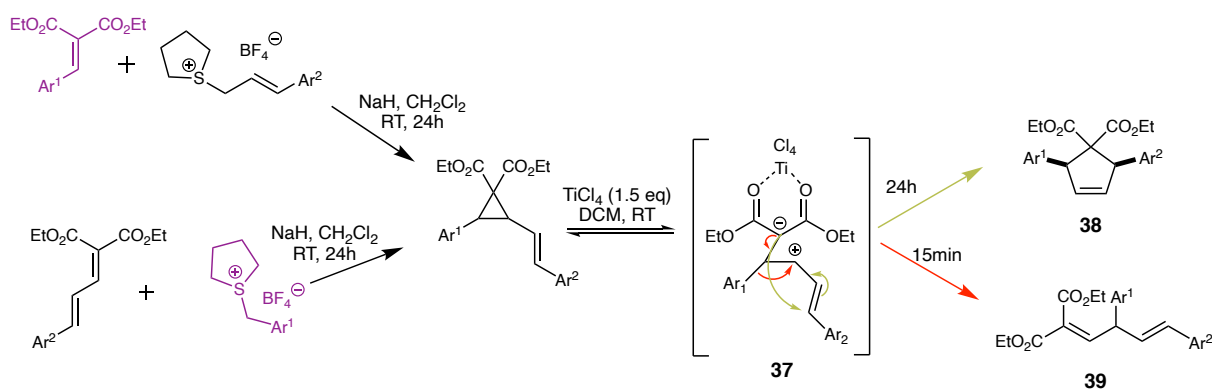


Schéma 23

Le mécanisme proposé pour la formation de ces produits implique l'ouverture du vinylcyclopropane pour donner l'intermédiaire zwitterionique **37** correspondant (Schéma 23). De cet intermédiaire commun, une cyclisation mène au cyclopentène (produit thermodynamique) tandis qu'une migration-1,2 conduit au diène-1,4 (produit cinétique).

Durant son mémoire, J. Janssens a démontré la possibilité d'étudier le réarrangement de cyclopropanes donneurs-accepteurs obtenu en partant d'oléfines activées utilisées par M. Richald avec les sels de sulfonium benzyliques de la stratégie d'annulation (4+1) (Schéma 24).²⁸ L'ouverture de cycle suivie de la migration-1,2 de ces cyclopropanes mène à une oléfine correspondant à l'homologation de l'oléfine de départ.

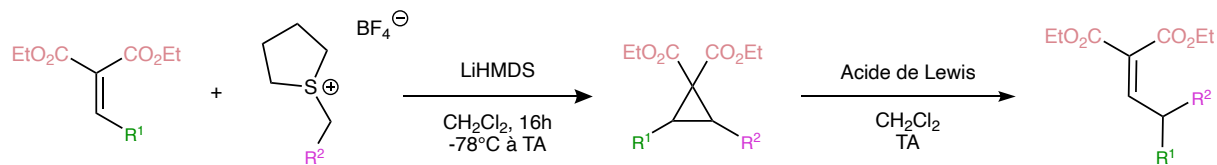


Schéma 24

1.3 Homologation d'oléfines activées via un cyclopropane D-A

La stratégie développée par le groupe de recherche du Professeur R. Robiette en passant par un cyclopropane D-A nous permet de faire une homologation d'oléfines activées en insérant une unité CHR². Cette méthode est simple à mettre en œuvre, se déroule

généralement avec un bon rendement sur les deux étapes et n'utilise pas de catalyse organométallique.

1.3.1 Les cyclopropanes D-A

Les dernières recherches du laboratoire se sont basées sur l'utilisation des cyclopropanes D-A afin de synthétiser des produits dérivés de ceux-ci. De plus, la réactivité des cyclopropanes D-A a été fort étudiée ces dernières années. Cela nous a poussé à continuer d'utiliser ces cycles dans notre stratégie d'homologation d'oléfines activées.

1.3.1.1 Formation des cyclopropanes D-A

La formation des cyclopropanes D-A peut se faire grâce à plusieurs méthodes.²⁹ Les deux méthodes principales sont basées sur les composés diazo et les ylures de sulfonium.

Les diazo peuvent, par exemple, porter les groupements accepteurs pour former des cyclopropanes avec des oléfines portant les groupements donneurs (Schéma 25).³⁰

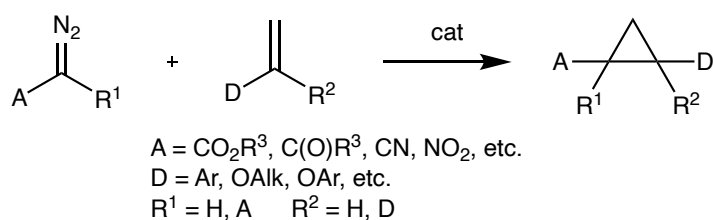


Schéma 25

L'utilisation de diazométhane peut mener à un cyclopropane D-A si on le fait réagir avec un composé insaturé substitué par un groupement donneur et un groupement accepteur.³¹ Le diazométhane réagit avec le catalyseur pour donner le complexe **40** en éjectant le diazote. La réaction entre le complexe et l'alcène **41** forme le cyclopropane donneur-accepteur (Schéma 26).

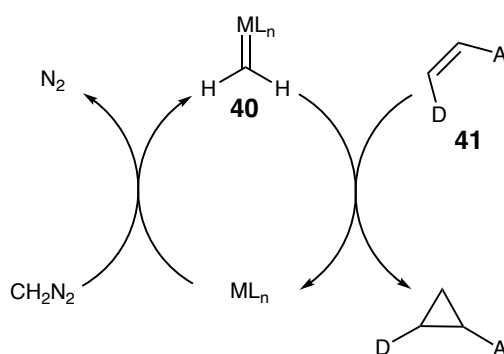


Schéma 26

Dans toutes les réactions de type Corey-Chaykovsky, que ce soit une époxydation, une aziridination ou une cyclopropanation, les ylures de sulfonium attaquent un centre carbone électrophile, du type aldéhyde, imine ou accepteur de Michael, pour former un intermédiaire bétéine **42** (Schéma 27).³² Celui-ci subit une substitution intramoléculaire pour donner respectivement un époxyde (X = O), une aziridine (X = N) ou un cyclopropane (X = C) **43**.

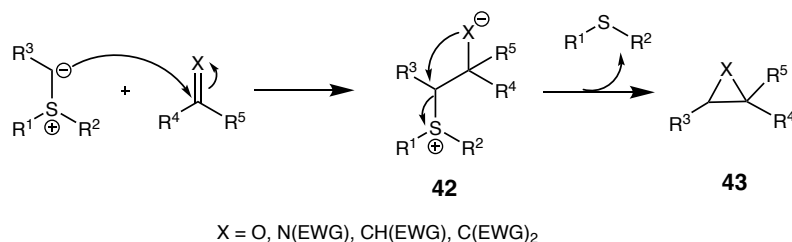


Schéma 27

Une synthèse énantiosélective de type Corey-Chaykovsky a été développée pour la formation d'époxydes et d'aziridines par l'équipe de Aggarwal.³³ La méthode est basée sur l'utilisation d'un ylure de sulfonium chiral, l'isothiocinéole. Celui-ci est formé grâce à des réactifs simples : du limonène, du soufre élémentaire et du γ -terpinène. Le succès de cette méthode a été démontré en utilisant une large gamme d'aldéhydes et d'imines.

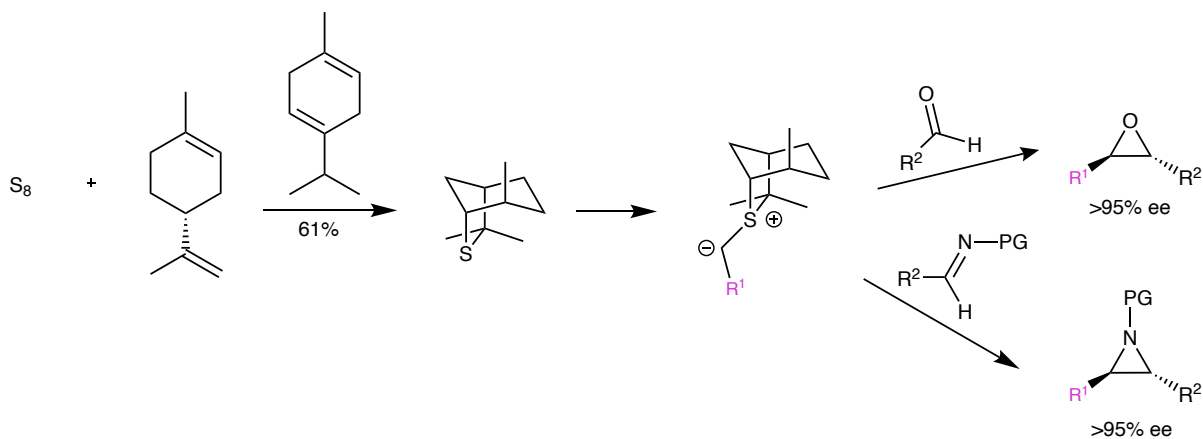


Schéma 28

La réaction entre une oléfine activée et un ylure de sulfonium permet donc de former un cyclopropane D-A (Schéma 29).³⁴ Afin de former l'ylure, un sel de sulfonium est déprotoné par une base. L'ylure ainsi obtenu peut alors faire une addition nucléophile sur l'oléfine. Une charge négative se développe alors entre les deux esters, qui la stabilisent. La cyclisation, accompagnée du départ du groupement soufré, mène à la formation du cyclopropane.

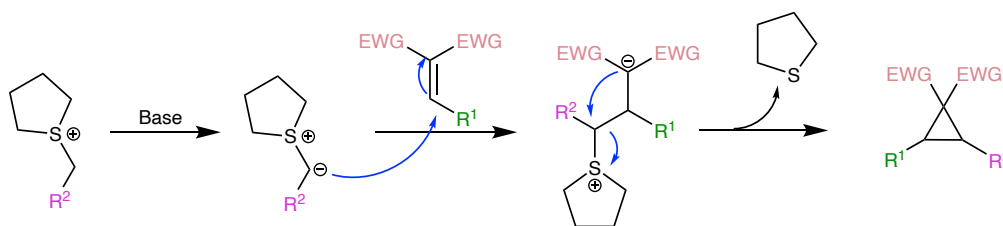


Schéma 29

Il a par ailleurs été démontré que lors de la réaction avec les accepteurs de Michael, l'étape déterminante de la vitesse de cyclopropanation est l'addition de l'ylure sur le carbone électrophile de l'oléfine activée, menant à la formation de la première liaison C-C.³²

1.3.1.2 Réactivité des cyclopropanes D-A

Les cyclopropanes servent d'intermédiaires de réaction et sont souvent utilisés comme éléments de base dans la synthèse en chimie organique.³⁵

Malgré leur tension de cycle élevée (115 kJ/mol), les cyclopropanes n'ont pas tendance à abandonner leur structure cyclique à cause de liaisons C-C cinétiquement inertes.³⁶ Ils ont besoin d'être activés pour permettre cette rupture de cycle, c'est pourquoi on utilise des cyclopropanes D-A. Il est d'autant plus facile de faire une rupture de cycle quand le groupement donneur et accepteur sont en position vicinale (Schéma 30). Un clivage hétérolytique de la liaison entre le donneur et l'accepteur peut se faire pour donner un zwitterion 44. La charge négative est alors stabilisée par l'accepteur tandis que la charge positive est stabilisée par le donneur, on parle alors d'un effet push-pull.³⁷

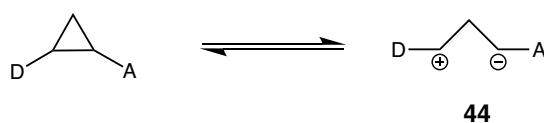


Schéma 30

Les cyclopropanes peuvent alors subir soit des ouvertures de cycles, soit des cycloadditions ou des réarrangements (Schéma 31).

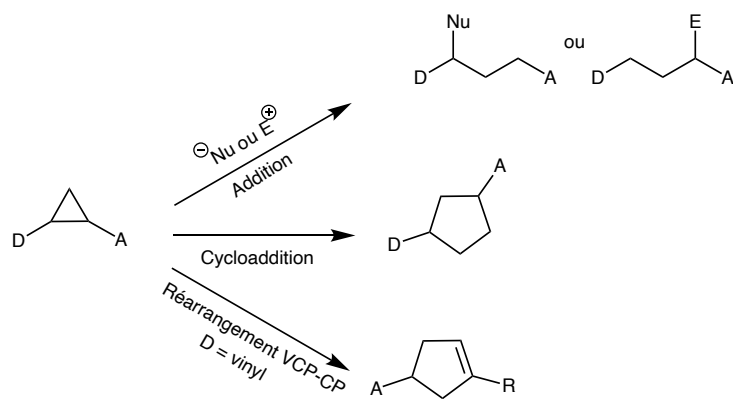


Schéma 31

En l'absence de nucléophile ou électrophile, il est également possible de réaliser d'autres types de réarrangement. Ceux-ci peuvent être initiés par un acide de Lewis ou de Bronsted.³⁷ La complexation d'un cyclopropane D-A à un acide de Lewis permet un clivage de la liaison C-C. L'effet push-pull est exacerbé grâce à la liaison de l'acide de Lewis avec le groupement accepteur en attirant les électrons (Schéma 32).³⁸

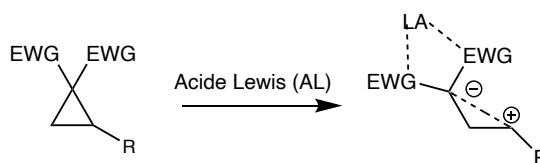


Schéma 32

Par exemple, la synthèse de malonates de styryles **45** peut être facilitée par l'activation d'un des groupements carbonyles accepteurs du cyclopropane substitué par un aryle en utilisant le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (TMSOTf) comme acide de Lewis (Schéma 33).³⁹ Des réactions secondaires d'élargissement de cycle sont aussi observées menant à des γ -butyrolactones **46**.

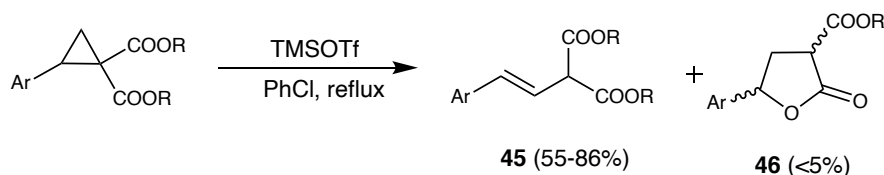


Schéma 33

La méthode d'homologation d'oléfinés activées que nous proposons se base sur ce même principe de réarrangement de cyclopropanes D-A grâce à l'activation des groupements attracteurs avec un acide de Lewis.

2 Objectifs et stratégie

Notre objectif principal est de poursuivre le développement de la réaction d'homologation d'oléfines activées en passant par un cyclopropane D-A (Schéma 34). De manière plus spécifique, dans le cadre de ce travail, nous nous sommes fixés trois axes de développement.

2.1 Exploration du champ d'application

Le premier objectif de ce travail est l'exploration du champ d'application de la méthodologie. Pour ce faire, nous ferons varier les substituants des réactifs (R^1 et R^2), qui sont des groupements aryles pour la plupart, ainsi que les groupements EWG (Tableau 1). La première étape sera de former les cyclopropanes D-A correspondants grâce à une base, puis de réarranger ceux-ci par la catalyse d'un acide de Lewis.

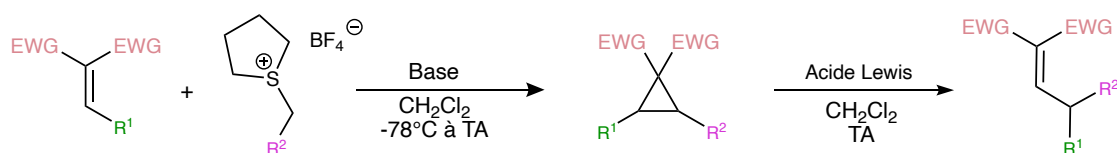


Schéma 34

EWG	R ¹	R ²
CO ₂ Et	<i>m</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph
CO ₂ Et	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph
CO ₂ Et	2-furyle	Ph
CO ₂ Et	2-pyridyle	Ph
CO ₂ Et	Ph	<i>o</i> -FC ₆ H ₄
CO ₂ Et	Ph	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄
CO ₂ Et	Ph	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄
CO ₂ Et	<i>p</i> -CO ₂ MeC ₆ H ₄	Ph
CO ₂ Et	Ph	H
CN	Ph	Ph
CN	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Ph

Tableau 1

2.2 La version asymétrique de la méthode

Après avoir réalisé l'exploration du champ d'application de notre méthode, nous nous pencherons sur le développement d'une version énantiosélective de celle-ci. La synthèse asymétrique est en effet primordiale dans la chimie. Il est donc nécessaire d'avoir une version asymétrique de notre méthode afin de pouvoir obtenir des oléfines homologuées optiquement actives. Ceci est d'autant plus important si notre méthode est utilisée dans le monde pharmaceutique et médical.

