

Faculté des sciences

# Utilisation de cyclopropanes donneurs-accepteurs pour le développement de stratégies de synthèses originales

Auteur : Alexis Jacquemin

Promoteur : Prof. Raphaël Robiette

Lecteurs : Dr. Gabriella Barozzino Consiglio

Prof. Olivier Riant

Prof. Michael Singleton

Année académique 2023-2024

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



## Remerciements

Mes premiers remerciements s'adressent au Professeur Raphaël Robiette qui m'a ouvert les portes de son laboratoire pour la réalisation de mon mémoire ainsi que pour son suivi régulier et ses conseils lors de la rédaction de ce travail.

Je tiens également à remercier le Professeur Olivier Riant, le Professeur Michael Singleton et le Docteur Gabriella Barazzino Consiglio pour leur intérêt porté à ce projet et leur rôle de lecteur.

Je remercie Julien Janssens et Thomas Vanhosmael pour leur encadrement professionnel, instructif et juste. Travailler à leur côté dans une atmosphère conviviale et agréable fut un grand plaisir.

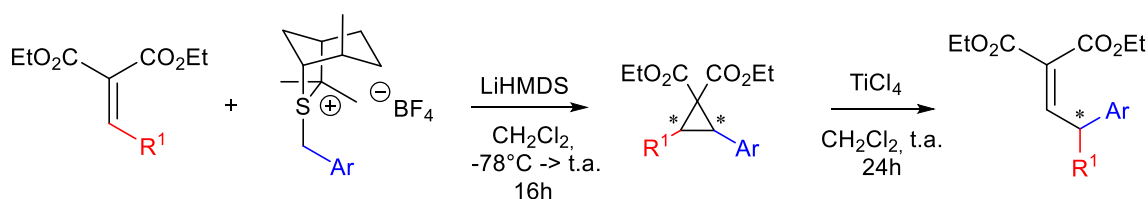
Je veux également remercier Laurent Collard pour la réalisation des analyses HPLC-Chirale et de spectrométrie de masse. Un grand merci à Gabriella Barazzino pour son aide précieuse et son expertise lors des analyses RMN que nous avons réalisées ensemble.

Enfin, je remercie mes parents pour leur soutien moral quotidien lors de la réalisation et la rédaction de ce mémoire ; ma grand-mère, mon cousin Victor et mes amis de la salle pour avoir cru en moi dans la réussite de ce projet.

En hommage à grand-maman...

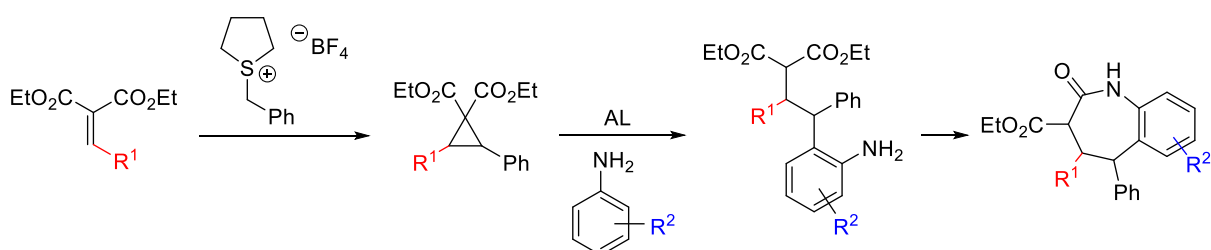
## Résumé

Les cyclopropanes donneurs-accepteurs jouent un rôle clé dans de nombreuses stratégies de synthèse en chimie organique. L'homologation d'oléfines activées passant par la formation de ce type de cyclopropane a été investiguée en profondeur par le groupe du Professeur Raphaël Robiette. Une version énantiosélective de cette homologation se place donc tout naturellement dans la continuité de ces travaux. Pour réaliser cela, les énantiomères de l'oléfine homologuée obtenus lors de l'homologation racémique doivent être séparables par HPLC-Chirale. Ceux qui sont séparables sont alors synthétisés par homologation énantiosélective.



Le cyclopropane donneur-accepteur optiquement actif se réarrange par ouverture de cycle et la migration d'un fragment Ar, pour générer une oléfine homologuée chirale avec un *ee* dépendant de la différence de propriétés électroniques des substituants. Ce réarrangement est effectué avec succès bien que cette version énantiosélective soit limitée à des cyclopropanes substitués par des groupements aryles ; la présence d'un substituant alkyle sur l'oléfine de départ représentant la limitation majeure de cette méthode.

Également, le développement d'une voie de synthèse de benzazépines a été étudiée dans le cadre de ce mémoire. En se basant sur les études de réactivité des cyclopropanes donneurs-accepteurs de notre laboratoire, nous avons imaginé que la réaction d'un cyclopropane donneur-accepteur avec une molécule d'aniline, en présence de triflate de scandium(III), pourrait générer une benzazépine.



Le produit d'intérêt a été obtenu avec succès malgré la présence significative d'un sous-produit, difficilement séparable du produit majoritaire. Lors des conditions d'optimisation, l'utilisation d'iodure de magnésium(II) a permis la formation d'une pyrrolidone au lieu d'une benzazépine par un mécanisme de cycloaddition de type (3 + 2). Un exemple de champ d'application a été réalisé en présence d'un cyclopropane substitué par deux groupements aryles identiques. Cependant, le seul produit obtenu ne correspond pas au produit attendu.