La synthèse de cyclopropanes D-A a fait l'objet de nombreuses études ces dernières décennies grâce à leur intérêt en synthèse organique. Cependant, la synthèse énantiosélective correspondante de ces cyclopropanes D-A reste encore un challenge. Notre objectif se baserait sur les travaux d'Aggarwal³⁹ concernant l'époxydation et l'aziridination énantiosélective pour l'appliquer aux cyclopropanes D-A.

Le défi, est d'une part, d'obtenir une bonne énantiosélectivité lors de la cyclopropanation mais aussi, d'autre part, de découvrir si le réarrangement peut se faire de manière stéréospécifique.

Pour obtenir cette version asymétrique, nous utiliserons un sel de sulfonium chiral, l'isothiocinéol utilisé dans les travaux d'Aggarwal (Schéma 35).

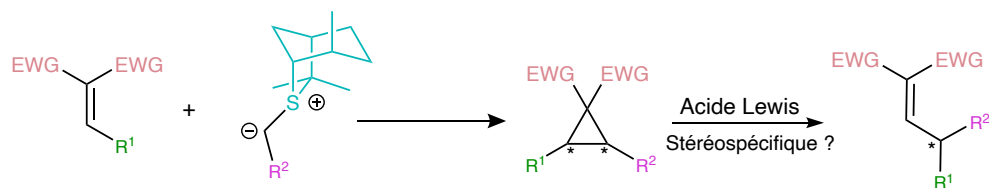


Schéma 35

2.3 Valorisation de la méthode

Grâce à notre exploration du champ d'application de notre méthode, nous nous pencherons sur la valorisation de nos produits obtenus. Notre troisième objectif est d'appliquer notre méthodologie à la synthèse de dérivés de naphthalénol **6** et de naphthéamine **7** (Schéma 36).

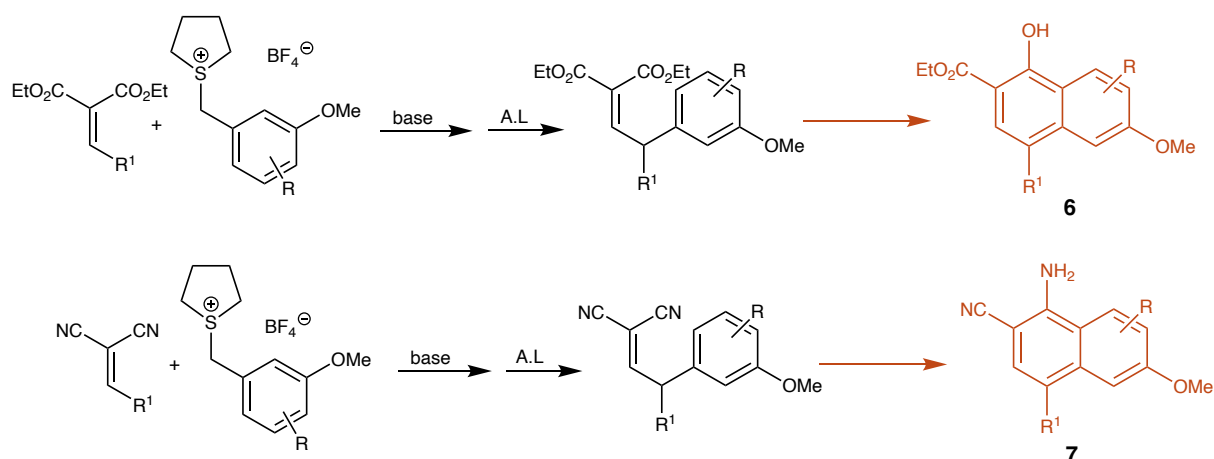


Schéma 36

Ce type de motifs bicycliques sont très intéressants en synthèse organique car ils se retrouvent dans de nombreux produits naturels tels que les alcaloïdes et dans des produits des domaines pharmaceutiques et agrochimiques.

En particulier, les dérivés de naphthéamine sont utilisés pour la synthèse de matériaux dans différents domaines tels que : les ligands chiraux,⁴⁰ les cristaux liquides⁴¹ et les polymères conducteurs⁴². En effet, les molécules contenant plusieurs cycles comme ceux-ci permettent la formation de ligands très efficaces pour la catalyse asymétrique grâce à l'atropisométrie.⁴³

Les dérivés naphthalénol, quant à eux, trouvent une application principalement dans le développement de médicaments et de produits naturels. Les naphthalénols substitués ont une importante activité biologique : activité antivirale, anticancéreuse, antibactérienne, anti-

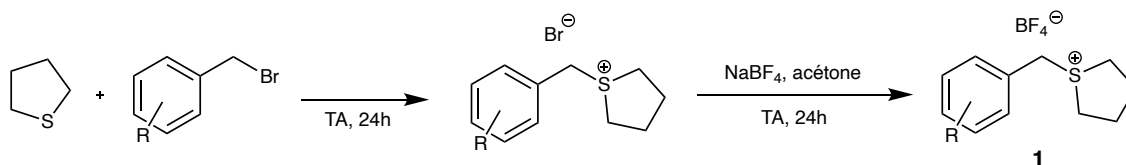
inflammatoires, anti-VIH. Mais, tout comme les naphthélamines, ils sont de précieux blocs de construction pour l'accès à de nombreuses synthèses organiques.

3 Résultats et discussions

3.1 Synthèse des réactifs

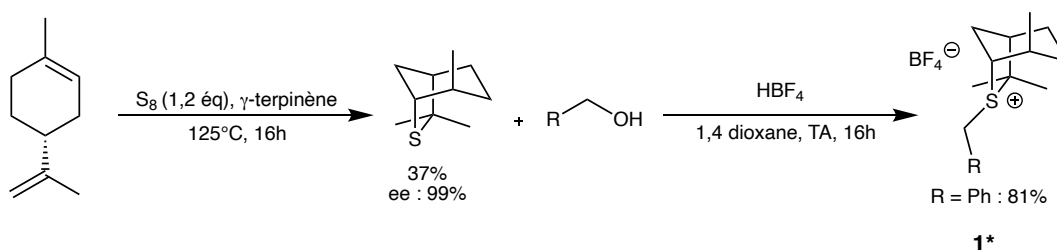
3.1.1 Sels de sulfonium

Les sels de sulfonium sont formés grâce à une réaction S_N2 suivie d'un échange de contre-ion (Schéma 37). Cependant, le laboratoire avait déjà produit les sels utiles pour nos recherches en quantité suffisante, ils n'ont donc pas dû être synthétisés à nouveau.



3.1.2 Sel de sulfonium chiral

La formation des sels chiraux commence par la formation de la copule chirale qui est l'isothiocinéole. Pour cela, un radical thiol formé à partir du soufre élémentaire et du γ -terpinène va réagir avec le D-limonène. Le sel de sulfonium chiral est ensuite formé par une réaction S_N2 (Schéma 38).



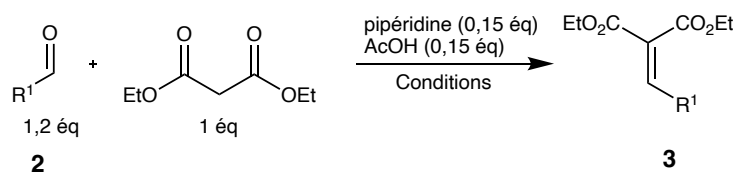
La pureté énantiomérique de la copule ainsi que des sels a été confirmée par polarimétrie. Pour le sel de sulfonium chiral avec $R = Ph$, le résultat suivant a été obtenu :

Opt. Rot $[\alpha]_D^{21} : -235^\circ$ ($c=1.04$; CH_2Cl_2).

3.1.3 Oléfines activées

Les oléfines activées non-commerciales utilisées pour nos recherches sont produites à partir de malonate de diéthyle et d'aldéhydes substitués dans une réaction de Knoevenagel (Schéma 39). Tout comme les sels de sulfonium, certaines des oléfines activées ont été

synthétisées préalablement par le groupe de recherche. Lors de nos recherches, nous avons réalisé la formation de deux oléfines activées selon les conditions suivantes (Tableau 1) :



Entrée	Produit	R ¹	Conditions	Rdt brut (%)	Ratio 3:2 ^(a)	Rdt après purification (%)
1	3xd	<i>m</i> -OMeC ₆ H ₄	EtOH, 85°C, reflux, 66h	95	77:23	70
2	3xd	<i>m</i> -OMeC ₆ H ₄	EtOH, 85°C, reflux, 120h	85	67:33	/
3	3xc	2-naphtyle	EtOH, 85°C, reflux, 66h	74	52:48	/
4	3xc	2-naphtyle	Toluène, 110°C, reflux, 16h, Dean-Stark	94	52:48	/
5	3xc	2-naphtyle	Toluène, 110°C, reflux, 66h, Dean-Stark	Quant.	50:50	23

(a) Déterminé par RMN ¹H

Tableau 1

Pour les deux oléfines formées, la consommation des réactifs n'a pas été totale, il reste encore de l'aldéhyde ainsi que du malonate dans le brut réactionnel. Cependant, comme nous avons utilisé un excès d'aldéhyde pour la réaction, il était attendu que le brut réactionnel en contienne encore. Le ratio **3:2** nous permet néanmoins d'avoir un outil pour comparer l'efficacité de nos conditions.

Pour l'entrée 1, nous nous sommes basés sur les conditions similaires utilisées par J. Janssens lors de son mémoire pour la synthèse des oléfines activées.²⁴ Suite au faible taux de conversion, nous avons décidé d'augmenter la durée de réactions (entrée 2). Malheureusement, cela a eu l'effet inverse : le taux de conversion a diminué. Une hypothèse qui expliquerait cette diminution est la dégradation de notre produit, ce qui ferait diminuer le ratio **3:2**.

Pour les entrées 4 et 5, un appareil de Dean-Stark a été utilisé afin de piéger l'eau. En effet, une des causes probables du mauvais rendement de l'entrée 3 est que l'eau, libérée au cours de la réaction, tirerait l'équilibre de la réaction vers la formation des réactifs. Cependant, aucune trace d'eau n'était observée dans l'appareil de Dean-Stark et le taux de conversion n'a pas augmenté comme nous l'espérions.

À nouveau, l'augmentation du temps de réaction n'a donné aucun résultats positifs, le ratio **3:2** ne variant pas significativement.

Une des solutions envisageables afin de pallier à ce problème de conversion serait d'utiliser du tamis moléculaire afin d'adsorber les molécules d'eau du milieu réactionnel et ainsi tirer l'équilibre vers la formation de l'oléfine.

Afin d'avoir une idée des réels rendements obtenus sans prendre en compte la masse des réactifs restant dans le brut réactionnel, nous avons réalisés des analyses RMN quantitatives avec un stantard interne (le téréphthalate de diméthyle). Pour les composés **3xd** et **3xc**, les rendements sont respectivement de 40% (entrée 1) et 20% (entrée 5).

Les produits ont été purifiés par chromatographie sur colonne, ce qui nous a permis d'avoir une quantité suffisante d'oléfines activées pour la suite de nos réactions malgré le faible rendement obtenu lors de leur formation. La séparation a été rendue difficile, le diéthyle malonate ayant un r_f très proche de celui de nos oléfines activées. Il nous reste donc du malonate avec notre produit, qui partira lors de l'étape de cyclopropanation. Ceci explique pourquoi les rendements obtenus après purification sont supérieurs au rendements RMN. A l'avenir, si aucune condition ne permet d'atteindre une conversion totale pour ces réactions, d'autres méthodes de purification devront être envisagées, comme la distillation sous pression réduite par exemple.

3.2 La cyclopropanation

La première étape de notre homologation d'oléfines activées est la formation d'un cyclopropane au départ des réactifs discutés ci-dessus, c'est-à-dire, les sels de sulfonium et les oléfines activées.

Cette cyclopropanation est une réaction de type Corey-Chaykovsky (Schéma **40**). Dans cette réaction, le sel de sulfonium **1** est déprotoné pour donner l'ylure correspondant qui va

réagir avec l'oléfine activée **3**. Une cyclisation, accompagnée de la libération d'une molécule de THT, mène à l'obtention du cyclopropane D-A **4**.

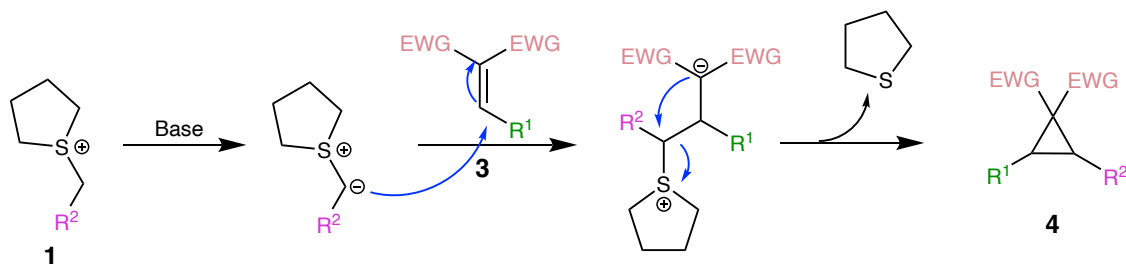


Schéma 40

Nous avons fait varier les substituants R¹ de l'oléfine activée ainsi que R² du sel de sulfonium pour avoir une bibliothèque de cyclopropanes D-A. Dans l'exploration de la formation des cyclopropanes, nous avons toujours gardé un groupement phényle comme l'un des deux substituants des réactifs.

Les conditions de réactions pour la cyclopropanation (Schéma **41**) ont été établies précédemment par le groupe de recherche du Professeur Robiette.

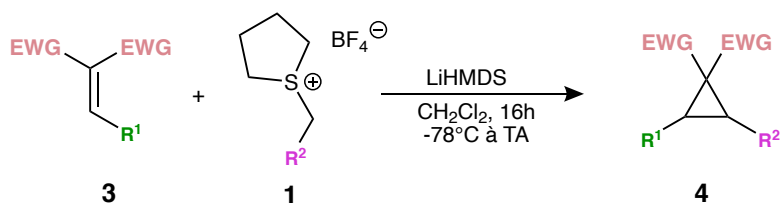


Schéma 41

Entrée	Produit	EWG	R ¹	R ²	Rendement ^a (%)	d.r (cis/trans) ^b
1	4xba	CO ₂ Et	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	Ph	quant.	1/1
2	4xab	CO ₂ Et	Ph	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	34 (45)	1/1
3	4xca	CO ₂ Et	2-naphtyle	Ph	86	1/1
4	4xda	CO ₂ Et	<i>m</i> -OMeC ₆ H ₄	Ph	78	2/1
5	4xae	CO ₂ Et	Ph	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	60 (60)	8/2
6	4xga	CO ₂ Et	<i>p</i> -CO ₂ MeC ₆ H ₄	Ph	23 (56)	2/1
7	4xah^c	CO ₂ Et	Ph	H	63	/
8	4xia	CO ₂ Et	2-furyle	Ph	51 (67)	1/2
9	4xja	CO ₂ Et	2-pyridyle	Ph	31 (65)	1/2
10	4yaa	CN	Ph	Ph	38 (57)	2/1
11	4xaf	CO ₂ Et	Ph	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	77 (>99)	3/1
12	4xka	CO ₂ Et	Me	Ph	68 (97)	3/2
13	4xal	CO ₂ Et	Ph	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	34 (70)	1/1
14	4xam	CO ₂ Et	Ph	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	60 (84)	3/1
15	4xna	CO ₂ Et	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Ph	85	3/1
16	4yba	CN	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	Ph	Quant. (>99)	3/2

a) Rendement isolé, entre parenthèses le rendement déterminé par RMN ¹H avec un standard interne (le téréphthalate de diméthyle) b) Déterminé par RMN ¹H, c) Fait avec de l'iodure de triméthylsulfoxonium

Tableau 2

En analysant ce tableau de données concernant la formation des cyclopropanes D-A, nous pouvons dire qu'en général les conditions de réaction conviennent parfaitement et que les rendements vont de moyens à excellents.

Cependant, il a fallu dans certains cas adapter les conditions en fonction des substituants. Plusieurs tentatives ont été parfois nécessaires pour atteindre une conversion totale des réactifs en produits ainsi qu'un meilleur rendement.

Il est à noter que les cyclopropanes des entrées 11 à 16 ont été réalisés par T. Vanhosmael durant son stage sur le développement de la stratégie d'homologations des oléfines activées.⁴⁴ Les mêmes conditions ont été utilisées que dans le cadre de ce mémoire.

Pour les entrées 1 et 2, nous avons la formation du cyclopropane D-A contenant le substituant phényle ainsi que *para*-méthoxyphényle, mais en inversant les substituants des réactifs. Nous pouvons voir que cela a un impact sur le rendement de la réaction. Cela pourrait

venir de la pureté des réactifs utilisés. En effet, l'oléfine **3xa** (substituée par un groupement phényl) est commerciale, tandis que l'oléfine **3xb** (substituée par un groupement *p*-méthoxyphényle) a été synthétisée par notre laboratoire de recherche. Une autre explication pourrait être la plus grande réactivité de l'ylure portant un groupement méthoxy qui conduirait à des réactions secondaires.

Nous avons rencontré quelques difficultés pour la formation du cyclopropane **4xae** contenant le groupement *o*-FC₆H₄ (entrée 5). En effet, nous avons dû modifier les conditions car la conversion du réactif n'était pas complète lors des conditions standards (16h de réaction et 1,2 équivalents de LiHMDS). Cela peut venir d'un problème de déprotonation ou d'un problème de nucléophilie. Nous avons donc essayé d'augmenter le temps de réaction et/ou le nombre d'équivalents de la base LiHMDS. Les conditions donnant le meilleur rendement et une conversion presque totale (91%) sont celles où nous avons prolongé la réaction, en passant de 16h à 66h, sans modifier les équivalents de LiHMDS. Nous avons même remarqué que lorsque nous avons augmenté ceux-ci, nous obtenions une plus basse conversion.

Nous avons dû choisir des réactifs différents pour la formation du cyclopropane **4xah** (entrée 7). Nous avons gardé l'oléfine **3xa** pour la faire réagir dans un premier temps avec de l'iodure de triméthylsulfonium et en remplaçant la base par du NaH. Ces conditions n'ayant pas fonctionnées, nous avons essayé d'augmenter le temps de réaction. Malgré cela, nous n'avions toujours pas obtenu le produit désiré. Nous avons alors tenté d'utiliser, cette fois-ci, un iodure de sulfoxonium **1h**, toujours avec NaH comme base (Schéma 42). Nous avons pu alors obtenir le cyclopropane désiré **4xah** avec un rendement satisfaisant.

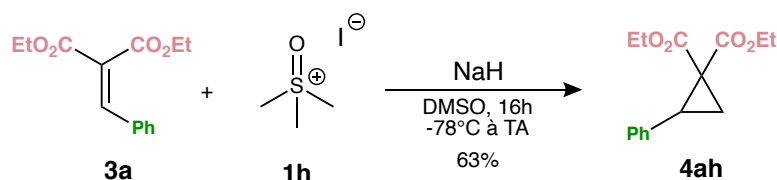


Schéma 42

La grande majorité des cyclopropanes formés possèdent des groupements esters en tant que groupes électro-attracteurs. Mais les entrées 10 et 16 montrent que cela a aussi été possible d'utiliser des groupements cyano à la place des esters, et même avec un très bon rendement pour le cyclopropane **4yba**.

En ce qui concerne les rapports diastéréoisomériques, la tendance générale montre une préférence pour la formation de l'isomère *cis* (entrées 4-6, 8, 10-12, 14-16). Néanmoins, certains produits ont une tendance pour la formation d'isomère *trans* (entrées 8-9), et d'autres où il n'y a pas de préférence pour un des isomères (entrées 1-3 et 13). Nous savons grâce aux recherches faites par le groupe du laboratoire, que, en ce qui concerne les vinylcyclopropanes, l'isomère *trans* était favorisé car celui-ci est la configuration la plus stable. Cependant, dans notre cas, avec les groupements aryles, et même le groupement méthyle (entrée 12), la formation de l'isomère *cis* est favorisée. Nous émettons l'hypothèse que cette formation du *cis* majoritaire est due à un contrôle cinétique. Une interaction stabilisante favoriserait l'approche des produits dans leur configuration *cis* nécessaire. La nature de l'interaction stabilisante pourrait être due π - π stacking. Un hydrogène du groupement aryle ou méthyle pointerait alors vers l'autre groupement aryle en conformations T. Il aurait été intéressant de voir le changement de rapport diastéréoisomérique en fonction du temps de la réaction pour confirmer notre hypothèse.

3.3 Homologies d'oléfines activées

Après avoir réalisé la première étape et obtenu tous ces cyclopropanes, nous sommes passés à l'étape de réarrangement. Grâce à l'ouverture de cycle induite par un acide de Lewis, suivie par la migration-1,2 de R¹ ou R², nous pouvons effectuer l'homologation de nos oléfines (Schéma 43).

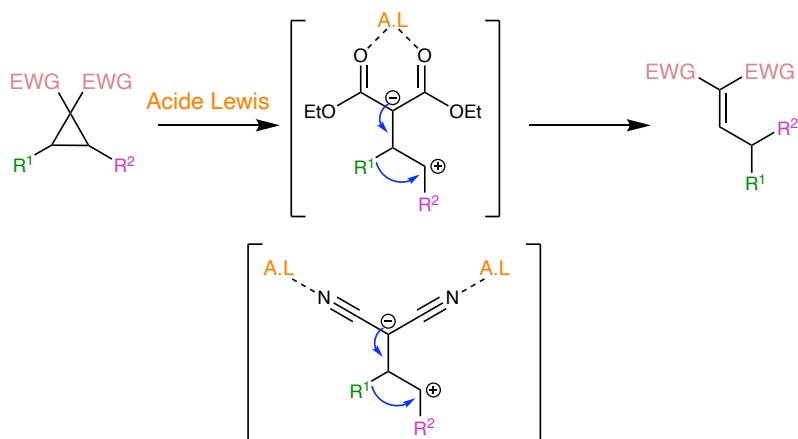


Schéma 43

Le tableau 3 reprend la formation des oléfines homologuées en partant des cyclopropanes formés précédemment.

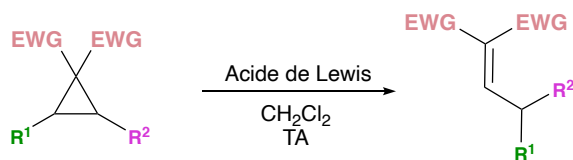


Schéma 44

Entrée	Produit	EWG	R ¹	R ²	Durée réaction	Acide Lewis (ég)	Rdt (%) ^a
1	5xba	CO ₂ Et	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	Ph	2h	TiCl ₄ (0,4)	32 (55)
2	5xab	CO ₂ Et	Ph	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	2h	TiCl ₄ (0,4)	88
3	5xca	CO ₂ Et	2-naphtyle	Ph	24h	TiCl ₄ (3)	89
4	5xda	CO ₂ Et	<i>m</i> -OMeC ₆ H ₄	Ph	24h	TiCl ₄ (3)	7 (43)
5	5xae	CO ₂ Et	Ph	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	48h	TiCl ₄ (3)	94
6	5xga	CO ₂ Et	<i>p</i> -CO ₂ MeC ₆ H ₄	Ph	24h	TiCl ₄ (3)	21
7	5xah	CO ₂ Et	Ph	H	24h	FeCl ₃ (3)	70
8	5xia	CO ₂ Et	2-furyle	Ph			/
9	5xja	CO ₂ Et	2-pyridyle	Ph			/
10	5xae	CO ₂ Et	Ph	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	72h	TiCl ₄ (6)	58 (45)
11	5yaa	CN	Ph	Ph	48h	TiCl ₄ (6)	57
12	5yba	CN	<i>p</i> -OMeC ₆ H ₄	Ph	24h	TiCl ₄ (6)	76
13	5xka	CO ₂ Et	Me	Ph	24h	TiCl ₄ (3)	/
14	5xal	CO ₂ Et	Ph	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	24h	TiCl ₄ (3)	88
15	5xam	CO ₂ Et	Ph	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	24h	TiCl ₄ (3)	98
16	5xna	CO ₂ Et	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	Ph	24h	TiCl ₄ (3)	68

a) Rendement isolé, entre parenthèses le rendement déterminé par RMN ¹H avec un standard interne (le téréphthalate de diméthyle)

Tableau 3

Les entrées 13 à 16 correspondent aux réactions que T. Vanhosmael a réalisées durant son stage.

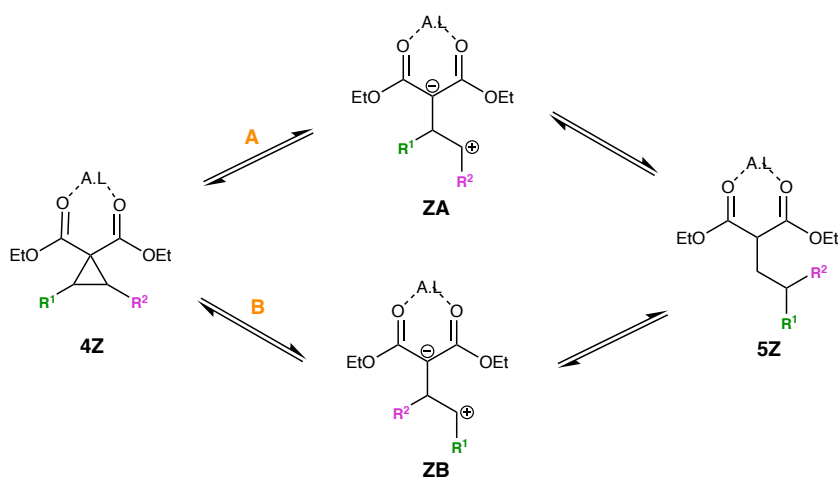


Schéma 45

Certaines réactions ont donné un très bon rendement (entrées 2, 3, 5, 14 et 15) ou des rendements moyens (entrées 7, 10, 11, 12 et 16). Ces résultats peuvent être expliqués par les effets électroniques des groupements aryles. En effet, le mécanisme de la réaction montre une ouverture de cycle pour former un intermédiaire zwitterionique **ZA** ou **ZB** (Schéma 45). Une charge positive est alors située sur un des carbones portant R¹ ou R², en fonction du côté de l'ouverture. La capacité du groupement à stabiliser cette charge positive permet de faciliter l'ouverture du cycle. Cependant, le pouvoir migratoire des groupements est également à prendre en compte. Il a été remarqué que les groupes ayant un plus grand pouvoir migratoire intrinsèque sont les groupements riches en électrons, c-à-d les bons stabilisateurs de charge positive. En effet, lorsque la migration 1,2 d'un des groupements aryle se fait, le cycle aromatique devient chargé positivement (Schéma 46). Nous avons donc deux chemins possibles (A ou B) pour le mécanisme (Schéma 45) en fonction de quel côté l'ouverture du cycle se fait.

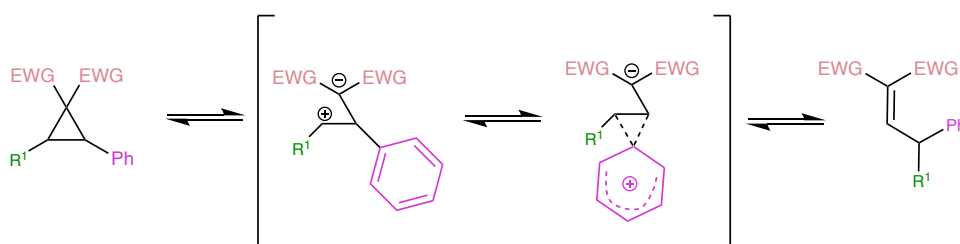


Schéma 46

Une étude de deutériation a été effectuée par J. Janssens lors de son mémoire²⁴ sur un cyclopropane deutéré **5xab** (Schéma 47). En effet, il est intéressant de faire cette étude car le groupement *para*-méthoxyphényle est un très bon stabilisateur de charge mais aussi un très bon groupe migrant. Il en est alors ressorti que l'ouverture du cycle se faisait du côté *para*-méthoxyphényle. Nous en avons donc déduit que la capacité de stabilisation de la charge positive a préséance sur le pouvoir migratoire du groupement pour déterminer le côté de l'ouverture de cycle (Schéma 45) et la nature du groupement migrant.

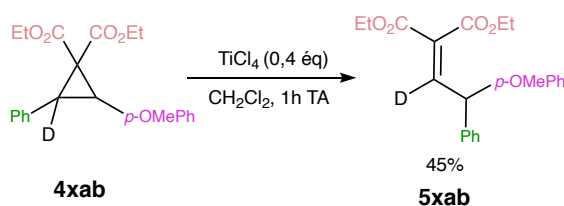


Schéma 47

À la lumière de cette étude, nous pouvons comprendre les résultats obtenus dans notre tableau **3**. En effet, nous pouvons imaginer que plus un groupement stabilise la charge positive plus la formation de l'oléfine homologuée sera facile.

Comme nous l'avons vu, le cyclopropane a alors une plus grande facilité à se réarranger en oléfine homologuée lorsque des substituants électro-donneurs sont en position *para* ou *ortho* (Schéma **48a**). C'est le cas pour le *para*-méthoxyphényl (entrée 1 et 2).

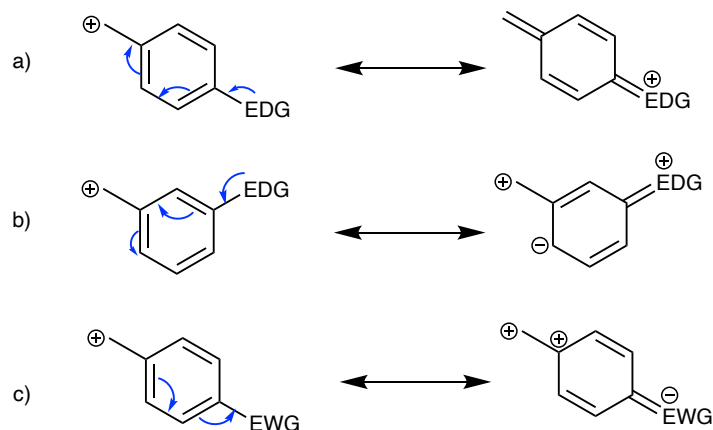


Schéma 48

Mais lorsque ce groupement électro-donneur est mis en position *méta*, il n'y a plus de stabilisation de la charge positive (Schéma **48b**). Le réarrangement est alors moins favorisé et un rendement moyen est obtenu (entrées 4).

Le produit **5xga** (entrée 6) nous démontre parfaitement qu'un groupement mésomère capteur en position *para* défavorise le réarrangement du cyclopropane en oléfine homologuée. L'ouverture de cycle se fera alors, probablement, du côté du groupement phényle. Néanmoins, le groupement *para*-méthoxycarbonylphényle n'est pas un bon groupe migrant. Le réarrangement se fait alors difficilement, ce qui est démontré par notre faible rendement. Afin d'améliorer la réaction, celle-ci pourrait être faite avec un temps de réaction plus long et un plus grand excès d'acide de Lewis. Une autre idée serait d'essayer avec un acide de Lewis différent.

Dans un cas, il a été nécessaire de changer d'acide de Lewis. Il s'agit de la formation de l'oléfine homologuée **5xah** (entrée 7). En effet, lorsque le chlorure de titane (IV) est utilisé, nous avons la formation d'un tout autre produit (Schéma **49**). Ce produit chloré a été aussi obtenu comme sous-produit lors des travaux de l'équipe de Ivanova lors de l'utilisation d'une réaction catalysée par TiCl_4 sur les cyclopropanes D-A.⁴⁵ Il est issu de l'addition d'un ion

chlorure sur l'intermédiaire zwitterionique. Nous avons alors essayé avec un autre acide de Lewis : le chlorure de fer (III). L'oléfine homologuée **5xah** a ainsi été obtenue avec un bon rendement.

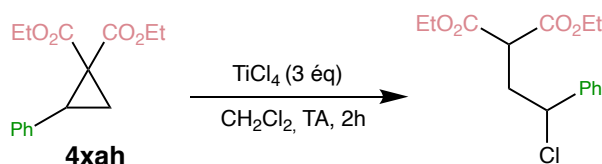


Schéma 49

Le réarrangement a aussi été possible, en donnant des rendements globalement satisfaisants, avec les groupements légèrement électro-capteurs comme les halogénures d'aryles (entrées 5, 10, 14). Cela a aussi été le cas avec les groupements faiblement mésomère donneurs inductifs capteurs comme les groupements naphthyle ou méthylphényle (entrée 3, 15 et 16). Cependant, l'oléfine **5xae** (entrée 10) a eu besoin d'avoir des conditions moins douces afin d'avoir une consommation totale du cyclopropane.