## Table des matières

1	Introduction.....	1
1.1	Origines et généralités des cyclopropanes.....	1
1.2	Les cyclopropanes donneurs-accepteurs.....	2
1.2.1	Les cycloadditions.....	4
1.2.1.1	Les cycloadditions (4 + 3).....	4
1.2.1.2	Les cycloadditions (3 + 2).....	8
1.2.2	Addition de nucléophiles.....	11
1.2.2.1	Ouverture de cycle de DACPs par des amines nucléophiles.....	11
1.2.2.2	Synthèse d'acridines à partir de DACPs et de naphthylamines.....	12
1.2.3	Cyclopropanes donneurs-accepteurs étudiés par le groupe du Prof. R. Robiette.....	15
1.2.3.1	Annulation (4 + 1).....	15
1.2.3.2	Annulation (3 + 2).....	15
1.2.3.3	Homologation d'oléfines activées.....	16
1.2.3.4	Homologation énantiosélective d'oléfines activées.....	19
2	Objectifs et stratégies.....	21
2.1	Homologation énantiosélective d'oléfines activées.....	21
2.2	Synthèse de benzazépines à partir de cyclopropanes donneurs-accepteurs.....	21
3	Résultats et discussion.....	23
3.1	Synthèse des réactifs.....	23
3.1.1	Sels de sulfonium benzyliques.....	23
3.1.2	Sels de sulfonium benzyliques chiraux.....	23
3.1.3	Oléfines activées.....	24
3.2	Homologation racémique d'oléfines activées.....	26
3.2.1	Cyclopropanation.....	27
3.2.2	Réarrangement.....	28
3.3	Homologation énantiosélective d'oléfines activées.....	31
3.3.1	Cyclopropanation.....	32
3.3.2	Réarrangement.....	33

3.4 Synthèse de benzazépines.....	36
3.4.1 Optimisation des conditions de réactions.....	37
3.4.1.1 Détermination du (des) produit(s) obtenu(s).....	39
3.4.1.2 Variation des équivalents et de la température.....	40
3.4.1.3 Variation du catalyseur et du solvant.....	42
3.4.2 Extension du champ d'application.....	47
4 Conclusions et perspectives.....	50
5 Partie expérimentale.....	53
5.1 Techniques.....	53
5.2 Appareils d'analyse.....	53
5.3 Synthèse d'oléfines activées.....	54
5.3.1 2-(naphthalèn-2-ylméthylène)malonate de diéthyle ( <b>25a</b> ).....	54
5.3.2 2-(cyclopropylméthylène)malonate de diéthyle ( <b>25b</b> ).....	55
5.3.3 2-(2,2-diméthylpropylidène)malonate de diéthyle ( <b>25c</b> ).....	56
5.4 Synthèse du sel chiral <i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> .....	57
5.4.1 Synthèse de l'alcool.....	57
5.4.1.1 (4-fluorophényl)méthanol ( <b>40</b> ).....	57
5.4.2 Synthèse du sel.....	58
5.4.2.1 Tétrafluoroborate de (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-6-(4-fluorobenzyl)-4,7,7-triméthyl-6-thiabicyclo[3.2.1]octan-6-ium ( <b>24b</b> ).....	58
5.5 Synthèse de cyclopropanes donneurs-accepteurs.....	60
5.5.1 Synthèse racémique.....	60
5.5.1.1 Procédure générale.....	60
5.5.1.2 2-(2-fluorophényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle ( <b>30dc</b> ).....	60
5.5.1.3 2-(3-méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle ( <b>30ga</b> ).....	61
5.5.1.4 3-phényl-[1,1'-bi(cyclopropane)]-2,2-dicarboxylate de diéthyle ( <b>30ba</b> ).....	62
5.5.1.5 2-(4-fluorophényl)-3-(4-méthoxyphényl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle ( <b>30hb</b> ).....	63
5.5.1.6 2-méthyl-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle ( <b>30ea</b> ).....	64

5.5.1.7	2,3-diphénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle ( <b>30da</b> ).....	65
5.5.1.8	2-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle ( <b>30dd</b> ).....	66
5.5.2	Synthèse énantiosélective.....	67
5.5.2.1	Procédure générale.....	67
5.5.2.2	2-(naphthalèn-2-yl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle ( <b>30aa*</b> ).....	68
5.5.2.3	2-(4-fluorophényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle ( <b>30fa*</b> ).....	69
5.6	Synthèse d'oléfines homologuées.....	70
5.6.1	Procédure générale.....	70
5.6.2	Synthèse racémique.....	70
5.6.2.1	2-(2-(2-fluorophényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle ( <b>31dc</b> ).....	70
5.6.2.2	2-(2-(2-cyclopropyl-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle ( <b>31ba</b> ).....	71
5.6.2.3	2-(2-(3-méthoxyphényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle ( <b>31ga</b> ).....	72
5.6.2.4	2-(2-(4-fluorophényl)-2-(4-méthoxyphényl)éthylidène)malonate de diéthyle ( <b>31hb</b> ).....	73
5.6.3	Synthèse énantiosélective.....	74
5.6.3.1	2-(2-(naphthalèn-2-yl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle ( <b>31aa*</b> ).....	74
5.6.3.2	2-(2-(4-fluorophényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle ( <b>31fa*</b> ).....	76
5.6.3.3	2-(2-(4-fluorophényl)-2-(4-méthoxyphényl)éthylidène)malonate de diéthyle ( <b>31hb*</b> ).....	78
5.7	Synthèse de benzazépines.....	79
5.7.1	4-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azépine-3-carboxylate d'éthyle ( <b>34ea</b> ).....	79
5.7.2	2-oxo- <i>N</i> ,4,5-triphényl-2,3,4,5-tétrahydro-1 <i>H</i> -benzo[ <i>b</i> ]azépine-3-carboxamide ( <b>34da'</b> ).....	80
5.8	Synthèse d'une pyrrolidone.....	81
5.8.1	4-méthyl-2-oxo-1,5-diphénylpyrrolidine-3-carboxylate d'éthyle ( <b>35</b> ).....	81
6	Bibliographie.....	83

## Liste des abréviations

A : Accepteur

Å : Ångström

Ac<sub>2</sub>O : Anhydride acétique

AcOH : acide acétique

ACP : Alkylidèncyclopropane

AL : Acide de Lewis

Alk : Alkyle

APCI : Ionisation chimique à pression atmosphérique

Ar : Aryle

CCM : Chromatographie sur couche mince

COSY : Spectroscopie de corrélations

D : Donneur

d : doublet

d.r. : rapport diastéréoisomérique

Da : Dalton

DACP : Cyclopropane donneur-accepteur

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE : Dichloroéthane

DCM : Dichlorométhane

DMSO : Diméthylsulfoxyde

ee : Excès énantiomérique

ESI : Ionisation par électronébuliseur

Et : Éthyle

EtOH : Éthanol

HMBC <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C : Corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples entre un proton et un carbone 13

HMBC <sup>1</sup>H-<sup>15</sup>N : Corrélation hétéronucléaire à liaisons multiples entre un proton et un azote 15

HPLC-Chirale : Chromatographie liquide à haute performance chirale

HRMS : Spectrométrie de masse à haute résolution

HSQC : Corrélation quantique simple hétéronucléaire

IMCC : Cycloaddition croisée intermoléculaire



IMPC : Cycloaddition parallèle intermoléculaire

J : constance de couplage en résonance magnétique nucléaire

LiHMDS : Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

*m* : *méta*

m : Multiplet

Me : Méthyle

MeCN : acétonitrile

MeO : Méthoxy

MeOH : Méthanol

mol% : Pourcentage molaire

MS : Tamis moléculaires

*o* : *ortho*

O-*i*Pr : Isopropylate

One-pot : En une étape

OTf : Triflate

*p* : *para*

Ph : Phényle

PhMe : Toluène

q : quadruplet

Quant. : Quantitatif

RMN <sup>13</sup>C : Résonance magnétique nucléaire du carbone 13

RMN <sup>1</sup>H : Résonance magnétique nucléaire du proton

S<sub>N</sub>2 : Substitution nucléophile d'ordre 2

t : triplet

t.a. : Température ambiante

THF : Tétrahydrofurane

THT : Tétrahydrothiophène

TMS : tétraméthylsilane

Ts : Tosyle

VCP : Vinylcyclopropane

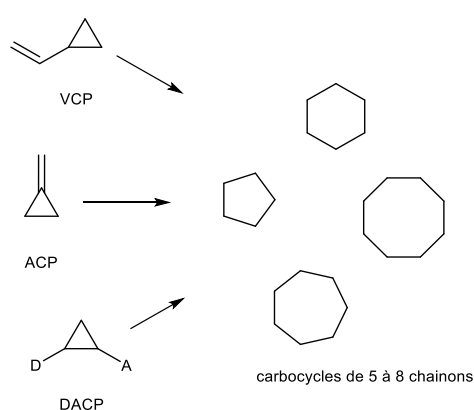
# 1 Introduction

## 1.1 Origines et généralités des cyclopropanes

Durant le XIX<sup>ème</sup> siècle, la chimie organique connaît un essor sans précédent marqué par d'innombrables découvertes de nouveaux composés chimiques.<sup>1</sup> Parmi eux, les cyclopropanes. La première mention de cette classe de cycloalcanes remonte à 1881, lorsque Adolf von Baeyer suggère une structure cyclique pour le triméthylène en se basant sur des réactions de réduction d'hydrocarbures aromatiques.<sup>2</sup> Durant la même année, August Freund parvient à en réaliser la toute première synthèse sur base de 1,3-dibromopropane et de sodium.<sup>3</sup> Depuis lors, les cyclopropanes ont été étudiés de manière intensive pour leurs propriétés uniques et leurs applications en chimie organique.

Le plus petit cycle carboné est caractérisé par trois angles C-C-C de 60°. Pour un carbone hybridé  $sp^3$ , il s'agit d'un angle fortement inférieur à la valeur courante de 109,4°. Cela contribue à générer une tension de cycle élevée ( $\pm 27$  kcal/mol ou 115 kJ/mol) qui explique la réactivité accrue des cyclopropanes par rapport aux autres cycloalcanes.<sup>4</sup> Cette réactivité est souvent comparée à celle d'une double liaison C=C car les dérivés cyclopropane et les oléfines peuvent se complexer à des métaux, réagir avec des acides forts et des halogènes ou encore réaliser des hydrogénations catalytiques et des cycloadditions.<sup>5</sup> Leur comportement est similaire bien qu'une double liaison C=C est généralement plus réactive.

Les cycloadditions sont sans doute les réactions les plus intéressantes et les plus répandues dans lesquelles les cyclopropanes sont impliqués. Ils participent au développement de nouvelles réactions de cycloaddition stéréocontrôlées qui conduisent à la formation de carbocycles de cinq à huit chaînons hautement fonctionnalisés<sup>6</sup> (Figure 1). Parmi les cyclopropanes impliqués, les plus courants sont les vinylcyclopropanes (VCPs), les alkylidèncyclopropanes (ACPs) et les cyclopropanes donneurs-accepteurs (DACPs). Une attention particulière est portée aux DACPs dans le cadre de ce mémoire.



**Figure 1.** Formation de carbocycles de taille moyenne à partir de différents types de cyclopropanes.

## 1.2 Les cyclopropanes donneurs-accepteurs

Les DACPs sont introduits à la fin des années 1970 par Ernest Wenkert et Hans-Ulrich Reissig, ce dernier étant à l'origine de la dénomination « donneur-accepteur ».<sup>7</sup> Cette dénomination s'applique à des cyclopropanes activés (polarisés) dont les substituants sont vicinaux. Ces substituants permettent d'augmenter la réactivité de la liaison C-C qui est cinétiquement inerte dans un cyclopropane non-substitué. La liaison C-C entre les deux atomes de carbone portant les groupements donneur et accepteur est alors plus fragile et elle peut facilement subir un clivage hétérolytique. Il est question d'un effet « *push-pull* » (Figure 2) qui induit une polarisation élevée de la liaison C-C, permettant ainsi la réalisation d'une multitude de réactions variées.<sup>6</sup> Le groupe de D. B. Wertz a récemment montré que les longueurs de liaisons C-C ne varient pas significativement lorsque le système donneur-accepteur est modifié.<sup>8</sup> Par contre, leurs études cinétiques ont révélé des différences importantes concernant les vitesses de réaction. Ces différences deviennent évidentes lorsqu'on prend en compte la possible formation d'un zwitterion-1,3, dans lequel la charge négative est stabilisée par le groupement accepteur tandis que la charge positive est stabilisée par le groupement donneur (Figure 2).