Nous pouvons voir, à nouveau, que l'utilisation de groupements nitriles en tant que EWG est possible et qu'ils donnent accès aussi aux oléfines homologuées (entrées 11 et 12). Cependant, nous avons la formation de produits secondaires, qui se sont vus à l'analyse par RMN ^1H , mais que nous n'avons pas été capable d'identifier. Il a fallu aussi adapter les conditions et faire plusieurs essais car un problème d'isomérisation incomplète était rencontré. En effet, lorsque le réarrangement du cyclopropane est réalisé, la première étape est une isomérisation totale en isomère *trans* de celui-ci (Schéma 50). Cela est dû à la rotation possible lors de l'ouverture de cycle et la plus grande stabilité de l'isomère *trans*. Une isomérisation incomplète serait signe que la complexation de l'acide de Lewis de manière monodentate sur les groupements cyano n'est pas efficace.

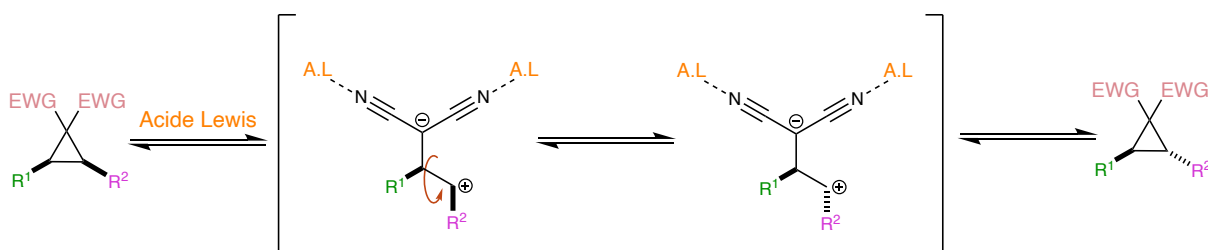


Schéma 50

En ce qui concerne les quantités d'acide de Lewis, une molécule d'acide de Lewis est nécessaire pour complexer chacun des groupements nitriles, contrairement aux esters. Le nombre d'équivalent d'acide de Lewis nécessaire est donc doublé dans le cas des groupements nitriles en tant que EWG. Cela est mis en évidence dans le schéma **50**.

Malgré nos efforts et plusieurs essais, il a été impossible d'obtenir les composés avec des substituants hétéroaromatiques (entrées 8 et 9). En sachant que les cyclopropanes se dégradent totalement dans des conditions standards, nous avons essayé une autre méthode. Nous avons réalisé le réarrangement à basse température, plus précisément à -78°C pendant 4h. Nous n'avons pas observé de dégradation, ce qui était prometteur, mais aucune conversion du cyclopropane n'a été observée. Nous avons alors décidé de tripler le nombre d'équivalents d'acide de Lewis tout en gardant le temps de réaction. Le cyclopropane ne s'est pas dégradé et une isomérisation partielle a eu lieu, prouvant que le cycle ne s'ouvre que difficilement, et que le réarrangement ne s'effectue pas. Un produit non identifié a également commencé à se former dans le cas du substituant pyridyle. Nous avons alors décidé de doubler la durée de réaction mais sans noter de différence dans la composition du brut. Nous avons ensuite augmenté la température à 0°C en prenant un temps réactionnel plus court (3h). Il semblerait alors qu'une réaction se soit déroulée avec le cyclopropane **5xia**, contenant le groupement furyle, car un changement d'aspect et de couleur ont pu être observés. Malheureusement, les analyses RMN ^1H nous ont donné des spectres inexploitable. Il serait intéressant d'essayer d'autres conditions pour la formation de ces oléfines homologuées contenant des hétéroatomes. Par exemple, en essayant de faire cette réaction à une température intermédiaire entre -78°C et 0°C .

Un autre produit n'a pas pu être formé (entrée 13). Le cyclopropane contenant un groupement aryle et un groupement alkyle mène à d'autres produits de réarrangement que l'oléfine homologuée. Le premier produit **5ka'** serait formé par la migration de l'hydrogène en α du méthyle. Le deuxième produit formé **5ka''** serait une lactone résultant d'une cyclisation issu du quench du carbocation de la forme ouverte par l'oxygène de l'un des esters (Schéma **51**). Ceci pourrait être expliqué par le fait que le méthyle est un mauvais groupe migrant et un mauvais stabilisateur de charge positive. La réaction de réarrangement ne serait donc pas favorisée et des réactions secondaires ont eu lieu.

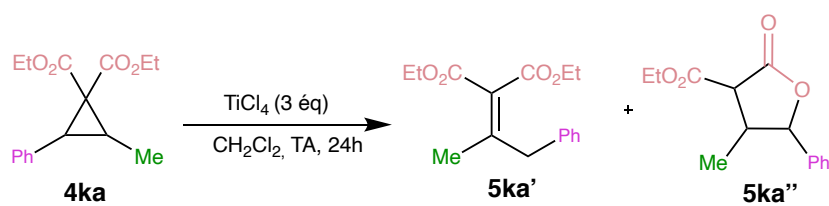


Schéma 51

Nous avons pu, au travers de cette exploration, démontrer que notre méthode est efficace pour la formation d'oléfines homologuées, même si elle a quelques limites. Cependant, à ce stade, cette méthode n'offre pas la possibilité d'avoir des produits énantiopurs.

3.4 Synthèse asymétrique

Après avoir exploré notre stratégie d'homologation à un carbone d'oléfines activées, il serait intéressant de développer une version asymétrique de cette méthodologie. Afin de réaliser cela, nous avons utilisé un sel de sulfonium comportant une copule chirale, tout en gardant les mêmes étapes de réaction pour l'homologation des oléfines activées.

Avant de réaliser la version asymétrique, il a fallu identifier les substituants qui nous permettraient une bonne résolution des deux énantiomères. Nous avons décidé de tester les groupements *para*-méthoxyphényle et naphthyle. Une analyse HPLC chirale des produits **5xba** (Figure 4) et **5xca** (Figure 5) racémiques a été réalisée afin de savoir si les énantiomères étaient facilement séparables.

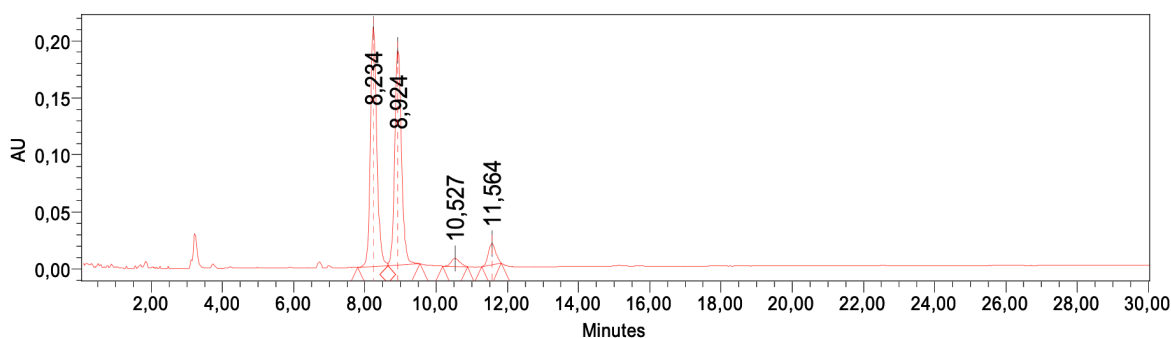


Figure 4

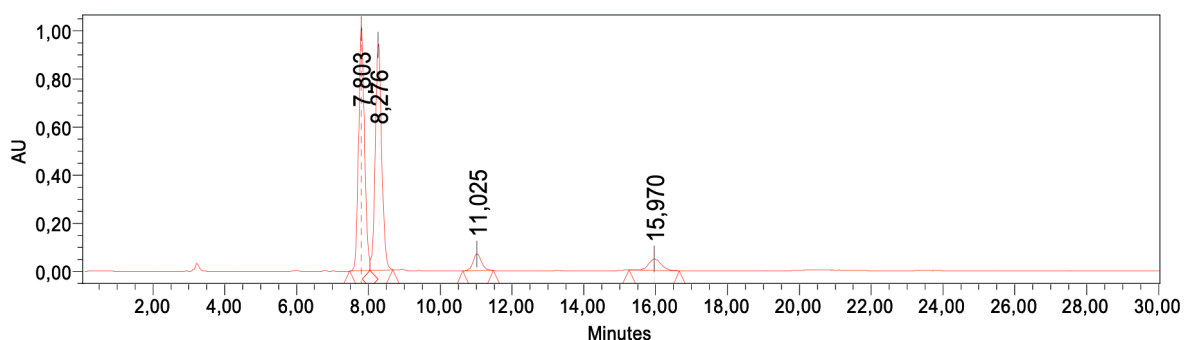


Figure 5

Nous pouvons voir les énantiomères du produit **5xba** sortir à des temps de rétention de 8,234 minutes et 8,924 minutes. Les énantiomères du produit **5xca** sortent à 7,803 minutes et à 8,276 minutes.

Sur base de ces chromatogrammes, nous avons sélectionné le produit **5xba** pour le développement de la version asymétrique. En effet, les deux pics des énantiomères se

chevauchent moins que pour le produit **5xca**, il sera donc, a priori, plus facile de déterminer l'e.e. obtenu dans ce cas.

Ce qui nous mène à la réaction de cyclopropanation énantiosélective suivante (Schéma 52) réalisée avec l'oléfine **3xb** et le sel de sulfonium chiral **1a*** suivie du réarrangement.

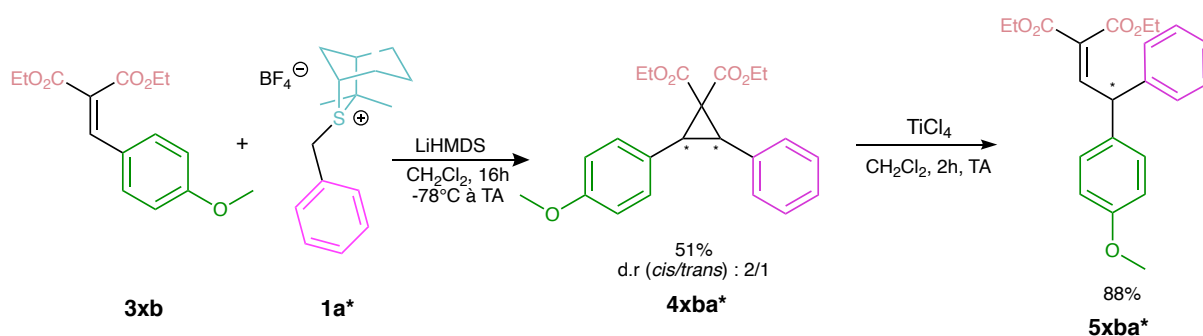


Schéma 52

Comme nous pouvions nous y attendre, la cyclopropanation et le réarrangement se sont aussi bien déroulés que dans le cas de la synthèse du racémique. Nous pouvons cependant observer une augmentation du rapport diastéréoisotopique en faveur de l'isomère *cis* par rapport au cyclopropane **4xba** dans la version non-asymétrique.

Les résultats des analyses HPLC chirale de la version asymétrique (Figure 6) permettent de dire que notre méthode s'est bien déroulée de manière énantiospécifique lors du réarrangement pour la formation de notre oléfine homologuée. En effet, un bon e.e. de 96% est obtenu.

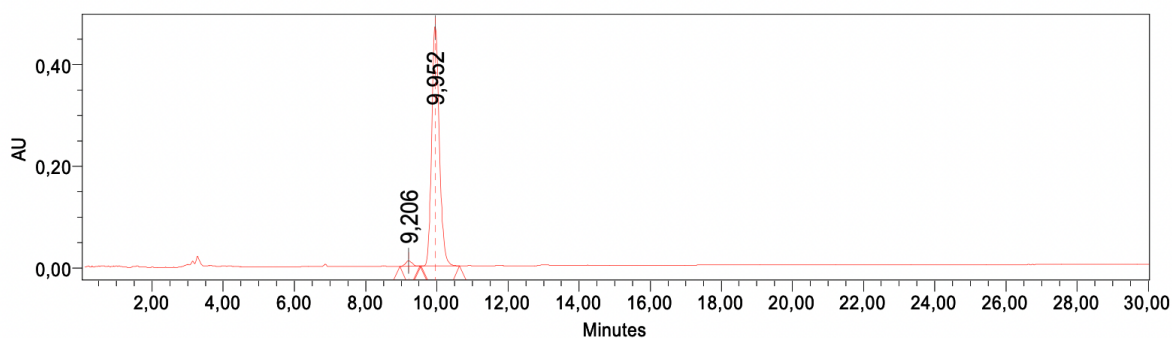


Figure 6

3.5 Formation de dérivés de naphthalène

Afin de valoriser nos oléfines homologuées, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés naphthalène.

Pour développer notre méthode, nous nous sommes basés sur les travaux de recherches de Kozik *et al.* à propos de la synthèse d' α -arylnaphtalènes.⁴⁶ Après avoir formé leur 2-(2,2-diphényléthylidène)malononitrile, qui correspond à notre oléfine homologuée **5yaa**, une benzannulation est provoquée grâce à de l'acide sulfurique (Schéma 53). Ils obtiennent ainsi des dérivés de naphthélamine.

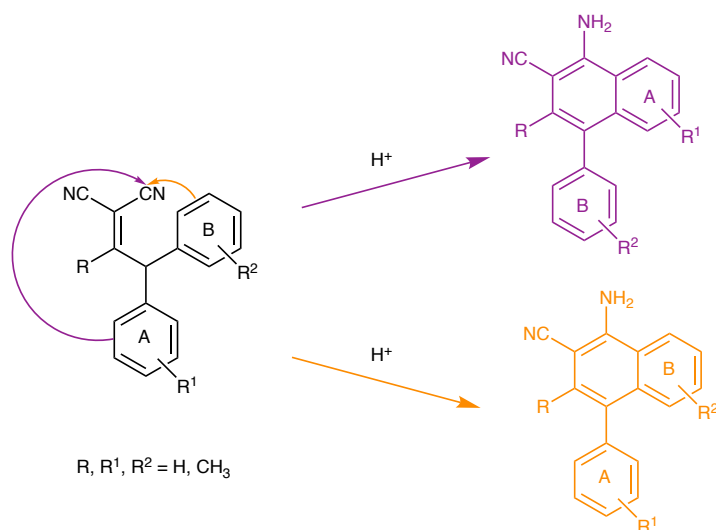


Schéma 53

Nous avons alors essayé cette réaction en modifiant les conditions, mais cette fois-ci, pour la formation de dérivés de naphthalénols. Pour cela, l'oléfine homologuée **5xba**, contenant les groupement esters comme EWG est utilisée. En théorie, la formation de ces composés suit le mécanisme suivant (Schéma 54).

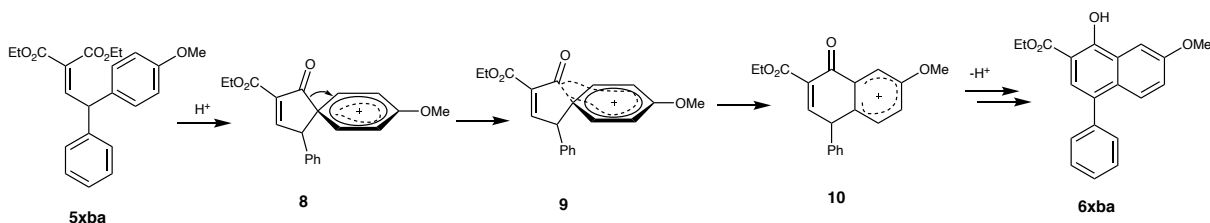


Schéma 54

Une attaque électrophilique en *ipso* d'un des groupements esters mène au cation **8**. Le réarrangement-1,2 donne **10** qui subit une tautomérisation en **6xba** après avoir perdu un proton.

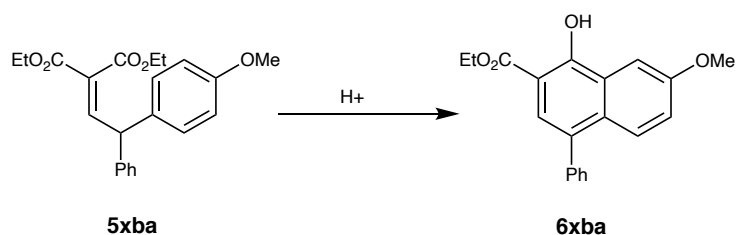


Schéma 55

Entrée	Acide	Eq	V(mL)	Solvant	T (°C)	Durée	Ratio 5xba:6xba ^a
1	H ₂ SO ₄	1	0,15	éthanol	0	1h	3/1
2	H ₂ SO ₄	164	1	éthanol	0	1h	1/4
3	H ₂ SO ₄	274	3	/	0	2h	Conversion totale mais faible rendement
4	AcOH	2,9	1	/	TA	1h	2/1

a) Mesuré par RMN ¹H
Tableau 3

Afin de réaliser cette réaction, nous sommes partis des conditions suivantes : un équivalent d'acide sulfurique concentré pendant 1h à 0°C (entrée 1). Comme la réaction n'était pas complète, nous avons décidé d'augmenter la quantité d'acide et de passer à 1 mL (entrée 2). Nous obtenons alors une meilleure conversion de notre oléfine en produit.

Dans le protocole des recherches de Kozik *et al.*, aucun solvant n'est utilisé. Nous avons donc essayé de dissoudre l'oléfine directement dans l'acide, sans solvant supplémentaire (entrée 3). Nous ne voyons plus de réactif dans notre brut réactionnel, cependant, le produit espéré n'y est pas retrouvé en grande quantité. Nous pensons que d'autres réactions secondaires se sont déroulées.

Nous avons pensé alors à utiliser un acide moins fort, comme l'acide acétique. Sachant, que celui-ci à un point de fusion de 16°C, nous avons réalisé cette réaction à température ambiante (entrée 4). Une amélioration du ratio est observée par rapport à l'entrée 1, mais il reste moins bon que celui de l'entrée 2.

Nous avons purifié le brut le plus prometteur (entrée 2) et nous l'avons analysé par RMN ¹H. Le spectre obtenu nous laisse croire que nous avons le produit désiré, néanmoins, nous n'avions obtenu que 3 mg. Par conséquent, les analyses 2D et ¹³C n'ont pas été effectuées et nous ne pouvons pas conclure avec certitude que c'est bien notre produit par l'analyse RMN.

Nous avons alors fait une analyse de masse qui a détecté un signal correspondant au m/z attendu pour le produit désiré. Il faudrait néanmoins refaire une quantité plus importante de produit afin de compléter nos analyses RMN pour confirmer ou non la nature de notre produit.

4 Conclusions et perspectives

La méthode que nous avons explorée pour l'homologation d'oléfines activées s'est avérée être efficace. L'utilisation de sels de sulfonium lors d'une réaction de type Corey-Chaykovsky nous a permis de former des cyclopropanes D-A avec tous les substituants que nous avons essayé. Nous obtenons globalement une configuration *cis* majoritaire.

Après avoir formé ces cyclopropanes, nous sommes passés à leur réarrangement dans le but de synthétiser nos oléfines homologuées. Nous avons obtenus de bons résultats avec les substituants *para*-méthoxyphényle, *ortho*-fluorophényle, naphthyle. Cependant, d'autres substituants nous ont demandé plus de travail et d'adaptation des conditions afin d'obtenir le produit désiré, comme le *para*-méthylesterphényle et le *méta*-chlorophényle. Malgré nos efforts, nous n'avons pas réussi à obtenir les oléfines homologuées avec les substituants hétéroatomiques et le groupement méthyle. D'autres conditions pourraient être mises en place afin d'essayer d'obtenir les oléfines homologuées des substituants hétéroatomiques, comme des températures plus élevées.

Grâce à cette méthode d'homologation, nous pouvons insérer des nouveaux substituants sur l'oléfine homologuée, ce qui ouvre de nouvelles possibilités de formation de produits. La méthode permet aussi d'avoir l'homologation d'un seul carbone sans ajout de substituant, comme montré avec l'oléfine **5xah**.

Nous avons également développé une version asymétrique de notre méthodologie. Nous avons pu démontrer que cela fonctionnait sur un exemple, le système phényle/*para*-méthoxyphényle. Il serait par conséquent intéressant d'étendre cette méthode à d'autres substituants que nous avons utilisés dans la version racémique de notre travail. Un complément d'information pourrait également être obtenu en réalisant une HPLC chirale sur le cyclopropane afin d'analyser son énantiosélectivité.

La valorisation de nos oléfines homologuées a pu être démontrée grâce à la formation de produits dérivés de naphthalénol. Bien que la spectrométrie de masse nous laisse à penser que nous avons obtenu le produit désiré, il sera nécessaire de reproduire nos expériences sur de plus grosses quantités afin de compléter nos analyses pour confirmer nos hypothèses. La formation de dérivés de naphthélamine est à envisager avec les groupements nitriles en tant que EWG.

5 Partie expérimentale

5.1 Techniques utilisées

Pour les réactions en conditions anhydre, la verrerie est séchée à l'aide d'un bec bunsen sous pression réduite et laissée refroidir à température ambiante sous argon. Afin de garder la verrerie sous atmosphère inerte, un ballon de baudruche rempli à l'argon y est connecté.

Une agitation magnétique a été utilisée pour toutes les réactions.

Un bain isopropanol-carboglacé est utilisé pour les réactions réalisées à -78°C , tandis qu'un bain eau-glace est utilisé pour les réactions à 0°C .

Un bain d'huile de silicone muni d'un agitateur magnétique est utilisé pour les réactions chauffées à reflux.

Les chromatographies sur couches minces ont été effectuées sur des plaques en aluminium couverte d'une silice Merk 60 F₂₅₄ et révélées grâce à une lampe UV et/ou à une solution de permanganate de potassium.

Les chromatographies flash et filtration sur silice ont été réalisées à l'aide de silice Merk 60 (230-400 Mesh).

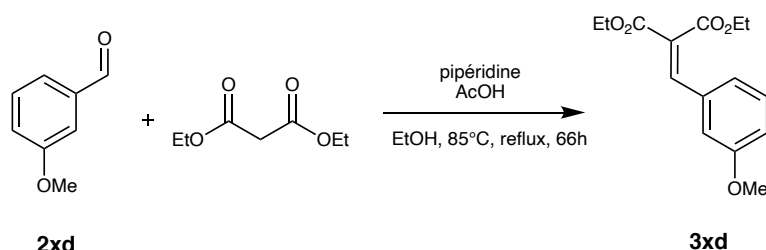
5.2 Analyses

L'enregistrement des spectres RMN a été réalisé sur un spectromètre Bruker Avance II 300 dans le chloroforme deutéré à une fréquence de 300 MHz pour les ^1H et 75 MHz pour les ^{13}C . Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport à la référence interne (TMS, 0 ppm), au pic résiduel du solvant (CHCl_3 : 7,26 ppm pour le proton, CDCl_3 : 77,16 ppm pour le carbone). L'attribution des signaux a nécessité dans certains cas l'usage d'expériences supplémentaires de RMN 1D (^{13}C DEPT-Q) ou RMN 2D (COSY, HMQC, HMBC).

Les spectres de masses à haute résolution ont été enregistrés sur un appareil Thermo Orbitrap Exactive. L'ionisation se fait par ESI ou par APCI, et les valeurs sont exprimées en Dalton.

5.3 Formation des oléfines activées

5.3.1 2-(3-Méthoxybenzylidène)malonate de diéthyle (3xd)



Composés	MM(g/mol)	d	m(g)	V(mL)	n (mmol)	Eq
Aldéhyde 2xd	136,15	1,115	1,000	0,90	7,345	1,2
Diéthylmalonate	160,17	1,05	0,980	0,93	6,121	1
Pipéridine	85,15	0,895	0,078	0,09	0,918	0,15
Acide acétique glacial	60,05	1,05	0,055	0,05	0,918	0,15
Ethanol				12		solv

Dans un ballon monocol muni d'un barreau magnétique, l'éthanol, l'aldéhyde, le diéthylmalonate, la pipéridine et l'acide acétique glacial sont ajoutés successivement. Le ballon est équipé d'un tube réfrigérant. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux et laissé sous agitation pendant le week-end. Après retour à température ambiante, l'éthanol est évaporé sous pression réduite. Le brut est repris dans du DCM, puis lavé à l'acide chlorhydrique 1M et concentré sous pression réduite. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 1,145 g d'une huile jaune.

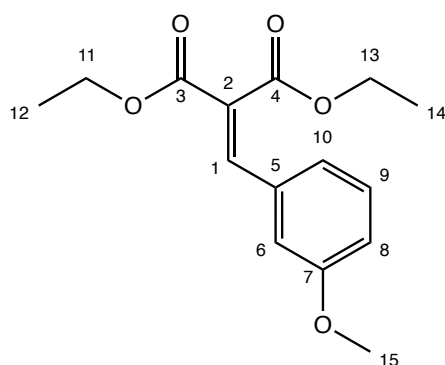
Formule brute: C₁₅H₁₈O₅

Masse molaire: 278,30 g/mol

Purification: chromatographie flash, 95/5 Hexane/AcOEt

Rendement après purification : 67 %

Aspect: huile jaune

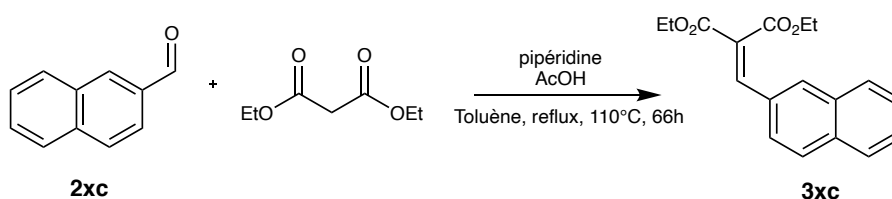


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (s, 1H, H¹), 7,35 – 6,83 (m, 4H, H^{aromatiques}), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H^{11 ou 13}), 4,32 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H^{11 ou 13}), 3,80 (s, 3H, H¹⁵), 1,34 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H^{12 ou 14}), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H^{12 ou 14}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167,2; 166,6; 159,7; 141,8; 134,1; 129,7; 126,5; 121,9; 116,4; 114,2; 61,6; 61,6; 55,1; 14,1; 14,1.

HRMS (ESI) calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5$: 279,12253. Mesurée : 279,12270 ($\text{M}+\text{H}^+$)

5.3.2 2-(Naphthalèn-2-ylméthylène)malonate de diéthyle (3xc)



Composés	MM(g/mol)	d	m(g)	V(mL)	n (mmol)	Eq
Naphtaldéhyde	156,18		0,500		3,201	1,1
Diéthylmalonate	160,17	1,05	0,466	0,44	2,910	1
Pipéridine	85,15	0,895	0,037	0,04	0,437	0,15
Acide acétique glacial	60,05	1,05	0,026	0,02	0,437	0,15
Toluène				25		solv

Dans un ballon monocol muni d'un barreau magnétique, les réactifs sont ajoutés dans l'ordre suivant dans 25 mL de toluène : l'aldéhyde, le diéthylmalonate, la pipéridine et l'acide acétique glacial. Le ballon est équipé d'un appareil de Dean-Stark surmonté d'un tube réfrigérant. Le mélange réactionnel est porté à reflux à 110°C et laissé sous agitation pendant 66 h. La solution est lavée à l'acide chlorhydrique 1M, et la phase aqueuse est extraite trois fois au toluène. Les phases organiques sont rassemblées et lavées à la saumure, puis séchées

sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 216 mg d'une huile orange.

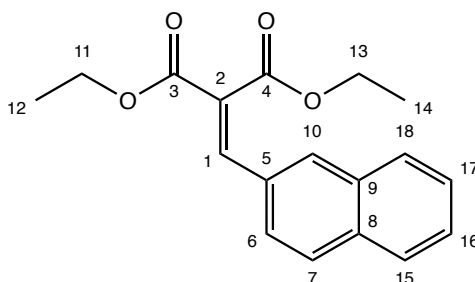
Formule brute: C₁₈H₁₈O₄

Masse molaire: 298,34 g/mol

Purification : chromatographie flash, 95/5 Hexane/AcOEt

Rendement après purification : 23%

Aspect: huile orange

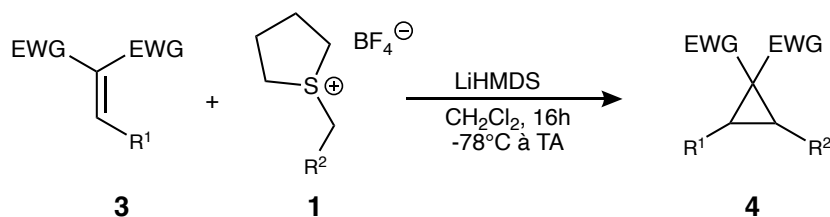


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (dt, *J* = 1,4, 0,7 Hz, 1H, H¹⁰), 7,92 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H, H¹), 7,90 – 7,79 (m, 3H, H_{6,7,15}), 7,61 – 7,46 (m, 3H, H₁₆₋₁₈), 4,37 (q, *J* = 7,2 Hz, 4H, H₁₁ et 13), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H₁₂ ou 14), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H₁₂ ou 14).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166,7; 164,3; 142,2; 134,1; 133,1; 130,9; 130,5; 128,8; 128,6; 127,8; 127,7; 126,8; 126,4; 125,3; 61,8; 61,7; 14,2; 14,0.

HRMS (ESI) calculée pour C₁₈H₁₈O₄: 299,12779. Mesurée : 299,12279 (M+H⁺).

5.4 Formation des cyclopropanes



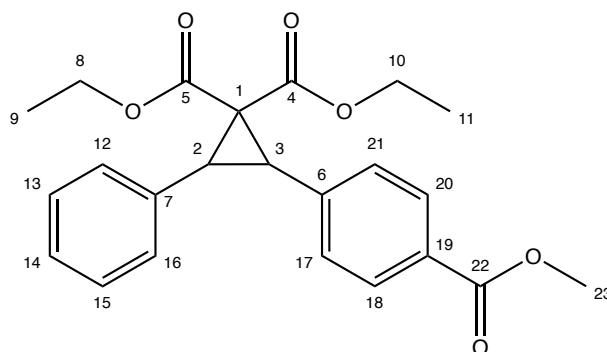
Procédure générale

Dans un ballon tricol muni d'un barreau magnétique séché à la flamme et placé sous argon, le sel de sulfonium est dissout dans 10 mL de DCM anhydre. Le LiHMDS est ensuite ajouté goutte à goutte à -78°C .

Dans un ballon monocol séché à la flamme et placé sous argon, l'oléfine est diluée dans 5 mL de DCM anhydre et est ensuite ajoutée goutte à goutte à la solution précédente, toujours à -78°C . Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant la nuit en le laissant remonter à température ambiante.

La réaction est stoppée par ajout d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir le produit brut.

5.4.1 2-(4-(Méthoxycarbonyl)phényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle
(4xga)



Composés	MM(g/mol)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfonium 1a	266,10	0,301		1,130	1,2
Oléfine 3xg	274,32	0,258		0,942	1
LiHMDS (1M dans THF)	167,33		1,13	1,130	1,2
DCM	84,96		15		solv

Formule brute: C₂₃H₂₅O₆

Masse molaire: 278,30 g/mol

Purification : chromatographie flash, 95/5 Hexane/AcOEt

Masse obtenue : 65 mg

Rendement après purification: 23%

Aspect: huile jaune

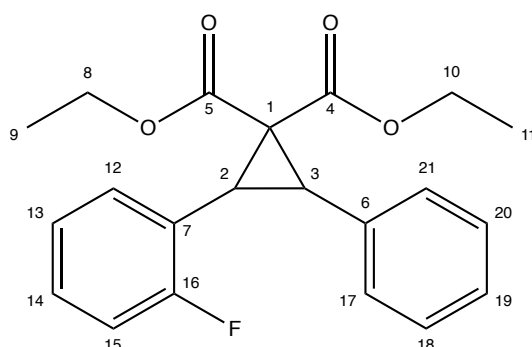
d.r. cis/trans : 2/1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H¹⁸ et ²⁰ trans), 7,84 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H¹⁸ et ²⁰ cis), 7,52 – 7,00 (m, 14H, H¹²⁻¹⁶ cis et trans + H¹⁷ et ²¹ cis et trans), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 4H, H⁸ ou ¹⁰ cis), 4,00 – 3,90 (m, 6H, H⁸ ou ¹⁰ cis + H⁸ et ¹⁰ trans), 3,91 (s, 3H, H²³ trans), 3,88 (s, 3H, H²³ cis), 3,85 (s, 2H, H² et ³ trans), 3,37 (d, J = 10,5 Hz, 1H, H² ou ³ cis), 3,31 (d, J = 10,5 Hz, 1H, H² ou ³ cis), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ cis), 0,97 (t, J = 7,1 Hz, 9H, H⁹ ou ¹¹ cis + H⁹ et ¹¹ trans).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 174,6 ; 173,9; 170,4; 165,7; 138,6; 138,4; 132,4; 130,8; 130,7; 129,6; 129,3; 129,1; 129,0; 128,8; 128,7; 128,6; 128,4; 128,3; 128,2; 127,7; 127,1; 126,6; 62,5; 61,7; 61,7; 61,3; 52,2; 52,2; 45,7; 41,5; 35,7; 35,2; 34,7; 34,3; 14,2; 14,0; 13,9; 13,7.

HRMS (ESI) calculée pour C₂₃H₂₆O₆: 397,16471. Mesurée : 397,16456 (M+H⁺).