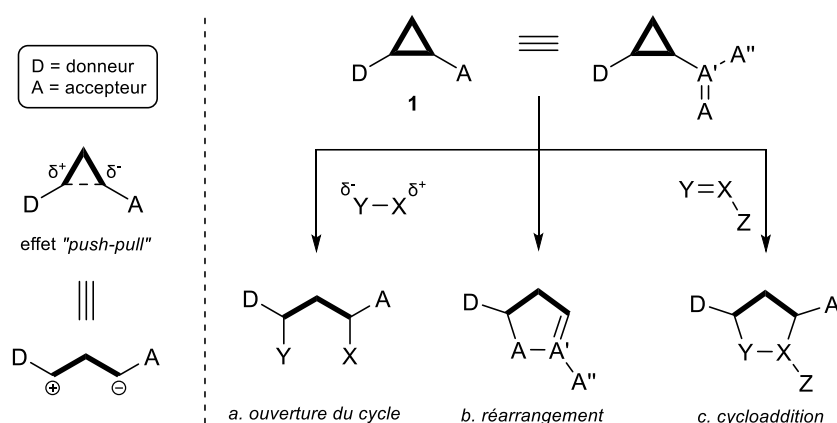


Figure 2. Relation zwitterion-1,3 et réactivité des DACPs.

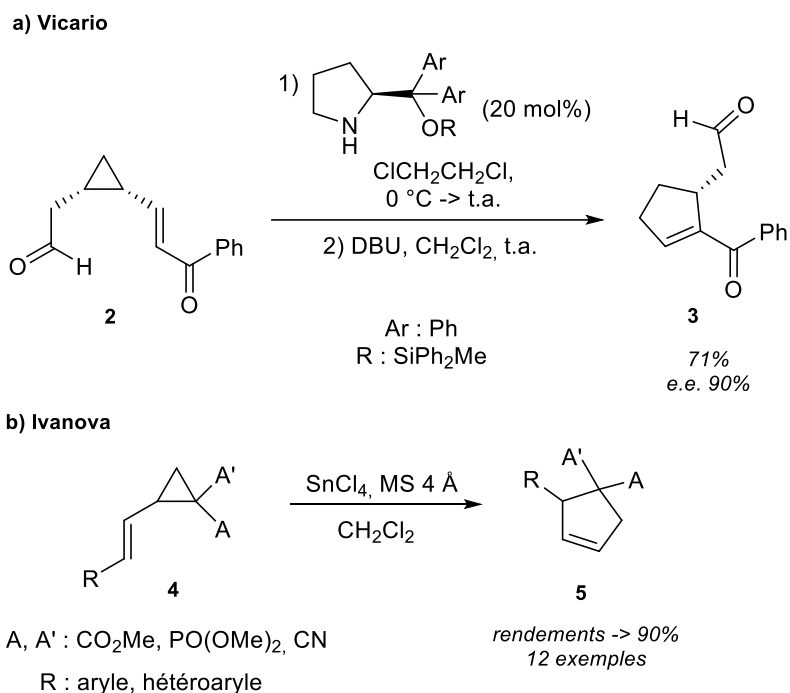
Dès le début de la chimie des DACPs, les trois classes de transformations les plus importantes de ces systèmes furent étudiées. La première et la plus simple est l'ouverture de cycle (Figure 2, a.)<sup>1</sup> : une attaque intermoléculaire par un nucléophile (Y) ouvre le cyclopropane. Dans la plupart des cas, l'anion formé se lie à un proton (X) dont les sources sont multiples. Il peut provenir soit du nucléophile, soit du solvant ou encore d'additifs.<sup>9</sup> Cependant, il est plus difficile d'insérer deux substituants (différents ou non) aux positions 1 et 3 sans que l'un d'eux soit un atome d'hydrogène.<sup>10</sup> Un exemple d'ouverture de cycle est présenté au point 1.2.2.1. La deuxième est représentée par les réarrangements (Figure 2, b.) : de nombreux accepteurs (A, A', A'') permettent la délocalisation de la charge négative portée par

<sup>1</sup> Chaque transformation nécessite une ouverture de cycle. Lorsque ni un réarrangement ni une cycloaddition ne s'en suit, la transformation est simplement appelée « ouverture de cycle ».

l'atome de carbone du cyclopropyl (dans sa forme zwitterionique) vers l'accepteur voisin (A). Cela mène à une insertion de l'accepteur (A) via un réarrangement résultant en un élargissement du cycle.<sup>11</sup> La troisième transformation, de loin la plus importante, discute des cycloadditions (Figure 2, c.). Elle fera l'objet d'une section à part entière (voir point 1.2.1) et s'appuie sur de nombreux exemples de la littérature.

Le Schéma 1 présente des travaux sur les réarrangements de DACPs (VCPs).<sup>12</sup> Le groupe de Vicario a étudié des VCPs énantiomériquement enrichis qui se réarrangent de façon énantiosélective en présence d'un organocatalyseur (dérivé d'une proline) pour générer un cyclopentène. Ce cyclopentène subit une isomérisation pour former le produit final désiré qui conserve l'excès énantiomérique du centre nucléophile du VCP. Il s'agit d'une expérience très intéressante car les réarrangements sont généralement réalisés avec des acides de Lewis métalliques alors qu'ici c'est un organocatalyseur qui est utilisé. À l'inverse, le groupe de Ivanova s'est penché sur des réarrangement de VCPs contenant deux groupements électro-attracteurs différents en présence de tétrachlorure d'étain(IV) pour produire les cyclopentènes correspondants. Ils ont remarqué que le substituant R du groupement vinyle devait stabiliser suffisamment l'allyle cation généré par l'ouverture de cycle afin de former les cyclopentènes désirés. Lorsque ce n'est pas le cas, des produits d'addition nucléophile acycliques chlorés sont observés (compétition entre la cyclisation du zwitterion et l'attaque d'un chlorure provenant de l'acide de Lewis).