5.4.2 2-(2-Fluorophényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xae)



Composés	MM(g/mol)	d	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfonium 1e	285,12		0,300		1,052	1,2
Oléfine 3xa	248,28	1,11	0,218	0,20	0,877	1
LiHMDS (1M dans THF)	167,33			1,05	1,052	1,2
DCM	84,96			15		solv

Formule brute: C₂₁H₂₁FO₄

Masse molaire: 356,39 g/mol

Purification : chromatographie flash, 92/8 Hexane/AcOEt

Masse obtenue: 189 mg

Rendement après purification : 60 %

Aspect: Huile jaunâtre fluide

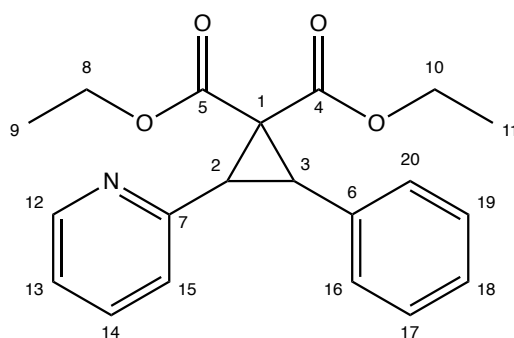
d.r. cis/trans : 8/2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 – 6,84 (m, 18H, H^{aromatiques}), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 4H, H^{8 et 10 trans}), 4,01 – 3,86 (m, 4H, H^{8 et 10 cis}), 3,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H^{2 ou 3 trans}), 3,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H, H^{2 ou 3 trans}), 3,39 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H^{2 ou 3 cis}), 3,28 (d, J = 10,2 Hz, 1H, H^{2 ou 3 cis}), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11 cis}), 0,98 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11 trans}), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11 trans}), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11 cis}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,4 ; 164,2 (d, J = 247,8 Hz) ; 133,4 ; 131,7 (d, J = 3,1 Hz) ; 129,9 ; 129,0 ; 128,9 (d, J = 8,6 Hz) ; 128,8 ; 128,4 ; 127,7 ; 127,0 ; 122,9 ; 120,6 (d, J = 13,6 Hz) ; 115,2 (d, J = 22,0 Hz) ; 62,4 ; 61,1 ; 40,7 ; 34,8 ; 29,5 (d, J = 4,0 Hz) ; 14,2 ; 13,7.

HRMS (ESI) calculée pour C₂₁H₂₂FO₄: 357,14981. Mesurée : 357,14996 (M+H⁺)

5.4.3 2-Phényl-3-(pyridin-2-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xja)



Composés	MM(g/mol)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfonium 1a	266,10	0,300		1,127	1,2
Oléfine 3xj	249,27	0,234		0,939	1
LiHMDS (1M dans THF)	167,33		1,1	1,127	1,2
DCM	84,96		15		solv

Formule brute: C₂₀H₂₁NO₄

Masse molaire: 339,39 g/mol

Purification : chromatographie flash, 9/1 Hexane/AcOEt

Masse obtenue: 100 mg

Rendement après purification: 31%

Aspect: huile jaune visqueuse

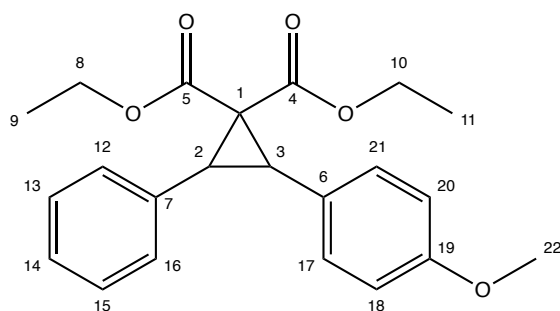
d.r. cis/trans : 1/2

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,51 (ddd, *J* = 4,9, 1,8, 0,9, 1H, H¹² *trans*), 8,29 (ddd, *J* = 4,9, 1,9, 0,9, 1H, H¹² *cis*), 7,64 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H¹⁴ *trans*), 7,52 (td, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H, H¹⁴ *cis*), 7,44 – 7,10 (m, 14H, H¹⁶⁻²⁰ et H¹³ et ¹⁵ *cis* et *trans*), 4,36 – 4,22 (m, 2H, H⁸ ou ¹⁰ *cis*), 4,06 – 3,89 (m, 6H, H⁸ et ¹⁰ *trans* et H⁸ ou ¹⁰ *cis*), 3,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H² ou ³ *trans*), 3,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H² ou ³ *trans*), 3,45 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H² ou ³ *cis*), 3,35 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H, H² ou ³ *cis*), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ *cis*), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ *trans*), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ *cis*), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ *trans*).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166,8; 166,4; 155,2; 149,2; 148,1; 136,3; 135,4; 134,6; 131,2; 128,9; 128,2; 127,4; 126,7; 124,8; 123,9; 122,1; 121,4; 62,3; 61,6; 61,5; 60,8; 53,5; 45,8; 36,6; 35,6; 14,2; 13,9; 13,9; 13,7.

HRMS (ESI) calculée pour C₂₀H₂₂NO₄: 340,15425. Mesurée : 340,15433 (M+H⁺).

5.4.4 2-(4-Méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xba)



Composés	MM(g/mol)	d	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfonium 1a	296,13		0,300		1,013	2
Oléfine 3xb	248,28	1,107	0,126	0,11	0,507	1
LiHMDS (1M dans THF)	167,33			1	1,013	2
DCM	84,96			15		solv

Formule brute: C₂₂H₂₄O₅

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 0,282 g

Rendement: quant.

Aspect: Huile brune

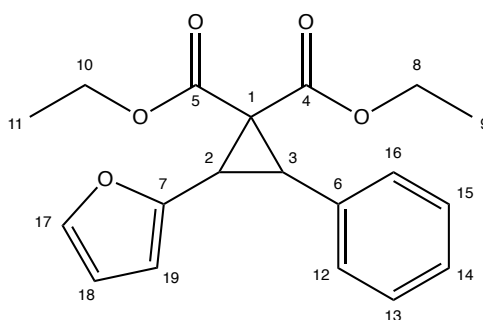
d.r. cis/trans : 1/1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 6,96 (m, 10H, H¹²⁻¹⁶), 6,84 (d, *J* = 8,7 Hz, 4H, H¹⁷ et ²¹), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H, H¹⁸ et ²⁰), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H⁸ ou ¹⁰ *cis*), 4,00 – 3,89 (m, 6H, H⁸ ou ¹⁰ *cis* + H⁸ et ¹⁰ *trans*), 3,79 (s, 3H, H²² *trans*), 3,78 (s, 2H, H² et ³ *trans*), 3,76 (s, 3H, H²² *cis*), 3,27 (s, 2H, H² et ³ *cis*), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ *cis*), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ *trans*), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ *trans*), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ *cis*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,8; 166,8; 159,0; 134,9; 133,2; 132,0; 130,8; 129,0; 128,4; 127,6; 126,9; 124,7; 113,8; 113,0; 62,3; 61,2; 55,4; 45,5; 35,1; 34,8; 14,1; 13,9.

HRMS (APCI) calculée pour C₂₂H₂₅O₅ : 369,16965. Mesurée : 369,16955 (M+H⁺).

5.4.5 2-(Furan-2-yl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xia)



Composés	MM(g/mol)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfonium 1a	266,10	0,300		1,127	1,2
Oléfine 3xi	238,24	0,224		0,939	1
LiHMDS (1M dans THF)	167,33		1,13	1,127	1,2
DCM	84,96		15		solv

Formule brute: C₁₉H₂₀O₅

Masse molaire: 328,36 g/mol

Purification : chromatographie flash, 95/5 Hexane/AcOEt

Masse obtenue : 156 mg

Rendement après purification : 51%

Aspect: Huile transparente

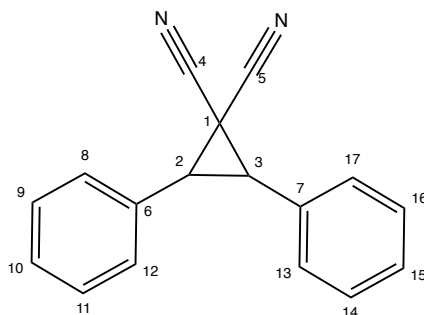
d.r. cis/trans : 1/2

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,12 (m, 12H, H^{aromatiques}), 6,32 (dd, *J* = 3,3 Hz, 1H, H¹⁸ *trans*), 6,25 (dd, *J* = 3,3, 1,9 Hz, 1H, H¹⁸ *cis*), 6,23 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, H¹⁹ *trans*), 5,98 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, H¹⁹ *cis*), 4,28 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, H^{8 ou 10} *cis*), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{8 ou 10} *trans*), 4,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, H^{8 ou 10} *cis*), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{8 ou 10} *trans*), 3,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H^{2 ou 3} *trans*), 3,70 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H^{2 ou 3} *trans*), 3,28 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H, H^{2 ou 3} *cis*), 3,28 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H, H^{2 ou 3} *cis*), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11} *cis*), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11} *trans*), 1,03 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11} *trans*), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11} *cis*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,0; 166,6; 166,2; 149,5; 147,9; 142,3; 141,8; 134,0; 132,7; 130,4; 128,9; 128,4; 127,7; 127,2; 110,6; 110,5; 109,8; 108,0; 62,5; 61,8; 61,6; 61,3; 44,9; 40,1; 34,7; 34,6; 28,6; 27,7; 14,2; 14,1; 13,9; 13,8.

HRMS (APCI) calculée pour C₁₉H₂₁O₅: 329,13841. Mesurée : 329,13835 (M+H⁺).

5.4.6 2,3-Diphénylcyclopropane-1,1-dicarbonitrile (**4yaa**)



Composés	MM(g/mol)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfonium 1a	266,10	0,300		1,127	1,2
Oléfine 3ya	154,17	0,145		0,939	1
LiHMDS (1M dans THF)	167,33		1,13	1,127	1,2
DCM	84,96		15		solv

Formule brute: C₁₇H₁₂N₂

Masse molaire: 244,30 g/mol

Purification: Filtration sur silice flash 90/10 Hexane/AcOEt

Masse obtenue : 117 mg

Rendement après purification : 38%

Aspect: Huile jaune

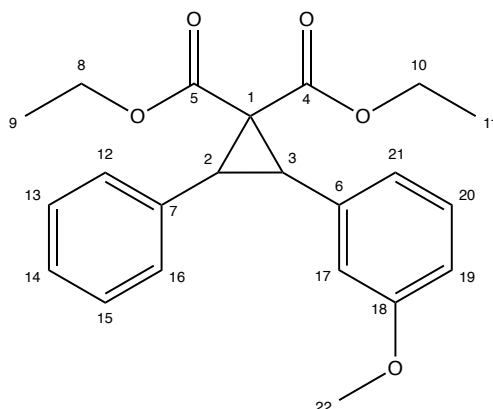
d.r. cis/trans : 2/1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 – 7,22 (m, 16H, H^{aromatiques}), 7,14 – 7,00 (m, 4H, H^{10 et 15}), 3,68 (s, 2H, H^{2 et 3 cis}), 3,60 (s, 2H, H^{2 et 3 trans}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 134,8; 134,3 ; 130,8; 130,0; 129,7; 129,4; 129,2; 129,0; 128,9; 128,8; 127,9; 113,2; 39,0; 38,9; 15,5.

HRMS (APCI) calculée pour C₁₇H₁₃N₂: 245,10005. Mesurée : (M+H⁺).

5.4.7 2-(3-Méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xda)



Composés	MM(g/mol)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfonium 1a	266,10	0,300		1,127	1,2
Oléfine 3xd	278,3	0,261		0,939	1
LiHMDS (1M dans THF)	167,33		1,13	1,127	1,2
DCM	84,96		15		solv

Formule brute: C₂₂H₂₄O₅

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 271 mg

Rendement: 78 %

Aspect: Huile orangée liquide

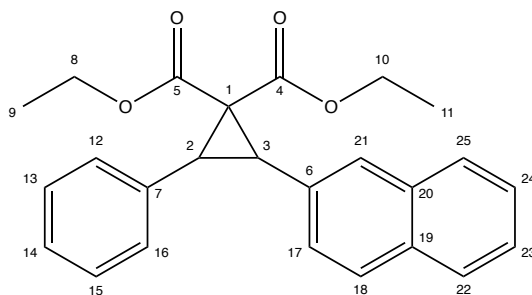
d.r. cis/trans : 2/1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 – 6,54 (m, 18H, H_{aromatiques}), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H⁸ ou ¹⁰ cis), 4,03 – 3,87 (m, 6H, H⁸ ou ¹⁰ cis + H⁸ et ¹⁰ trans), 3,80 (s, 3H, H²² trans), 3,79 (s, 2H, H² et ³ cis), 3,59 (s, 3H, H²² cis), 3,30 (s, 2H, H² et ³ trans), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ cis), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ trans) 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ trans), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H⁹ ou ¹¹ cis).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,7; 158,7; 136,3; 134,7; 132,9; 128,9; 128,5; 127,5; 123,2; 113,4; 113,1; 62,3; 61,5; 55,3; 45,5; 41,2; 34,7; 34,5; 13,9; 13,7.

HRMS (APCI) calculée pour C₂₂H₂₅O₅ : 369,16965. Mesurée : 369,16955 (M+H⁺)

5.4.8 2-(Naphthalèn-2-yl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xca)



Composés	MM(g/mol)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfonium 1a	298,34	0,175		0,586	1,2
Oléfine 3xc	266,1	0,187		0,703	1
LiHMDS (1M dans THF)	167,33		0,70	0,703	1,2
DCM	84,96		15		solv

Formule brute: C₂₅H₂₄O₄

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 0,196 g

Rendement: 86 %

Aspect: Huile orangée

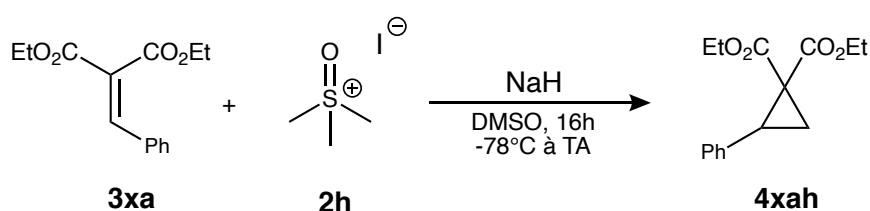
d.r. cis/trans : 1/1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85 – 7,02 (m, 12H, H^{aromatiques}), 4,32 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{8 ou 10 cis}), 4,04 – 3,84 (m, 6H, H^{8 et 10 trans} + H^{8 ou 10 cis}), 3,92 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H^{2 ou 3 trans}), 3,89 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H, H^{2 ou 3 trans}), 3,48 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H^{2 ou 3 cis}), 3,38 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H^{2 ou 3 cis}), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11 cis}), 0,96 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11 trans}), 0,90 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11 cis}), 0,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11 trans}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,7; 166,0; 134,8; 133,1; 133,0; 132,4; 130,8; 130,1; 129,0; 128,4; 127,7; 127,7; 127,6; 127,1; 127,0; 126,8; 126,3; 62,4; 61,2; 45,7; 41,4; 35,8; 35,6; 14,2; 14,0.

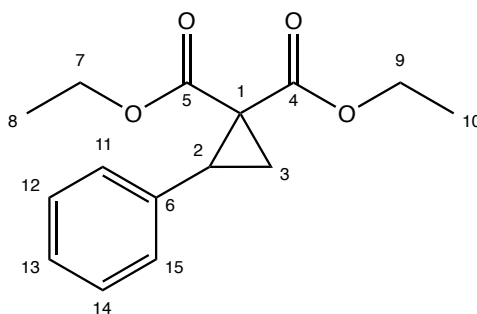
HRMS (ESI) calculée pour C₂₅H₂₅O₄ : 389,17474. Mesurée: 389,17474 (M+H⁺).

5.4.9 2-Phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (4xah)



Dans un ballon tricol muni d'un barreau magnétique, séché à la flamme et placé sous argon, le NaH est lavé trois fois au *n*-hexane, puis 5 mL de DMSO anhydre y sont ajoutés. Le sel de sulfoxonium est ajouté au mélange en une fois sans être dissout préalablement et 6 mL de DMSO sont ajoutés au mélange réactionnel. La réaction est laissée sous agitation 1 h avant d'être placée dans un bain à 0°C. Dans un ballon monocol séché à la flamme et placé sous argon, l'oléfine est dissoute dans 3 mL de DMSO avant d'être ajoutée à la solution précédente. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant la nuit en le laissant remonter à température ambiante.

La réaction est stoppée par l'ajout d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 205 mg d'une huile incolore.