Schéma 1. Travaux sur les réarrangements de DACPs (VCPs).



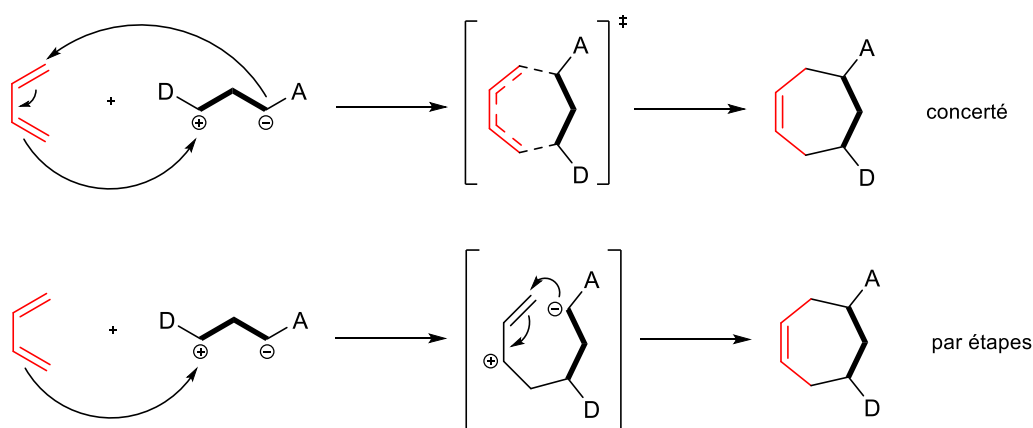
## 1.2.1 Les cycloadditions

Comme mentionné ci-dessus, les substituants donneur et accepteur des DACPs permettent un clivage hétérolytique du cyclopropane et ainsi générer un intermédiaire zwitterionique-1,3 réactif. Cet intermédiaire peut réagir dans une grande variété de cycloadditions. Les plus courantes sont les cycloadditions (4 + 3) et (3 + 2) qui sont discutées ci-dessous.

### 1.2.1.1 Les cycloadditions (4 + 3)

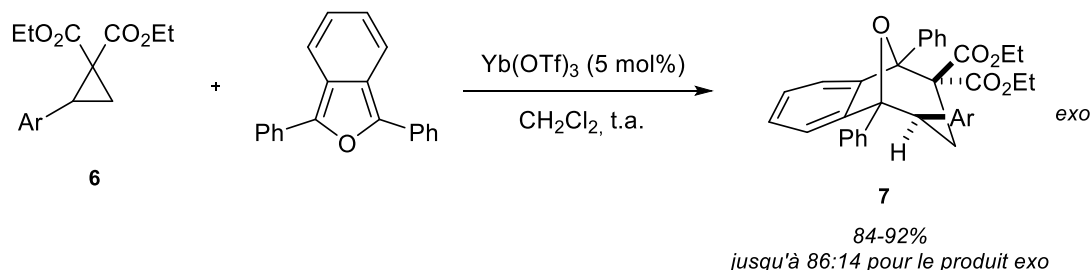
Ce type de cycloaddition fait classiquement intervenir un diène comme système à quatre atomes et l'intermédiaire zwitterionique-1,3 issu de l'ouverture du DACP comme partenaire à trois atomes. Cette méthode est stéréosélective (*endo/exo*), ce qui explique son grand intérêt pour la synthèse de cycles à sept carbones possédant des centres asymétriques.<sup>13</sup> Le mécanisme général d'une cycloaddition (4 + 3) est repris au Schéma 2. Il peut être soit concerté, soit par étapes.

Schéma 2. Types de mécanismes proposés pour la cycloaddition (4 + 3).



De nombreux diènes peuvent être employés pour cette cycloaddition. Cependant, les meilleurs sont les diènes cycliques riches en électron tels que les cyclopentadiènes et les furanes. C'est pourquoi le groupe de Ivanova *et al.* a utilisé un isobenzofurane en tant que diène pour réaliser une cycloaddition (4 + 3) avec un DACP (Schéma 3).<sup>14a, b</sup> Les versions intramoléculaires sont également très efficaces.<sup>15</sup>

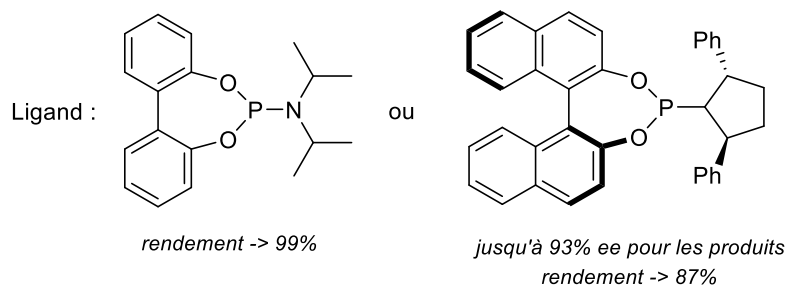
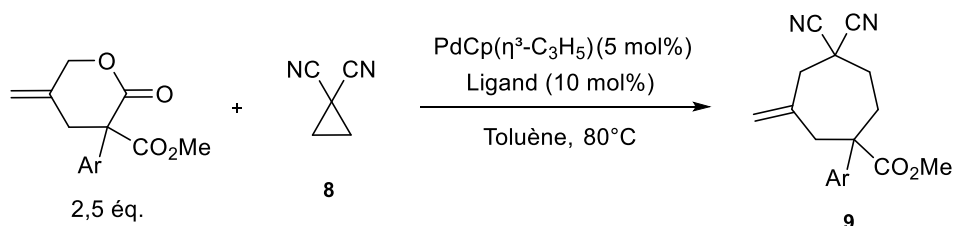
Schéma 3. Cycloaddition (4 + 3) de DACP avec un isobenzofurane.