Composés	MM(g/mol)	d	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfoxonium	220,07		0,300		1,363	1,1
Oléfine 3xa	248,28	1,11	0,308	0,28	1,239	1
NaH (38% w/w)	24,00		0,086		1,363	1,1
DMSO	78,13			14		solv

Formule brute: C₁₅H₁₈O₄
Masse molaire: 262,31 g/mol
Purification : /
Masse obtenue : 205 mg
Rendement: 63 %
Aspect: Huile incolore

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 – 7,18 (m, 5H, H^{aromatiques}), 4,38 – 4,15 (m, 2H, H⁷ ou ⁹), 3,84 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H⁷ ou ⁹), 3,22 (t, J = 8,5 Hz, 1H, H²), 2,18 (dd, J = 8,0, 5,0 Hz, 1H, H^{3a}), 1,70 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 1H, H^{3b}), 0,86 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H⁸ ou ¹⁰).

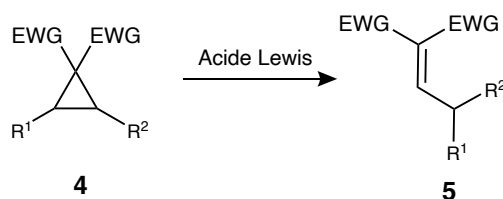
Le signal de H² apparait comme un triplet, il s'agit en réalité d'un doublet de doublet, les protons H³ étant diastéréotopiques (système AB).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,0; 166,8; 134,8; 128,7; 128,2; 127,4; 61,8; 61,2; 37,5; 32,3; 18,8 ; 14,2; 13,8.

HRMS (ESI) calculée pour C₁₅H₁₉O₄ : 263,12771. Mesurée: 263,12779 (M+H⁺).

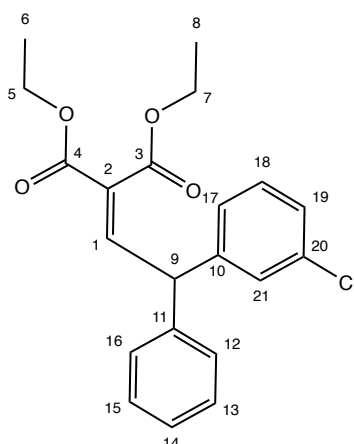
5.5 Formation des oléfines homologuées

Procédure générale



Un ballon bicol muni d'un barreau magnétique est séché à la flamme sous vide avant d'être placé sous atmosphère d'argon. Le cyclopropane y est dissout dans du DCM anhydre. L'acide de Lewis est ajouté lentement à la solution (le FeCl₃ nécessite d'être préalablement dissout dans du DCM anhydre). La réaction est maintenue sous agitation un certain temps (voir ci-dessous) à température ambiante. La réaction est stoppée par ajout d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO₄ et filtrées. Elles sont ensuite concentrées sous pression réduite pour obtenir le produit brut.

5.5.1 2-(2-(3-Chlorophényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xae)



Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4xae	372,85		0,080		0,215	1
TiCl ₄	189,68	1		1,3	1,287	6
DCM	84,96			5		solv

Temps de réaction : 72h

Formule brute: C₂₁H₁₄ClO₄

Masse molaire: 372,85 g/mol

Purification : Filtration sur silice flash 90/10 Hexane/AcOEt

Masse obtenue : 47 mg

Rendement après purification : 58 %

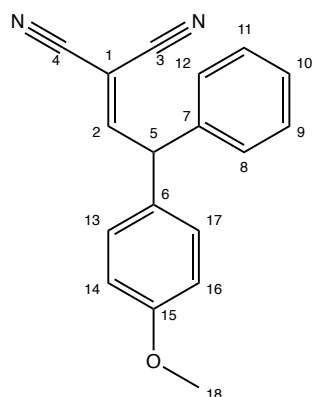
Aspect: Huile jaunâtre

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, H¹), 7,32 – 7,04 (m, 9H, H^{aromatiques}), 5,13 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, H⁹), 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, H^{5 et 7}), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, H^{6 et 8}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,2; 163,9; 147,6; 143,4; 140,6; 134,8; 130,1; 129,7; 129,1; 128,8; 128,6; 127,8; 127,5; 126,7; 61,8; 61,7; 49,9; 14,2; 14,2.

HRMS (ESI) calculée pour C₂₁H₁₅ClO₄ : 373,12022 Mesurée: 373,12011 (M+H⁺).

5.5.2 2-(2-(4-Méthoxyphényl)-2-phénylethylidène)malononitrile (5yba)



Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4yba	274,32		0,118		0,428	1
TiCl ₄	189,68	1		2,6	2,613	6
DCM	84,96			5		solv

Temps de réaction : 24h

Formule brute: C₁₈H₁₄N₂O

Masse molaire: 274,32 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 89 mg

Rendement: 76 %

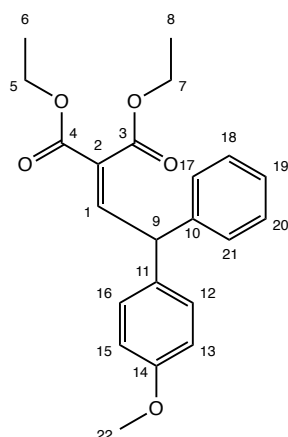
Aspect: Huile brune visqueuse

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, H²), 7,46 – 6,81 (m, 9H, H^{aromatiques}), 4,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H⁵), 3,79 (s, 3H, H¹⁸).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167,3; 160,1; 129,4; 128,7; 128,4; 128,1; 128,0; 127,7; 114,5; 63,4; 59,6; 56,4; 55,4; 53,6; 42,0; 38,3; 31,3.

HRMS (ESI) calculée pour C₁₈H₁₅N₂O : 275,11788. Mesurée: 275,11789 (M+H⁺).

5.5.3 2-(2-(4-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xba)



Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4xba	368,42		0,080		0,217	1
TiCl ₄	189,68	1		0,09	0,087	0,4
DCM	84,96			5		solv

Temps de réaction : 2h

Formule brute: C₂₂H₂₄O₅

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : Pad sur silice 90/10 Hexane/AcOEt

Masse obtenue : 44 mg

Rendement après purification: 55%

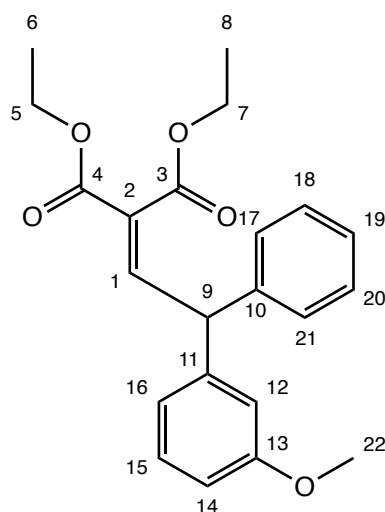
Aspect: Huile jaune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H¹), 7,33 – 7,14 (m, 5H, H¹⁷⁻²¹), 7,11 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H^{12 et 16}), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H^{13 et 15}), 5,10 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H⁹), 4,30 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, H^{5 ou 7}), 4,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, H^{5 ou 7}), 3,79 (s, 3H, H²²), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{6 ou 8}), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{6 ou 8}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,4; 164,1; 158,7; 148,8; 141,6; 133,3; 129,5; 128,9; 128,4; 127,9; 127,1; 114,3; 114,2; 61,6; 55,4; 49,5; 14,3; 14,2.

HRMS (APCI) calculée pour C₂₂H₂₅O₅: 369,16965. Mesurée : 369,16957 (M+H⁺).

5.5.4 2-(2-(3-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xda)



Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4xda	368,42		0,090		0,245	1
TiCl ₄	189,68	1		0,07	0,735	0,4
DCM	84,96			5		solv

Temps de réaction : 24h

Formule brute: C₂₂H₂₄O₅

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 57 mg

Rendement: 63 %

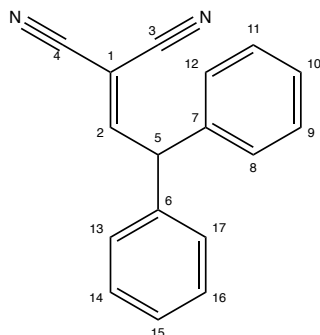
Aspect: Huile jaune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H¹), 7,41 – 7,28 (m, 5H, H¹⁷⁻²¹), 6,84 – 6,70 (m, 4H, H^{12, 14-16}), 5,12 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H⁹), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{5 ou 7}), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{5 ou 7}), 3,77 (s, 3H, H²²), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{6 ou 8}), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{6 ou 8}).

Spectre ¹³C RMN n'est pas exploitable.

HRMS (ESI) calculée pour C₂₂H₂₅O₅: 369,16972. Mesurée : 369,16965 (M+H⁺).

5.5.5 2-(2,2-Diphényléthylidène)malononitrile (5yaa)



Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4yaa	244,29		0,071		0,290	1
TiCl ₄	189,68	1		1,74	1,741	6
DCM	84,96			5		solv

Temps de réaction : 48 h

Formule brute: C₁₇H₁₂N₂

Masse molaire: 244,30 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 62 mg

Rendement: 87 %

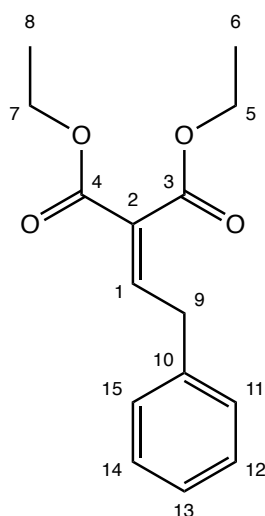
Aspect: Huile orangée

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,70 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, H²), 7,52 – 7,12 (m, 10H, H^{aromatiques}), 5,34 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, H⁵).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167,9; 138,4; 129,6; 128,4; 128,2; 112,1; 89,2; 54,1.

HRMS (ESI) calculée pour C₁₇H₁₂N₂: 245,10745. Mesurée : 245,10732 (M+H⁺).

5.5.6 2-(2-Phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xah)



Composés	MM(g/mol)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4xah	262,3	0,060		0,229	1
FeCl ₃	162,2	0,111		0,686	3
DCM	84,96		5		solv

Temps de réaction : 24 h

Formule brute: C₁₅H₁₈O₄

Masse molaire: 262,31 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 38 mg

Rendement: 62 %

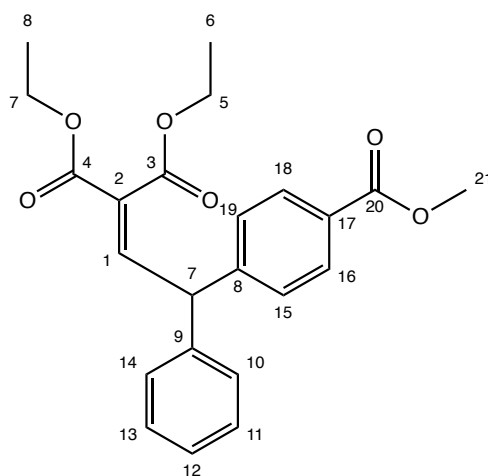
Aspect: Huile orange foncé

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 – 7,17 (m, 5H, H^{aromatiques}), 7,08 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H, H¹), 4,35 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{5 ou 7}), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{5 ou 7}), 3,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, H⁹), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{6 ou 8}), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{6 ou 8}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,5; 164,0; 146,9; 129,6; 129,1; 129,1; 128,9; 127,0; 61,6; 61,5; 36,0; 14,3; 14,2.

HRMS (ESI) calculée pour C₁₅H₁₈O₄Na : 285,10965. Mesurée : 285,10973 (MNa⁺).

5.5.7 2-(2-(4-(Méthoxycarbonyl)phényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xga)



Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4xga	396,44		0,065		0,163	1
TiCl ₄	189,68	1		0,49	0,490	3
DCM	84,96			5		solv

Temps de réaction : 24 h

Formule brute: C₂₃H₂₄O₆

Masse molaire: 396,44 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 14 mg

Rendement: 21 %

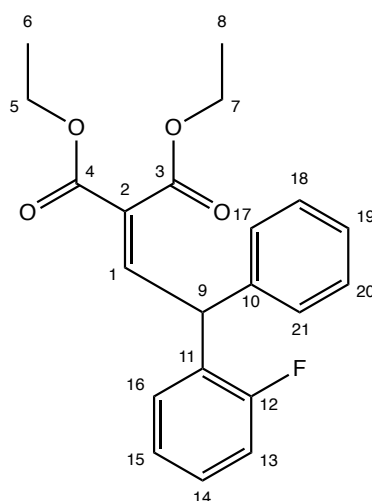
Aspect: Huile

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, H¹), 7,39 – 6,94 (m, 9H, H^{aromatiques}), 5,22 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H, H⁹), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H⁵ ou ⁷), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H⁵ ou ⁷), 3,91 (s, 3H, H²¹), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁶ ou ⁸), 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁶ ou ⁸).

Spectre ¹³C RMN pas exploitable.

HRMS (ESI) calculée pour C₂₃H₂₄O₆Na : 419,14670. Mesurée : 419,14651 (MNa⁺).

5.5.8 2-(2-(2-Fluorophényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xae)



Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4xae	356,39		0,055		0,155	1
TiCl ₄	189,68	1		0,47	0,466	3
DCM	84,96			5		solv

Temps de réaction : 48 h

Formule brute: C₂₁H₂₁FO₄

Masse molaire: 356,39 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 52 mg

Rendement: 94 %

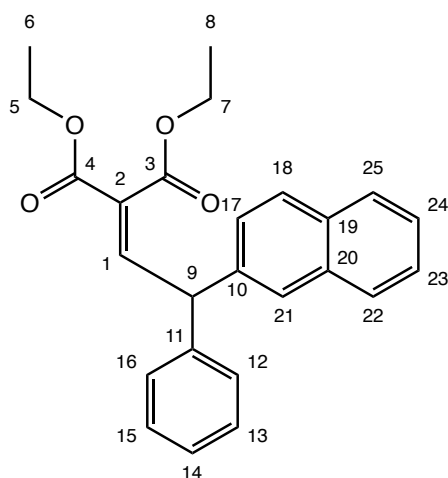
Aspect: Huile brune visqueuse

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 10,5, 1H, H¹), 7,30 (d, *J* = 7,4 Hz, 9H, H^{aromatiques}), 5,43 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H, H⁹), 4,26 (d, *J* = 7,1, 2H, H^{5 ou 7}), 4,20 (q, *J* = 7,1, 2H, H^{5 ou 7}), 1,29 (t, *J* = 7,1, 3H, H^{6 ou 8}), 1,25 (t, *J* = 7,1, 3H, H^{6 ou 8}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,1; 164,0; 159,1 ;147,3; 140,5; 129,9; 129,6; 129,1; 129,0; 128,9; 128,0; 127,2; 124,6; 116,2; 115,9; 61,7; 61,7; 44,1; 14,2; 14,2.

HRMS (ESI) calculée pour C₂₁H₂₂FO₄ : 357,14967. Mesurée : 357,14966 (M+H⁺).

5.5.9 2-(2-(Naphthalèn-1-yl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (5xca)



Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4xca	388,46		0,144		0,371	1
TiCl ₄	189,68	1		1,11	1,113	3
DCM	84,96			5		solv

Temps de réaction : 24 h

Formule brute: C₂₅H₂₄O₄

Masse molaire: 388,46 g/mol

Purification : chromatographie flash, 95/5 Hexane/AcOEt

Masse obtenue : 0,52 g

Rendement après purification : 36 %

Aspect: Huile brune visqueuse

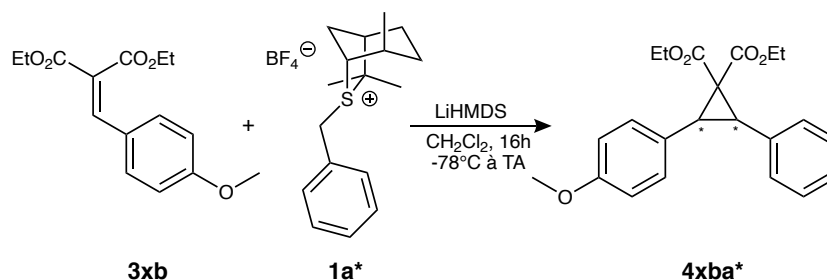
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, H¹⁷), 7,79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H²² et 25), 7,66 (s, 1H, H²¹), 7,50 – 7,43 (m, 2H, H²³ et 24), 7,47 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H¹), 7,37 – 7,21 (m, 6H, H^{12-16, 18}), 5,33 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H⁹), 4,28 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, H⁵ et 7), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, H⁶ et 8).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,4; 164,1; 148,4; 141,3; 138,7; 133,6; 132,6; 129,4; 129,0; 128,7; 128,6; 128,5; 128,0; 127,8; 127,3; 127,1; 126,7; 126,4; 126,1; 61,7; 61,6; 50,4; 14,3.

HRMS (ESI) calculée pour C₂₅H₂₅O₄ : 388,16746. Mesurée : 389,17475 (M+H⁺).