Les chercheurs ont obtenu un mélange des isomères *endo* et *exo* (avec de très bons rendements), avec une approche *exo* favorisée. Le cyclopropane utilisé comporte un substituant donneur d'électrons (Ar), ce qui accélère considérablement la vitesse de la réaction de cycloaddition.<sup>8</sup> Les conditions sont dites cinétiques conduisant à la formation de l'isomère *exo*, le moins stable. Cette réaction est catalysée par un acide de Lewis couramment rencontré dans les cycloadditions, le triflate d'ytterbium(III).<sup>16</sup> Son rôle est de complexer les groupements ester présents sur le cyclopropane, amplifiant ainsi leur effet électro-attracteur et augmentant la réactivité de la liaison C-C qui va générer l'intermédiaire zwitterion.

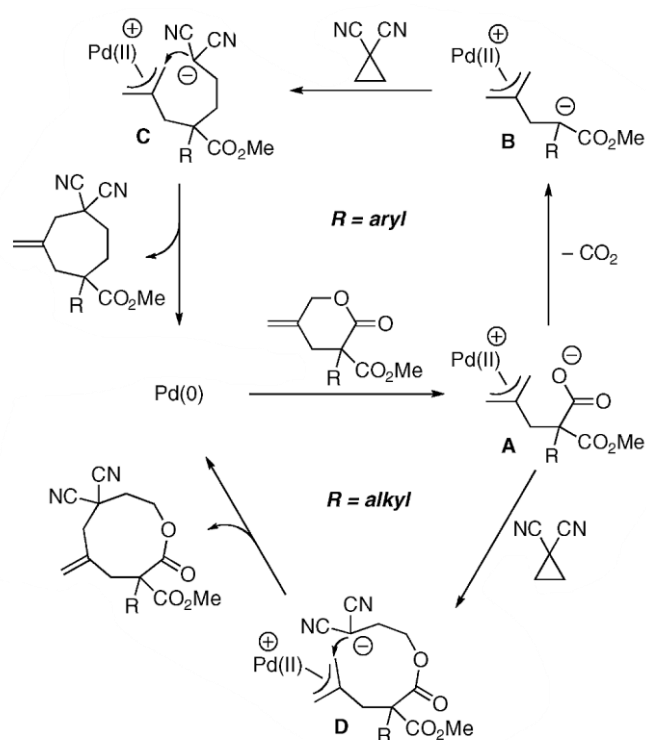
Des catalyseurs organométalliques à base de palladium sont également impliqués dans des cycloadditions (4 + 3) décarboxylatives comme attesté par les travaux de Shintani et Hayashi.<sup>17</sup> Le cyclopropane utilisé est uniquement activé à l'aide de groupements accepteurs et le système à quatre carbones est une lactone allylique (Schéma 4). Un ligand phosphoramidite est nécessaire pour obtenir des excellents rendements. Lorsqu'une version chirale de ce ligand dérivé du BINOL est employée, des excès énantiomériques relativement bons sont obtenus ainsi que de très bons rendements. Ils sont cependant inférieurs aux rendements obtenus avec le ligand achiral.

**Schéma 4.** Cycloaddition (4 + 3) d'un cyclopropane accepteur avec une lactone allylique catalysée par un complexe organométallique à base de palladium.



De façon intéressante, un autre type de cycloaddition (6 + 3) peut avoir lieu si les substituants de la lactone sont remplacés par des groupements alkyls. L'étape de décarboxylation ne se déroule pas, ce qui mène à la formation d'un cycle à neuf atomes de carbone (Schéma 5).

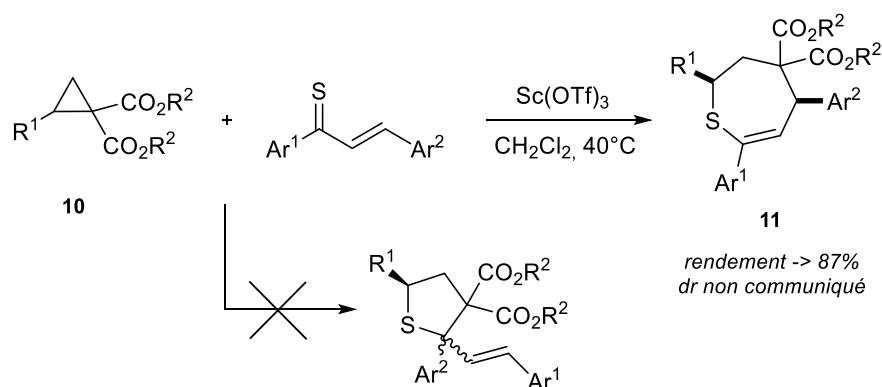
**Schéma 5.** Mécanisme de la cycloaddition (6 + 3) tel que proposé par Shintani et Hayashi.<sup>17</sup>



Les auteurs ont proposé un mécanisme passant par des intermédiaires  $\pi$ -allylpalladium(II). Le premier est généré suite à l'addition oxydante de la lactone allylique sur le Pd(0). À partir de cette étape, deux voies de synthèse sont possibles selon que le substituant R de la lactone soit un aryl ou un alkyl. La voie d'intérêt (R = aryl) conduit au cycloheptane souhaité. **A** se fait décarboxyler pour donner le carbanion **B** qui est l'espèce réagissant avec le cyclopropane accepteur pour générer le produit d'addition **C**. La cyclisation de **C** libère le produit final et restaure le Pd(0) qui peut à nouveau recommencer un cycle catalytique. La charge négative développée dans **B** suite à la décarboxylation est stabilisée par délocalisation sur les groupements ester et aromatique. Lorsqu'un groupement alkyle est présent à la place de ce dernier, cette charge est moins stabilisée, et une autre voie est favorisée dans laquelle le carboxylate remplit le rôle de nucléophile.