5.6 Synthèse asymétrique

5.6.1 Cyclopropane



Dans un ballon tricol muni d'un barreau magnétique séché à la flamme et placé sous argon, le sel de sulfonium est dissout dans 10 mL de DCM anhydre. Le LiHMDS est ensuite ajouté goutte à goutte à -78°C.

Dans un ballon monocol séché à la flamme et placé sous argon, l'oléfine est diluée dans 5 mL de DCM anhydre et est ensuite ajoutée goutte à goutte à la solution précédente, toujours à -78°C. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant la nuit en le laissant remonter à température ambiante.

La réaction est stoppée par ajout d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 397 mg d'une huile brune.

Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	d	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Sel de sulfonium 1a*	348,25			0,300		1,013	2
Oléfine 3xb	248,28		1,107	0,126	0,11	0,507	1
LiHMDS	167,33	1			1	1,013	2
DCM	84,96				15		solv

Formule brute: C₂₂H₂₄O₅

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : chromatographie flash, 95/5 Hexane/AcOEt

Masse obtenue : 0,135 g

Rendement après purification : 51%

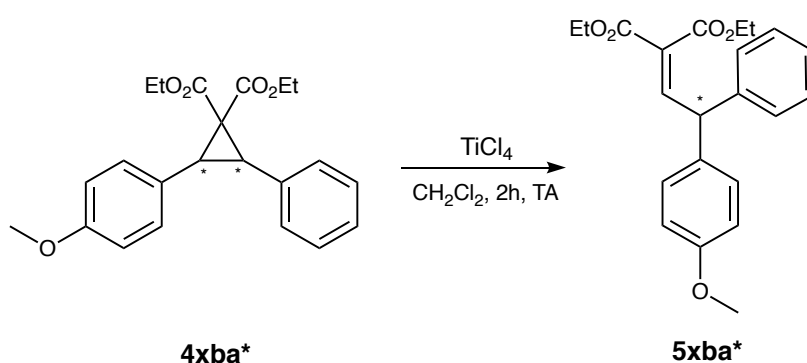
Aspect: huile brune

d.r *cis/trans* : 1/1

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,36 – 6,96 (m, 10H, H^{12-16}), 6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 4H, H^{17} et 21), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H, H^{18} et 20), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H^8 ou 10), 3,94 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H^8 ou 10), 3,79 (s, 3H, H^{22} *trans*), 3,78 (s, 2H, H^2 et 3 *trans*), 3,76 (s, 3H, H^{22} *cis*), 3,27 (s, 2H, H^2 et 3 *cis*), 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H^9 ou 11 *cis*), 1,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H^9 ou 11 *trans*), 0,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H^9 ou 11 *trans*), 0,94 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H^9 ou 11 *cis*).

5.6.2 Oléfine homologuée

Un ballon bicol muni d'un barreau magnétique est séché à la flamme sous vide avant d'être placé sous atmosphère d'argon. Le cyclopropane y est dissout dans du DCM anhydre. Le TiCl_4 est ajouté lentement à la solution. La réaction est maintenue sous agitation un certain temps (voir ci-dessous) à température ambiante. La réaction est stoppée par ajout d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure, séchées sur MgSO_4 et filtrées. Elles sont ensuite concentrées sous pression réduite pour obtenir 35 mg d'une huile orange-brune.



Composés	MM(g/mol)	C(mol/L)	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Cyclopropane 4xba	368,42		0,040		0,109	1
TiCl₄	189,68	1		0,44	0,044	0,4
DCM	84,96			5		solv

Formule brute: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_5$

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 35 mg

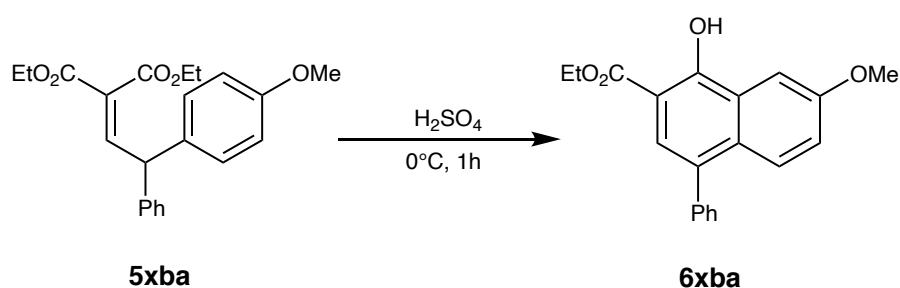
Rendement : 55%

Aspect: huile orange-brune

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, H^1), 7,38 – 7,16 (m, 2H, H^{17-21}), 7,11 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,85 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,10 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H, H^9), 4,30 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H^5 ou 7), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H^5 ou 7), 3,78 (s, 3H, H^{22}), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H^6 ou 8), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, H^6 ou 8).

5.7 Dérivés naphthalénoles

L'oléfine est dissoute dans de l'éthanol et ajoutée goutte à goutte sur de l'acide sulfurique refroidi à 0°C . Le mélange est laissé sous agitation pendant 1h à 0°C , avant d'être concentré sous vide. Le mélange est alors versé sur une solution de NaHCO_3 saturée contenant quelques glaçons. Du NaHCO_3 est ajouté jusqu'à neutralisation de la solution. La phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée trois fois avec de l'eau. Elle est ensuite séchée sur MgSO_4 . Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir le produit brut.



Composés	MM(g/mol)	d	m(g)	V(mL)	n(mmol)	Eq
Oléfine 5xba	368,42		0,04		0,109	1
H₂SO₄	98,07	1,84		1	17,824	164
NaHCO₃	84,01			10		
Ethanol				3		solv

Formule brute: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$

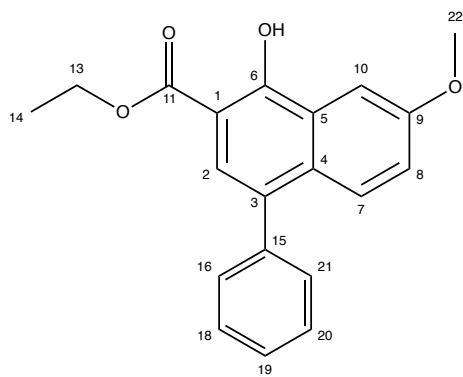
Masse molaire: 322,36 g/mol

Purification : /

Masse obtenue : 3 mg

Rendement après purification : 10 %

Aspect: Huile brune



RMN ^1H non concluante la réaction nécessiterait d'être refaite sur plus grosse quantité pour effectuer d'avantages d'analyses.

HRMS (ESI) calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 322,12051. Mesurée : 323,12779 (MH+).

Références

- (1) Wovkulich, P. M. Skeletal Reorganizations: Chain Extension and Ring Expansion. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Elsevier, 1991; pp 843–899. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-052349-1.00022-6>.
- (2) Candeias, N. R.; Paterna, R.; Gois, P. M. P. Homologation Reaction of Ketones with Diazo Compounds. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (5), 2937–2981. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00381>.
- (3) Buchner, E.; Curtius, Th. Synthese von Ketonsäureäthern Aus Aldehyden Und Diazoessigäther. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18* (2), 2371–2377. <https://doi.org/10.1002/cber.188501802118>.
- (4) Li, J. J. Arndt–Eistert Homologation. In *Name Reactions*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2009; pp 10–11. https://doi.org/10.1007/978-3-642-01053-8_5.
- (5) Meier, H.; Zeller, K.-P. The Wolff Rearrangement of α -Diazo Carbonyl Compounds. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14* (1), 32–43. <https://doi.org/10.1002/anie.197500321>.
- (6) Yang, H.; Foster, K.; Stephenson, C. R. J.; Brown, W.; Roberts, E. Asymmetric Wolff Rearrangement Reactions with α -Alkylated- α -Diazoketones: Stereoselective Synthesis of α -Substituted- β -Amino Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2000**, *2* (14), 2177–2179. <https://doi.org/10.1021/ol006146k>.
- (7) Pace, V.; Verniest, G.; Sinisterra, J.-V.; Alcántara, A. R.; De Kimpe, N. Improved Arndt–Eistert Synthesis of α -Diazoketones Requiring Minimal Diazomethane in the Presence of Calcium Oxide as Acid Scavenger. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (16), 5760–5763. <https://doi.org/10.1021/jo101105g>.
- (8) Cesar, J.; Sollner Dolenc, M. Trimethylsilyldiazomethane in the Preparation of Diazoketones via Mixed Anhydride and Coupling Reagent Methods: A New Approach to the Arndt–Eistert Synthesis. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42* (40), 7099–7102. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01458-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01458-7).
- (9) Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. Ester Homologation via α -Bromo α -Keto Dianion Rearrangement. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (5), 1429–1430. <https://doi.org/10.1021/ja00291a063>.
- (10) Lwin, S.; Wachs, I. E. Olefin Metathesis by Supported Metal Oxide Catalysts. *ACS Catal.* **2014**, *4* (8), 2505–2520. <https://doi.org/10.1021/cs500528h>.

- (11) Leconte, M.; Theolier, A.; Basset, J. M. Catalytic Homologation of Olefins to Higher and Lower Olefins: A Metathesis Related Reaction. *J. Mol. Catal.* **1985**, *28* (1–3), 217–231. [https://doi.org/10.1016/0304-5102\(85\)87030-9](https://doi.org/10.1016/0304-5102(85)87030-9).
- (12) Leconte, M. An Approach to the Mechanisms of C–C Bond Formation and Cleavage on Metal Surfaces Using Model Elementary Reaction Steps of Organometallic Chemistry. *J. Mol. Catal.* **1994**, *86* (1–3), 205–220. [https://doi.org/10.1016/0304-5102\(93\)E0154-9](https://doi.org/10.1016/0304-5102(93)E0154-9).
- (13) Suzuki, T. Ethylene Homologation Reaction in the Presence of Metathesis on MoO₃/SiO₂ Catalyst: Selectively Promoted by Adding Copper. *Appl. Catal.* **1989**, *50*, 15–25.
- (14) Suzuki, T. Homologation of Ethylene without Metathesis on Silica Supported Ruthenium Catalyst. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2004**, *81* (2), 327–331. <https://doi.org/10.1023/B:REAC.0000019440.75054.60>.
- (15) Taoufik, M.; Le Roux, E.; Thivolle-Cazat, J.; Basset, J.-M. Direct Transformation of Ethylene into Propylene Catalyzed by a Tungsten Hydride Supported on Alumina: Trifunctional Single-Site Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (38), 7202–7205. <https://doi.org/10.1002/anie.200701199>.
- (16) Schrock, R. R.; Duval-Lungulescu, M.; Tsang, W. C. P.; Hoveyda, A. H. Catalytic Homologation of Vinyltributylstannane to Allyltributylstannane by Mo(IV) Complexes in the Presence of Ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (7), 1948–1949. <https://doi.org/10.1021/ja039173p>.
- (17) Hoffmann, H. Zur Reaktion von Triphenylphosphin Mit Olefinen. *Chem. Ber.* **1961**, *94* (5), 1331–1336. <https://doi.org/10.1002/cber.19610940525>.
- (18) Levin, V. V.; Dilman, A. D. Alkene Homologation *via* Visible Light Promoted Hydrophosphination Using Triphenylphosphonium Triflate. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (6), 749–752. <https://doi.org/10.1039/D0CC07025D>.
- (19) Comins, D. L.; Dinsmore, J. M.; Marks, L. R. One-Pot Terminal Alkene Homologation Using a Tandem Olefin Cross-Metathesis/Allylic Carbonate Reduction Sequence. *Chem. Commun.* **2007**, No. 40, 4170. <https://doi.org/10.1039/b709754a>.
- (20) Tsuji, J.; Minami, I. New Synthetic Reactions of Allyl Alkyl Carbonates, Allyl β -Keto Carboxylates, and Allyl Vinylic Carbonates Catalyzed by Palladium Complexes. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20* (4), 140–145. <https://doi.org/10.1021/ar00136a003>.

- (21) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. Well-Defined Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts: Mechanism and Activity. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (17), 3887–3897. <https://doi.org/10.1021/ja963136z>.
- (22) Ramachandran, P. V.; Gagare, P. D.; Nicponski, D. R. 2.01 Allylborons. In *Comprehensive Organic Synthesis II*; Elsevier, 2014; pp 1–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097742-3.00201-9>.
- (23) Chen, J. L.-Y.; Scott, H. K.; Hesse, M. J.; Willis, C. L.; Aggarwal, V. K. Highly Diastereo- and Enantioselective Allylboration of Aldehydes Using α -Substituted Allyl/Crotyl Pinacol Boronic Esters via in Situ Generated Borinic Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (14), 5316–5319. <https://doi.org/10.1021/ja401564z>.
- (24) Balieu, S.; Hallett, G. E.; Burns, M.; Bootwicha, T.; Studley, J.; Aggarwal, V. K. Toward Ideality: The Synthesis of (+)-Kalkitoxin and (+)-Hydroxyphthioceranic Acid by Assembly-Line Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (13), 4398–4403. <https://doi.org/10.1021/ja512875g>.
- (25) Richald, M. Divergente and Selective Rearrangements of Vinylcyclopropanes into 1,4-Dienes and Cyclopentenes, UCLouvain, 2019.
- (26) Rousseau, O.; Delaunay, T.; Dequirez, G.; Trieu-Van, T.; Robeyns, K.; Robiette, R. Formal Asymmetric (4+1) Annulation Reaction between Sulfur Ylides and 1,3-Dienes. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21* (37), 12899–12902. <https://doi.org/10.1002/chem.201502579>.
- (27) Clergue, S.; Rousseau, O.; Delaunay, T.; Dequirez, G.; Tran, T.-V.; El Aakchioui, S.; Barozzino-Consiglio, G.; Robiette, R. Asymmetric Sulfur-Ylide-Mediated Formal [4+1]-Annulation Reaction: Scope and Mechanism. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24* (44), 11417–11425. <https://doi.org/10.1002/chem.201801874>.
- (28) Janssens, J. Etude et Application de Nouveaux Réarrangements de Cyclopropanes Donneurs-Accepteurs, UCLouvain, 2020.
- (29) Tomilov, Y. V.; Menchikov, L. G.; Novikov, R. A.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. Methods for the Synthesis of Donor-Acceptor Cyclopropanes. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87* (3), 201–250. <https://doi.org/10.1070/RCR4787>.
- (30) Bartoli, G.; Bencivenni, G.; Dalpozzo, R. Asymmetric Cyclopropanation Reactions. *Synthesis* **2014**, *46* (08), 979–1029. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1340838>.
- (31) Zollinger. *Diazo Chemistry, Volume 2 Diazo Chemistry II.*; Wiley VCH: Somerset, 1996.

- (32) Appel, R.; Hartmann, N.; Mayr, H. Scope and Limitations of Cyclopropanations with Sulfur Ylides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (50), 17894–17900. <https://doi.org/10.1021/ja1084749>.
- (33) Illa, O.; Namutebi, M.; Saha, C.; Ostovar, M.; Chen, C. C.; Haddow, M. F.; Nocquet-Thibault, S.; Lusi, M.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. Practical and Highly Selective Sulfur Ylide-Mediated Asymmetric Epoxidations and Aziridinations Using a Cheap and Readily Available Chiral Sulfide: Extensive Studies To Map Out Scope, Limitations, and Rationalization of Diastereo- and Enantioselectivities. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (32), 11951–11966. <https://doi.org/10.1021/ja405073w>.
- (34) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH₃)₂SOCH₂) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH₃)₂SCH₂). Formation and Application to Organic Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87* (6), 1353–1364. <https://doi.org/10.1021/ja01084a034>.
- (35) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. Donor–Acceptor-Substituted Cyclopropane Derivatives and Their Application in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (4), 1151–1196. <https://doi.org/10.1021/cr010016n>.
- (36) de Meijere, A.; Kozhushkov, S. I.; Fokin, A. A.; Emme, I.; Redlich, S.; Schreiner, P. R. New Structurally Interesting Cyclopropane Derivatives. A World of Wonders and Surprises. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *14*.
- (37) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. A New Golden Age for Donor-Acceptor Cyclopropanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (22), 5504–5523. <https://doi.org/10.1002/anie.201309886>.
- (38) Babu, K. R.; He, X.; Xu, S. Lewis Base Catalysis Based on Homoconjugate Addition: Rearrangement of Electron-Deficient Cyclopropanes and Their Derivatives. *Synlett* **2020**, *31* (02), 117–124. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690753>.
- (39) Chagarovskiy, A. O.; Ivanova, O. A.; Rakhmankulov, E. R.; Budynina, E. M.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Ya. Lewis Acid-Catalyzed Isomerization of 2-Arylcyclopropane-1,1-Dicarboxylates: A New Efficient Route to 2-Styrylmalonates. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (18), 3179–3184. <https://doi.org/10.1002/adsc.201000636>.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN
Faculté des sciences

Place des sciences, 2 bte L6.06.01, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique | www.uclouvain.be/sc