Un dernier exemple intéressant de cycloaddition (4 + 3) est la formation de tétrahydrothiépines à partir de DACPs et de thiochalcones. En 2019, le groupe de Wertz *et al.* a rapporté une nouvelle voie de synthèse de tétrahydrothiépines insaturées réalisée sous conditions douces (Schéma 6).<sup>18</sup> Également, cette cycloaddition est hautement régiosélective et diastéréosélective, et se réalise de manière stéréospécifique. Des paramètres de réactions finement choisis et optimisés ont permis d'obtenir les produits désirés sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec de très bons rendements. De plus, la formation de cycles à cinq chaînons cinétiquement favorisés a pu être significativement diminuée à l'aide de ces paramètres. Le thiocarbonyle fortement polarisé conjugué à une double liaison C=C est un système  $\pi$  à quatre carbones de premier choix pour la synthèse de tétrahydrothiépines.

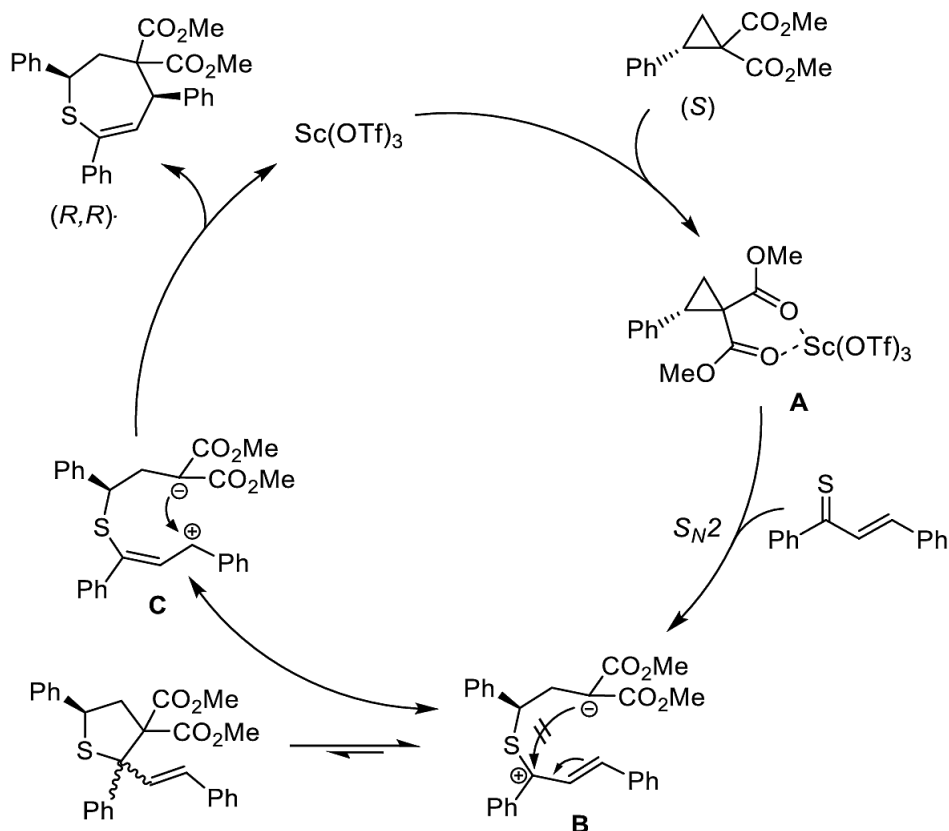
**Schéma 6.** Cycloaddition (4 + 3) de DACPs avec des thiochalcones pour la synthèse diastéréosélective de tétrahydrothiépines.



Le mécanisme de cycloaddition proposé démarre par la complexation du (S)-DACP par le scandium triflate pour former l'adduit **A**. Une attaque nucléophile de type  $S_N2$  par l'atome de soufre de la thiochalcone sur **A** génère l'intermédiaire zwitterionique **B**. On remarque l'inversion de la stéréochimie du carbone du DACP portant le substituant phényl, classiquement rencontré dans une réaction  $S_N2$ . Le produit d'addition **B** subit une cyclisation menant à la formation d'un cycle à cinq chaînons non-désiré mais cinétiquement favorisé à température ambiante. Cependant, une augmentation de la température à 40 °C permet de rouvrir le cycle à cinq chaînons et de favoriser une cyclisation via le carbocation benzylique **C**. L'attaque intramoléculaire du nucléophile permet d'obtenir l'hétérocycle à sept chaînons désiré, moins encombré stériquement et favorisé thermodynamiquement. L'acide de Lewis est régénéré par la même occasion. La cyclisation menant au cycle à cinq chaînons non-désiré est donc réversible. Cela permet de favoriser en élevant la température de la réaction, la formation du produit thermodynamique qui est produit de façon diastéréosélective sous forme d'un seul stéréoisomère (*R,R*)-*cis* (Schéma 7). Aucun rapport diastéréoisomérique n'est donné mais la présence de cet unique stéréoisomère a été observée lorsque la structure du produit a été déterminée par diffraction de rayons X en fin de réaction. Une réaction de contrôle avec le (S)-DACP (95% *ee*) a confirmé la stéréospécificité de la réaction lorsque le produit a été obtenu avec un *ee* de 95%.



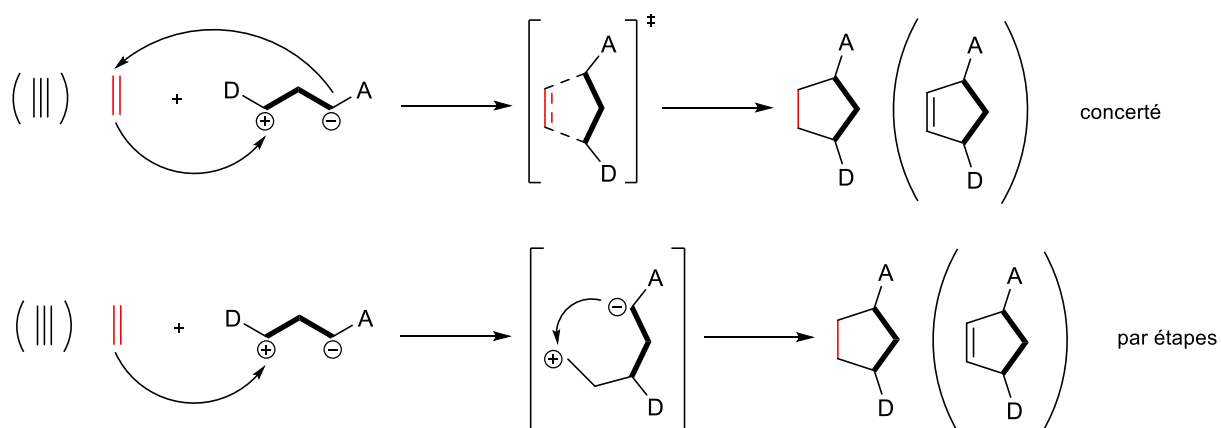
Schéma 7. Mécanisme de la cycloaddition (4 + 3) de DACPs avec des thiochalcones tel que proposé par Wertz *et al.*<sup>18b</sup>



### 1.2.1.2 Les cycloadditions (3 + 2)

Ce type de cycloaddition fait intervenir une oléfine comme système à deux atomes et l'intermédiaire zwitterionique-1,3 issu de l'ouverture du DACP comme partenaire à trois atomes. Une triple liaison  $\text{C}\equiv\text{C}$  est également employée couramment comme système à deux atomes.<sup>19</sup> Le mécanisme général est similaire à celui d'une cycloaddition (4 + 3) et peut être soit concerté, soit par étapes. Il est présenté dans le Schéma 8.

Schéma 8. Types de mécanismes proposés pour la cycloaddition (3 + 2).



Des stratégies de synthèse originales se basant sur la cycloaddition (3 + 2) ont été développées. Elles utilisent des alcynes et des allènes comme systèmes à deux carbones.<sup>20,21</sup> Le groupe de Johnson *et al.* a étudié une voie de synthèse donnant accès à des cyclopentènesulfonamides à partir de DACPs et d'ynamides (Schéma 9).<sup>20</sup> Les ynamides sont d'excellents partenaires pour les cycloadditions [n + 2] grâce à la haute régiosélectivité avec laquelle elles réagissent.<sup>22</sup> Cette sélectivité s'explique par la haute polarisation de la triple liaison.

Schéma 9. Cycloaddition (3 + 2) entre des DACPs et des ynamides.

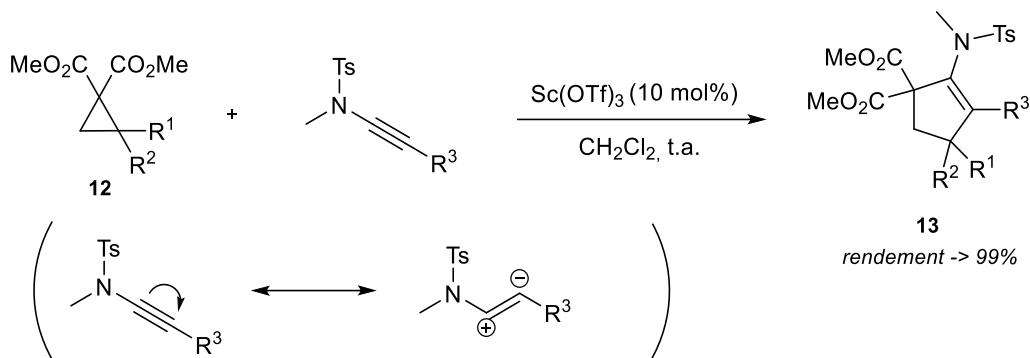
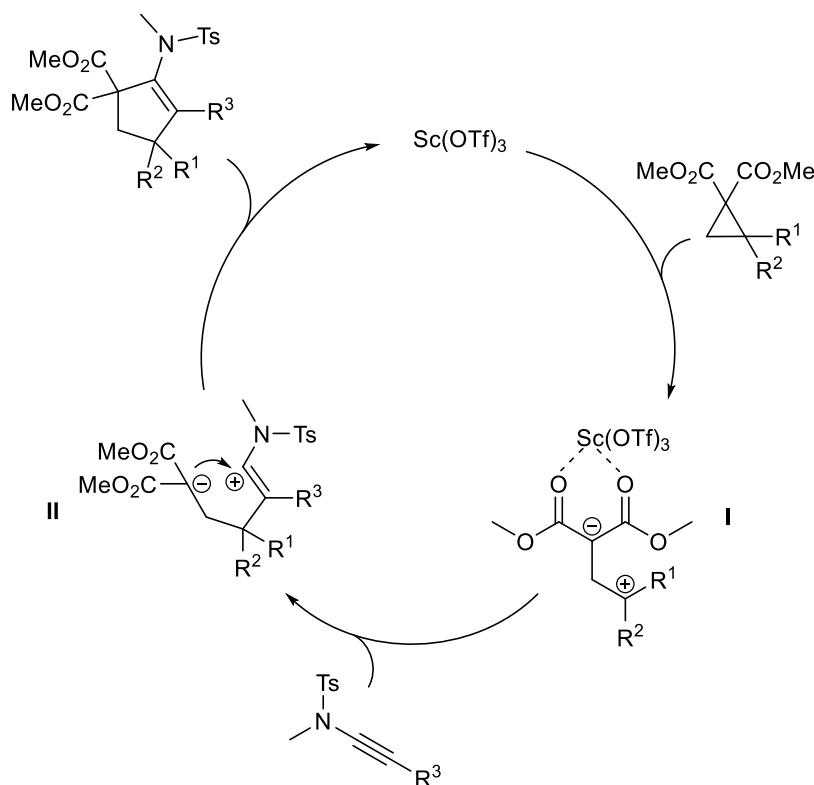


Schéma 10. Mécanisme proposé pour la cycloaddition (3 + 2) entre des DACPs et des ynamides.



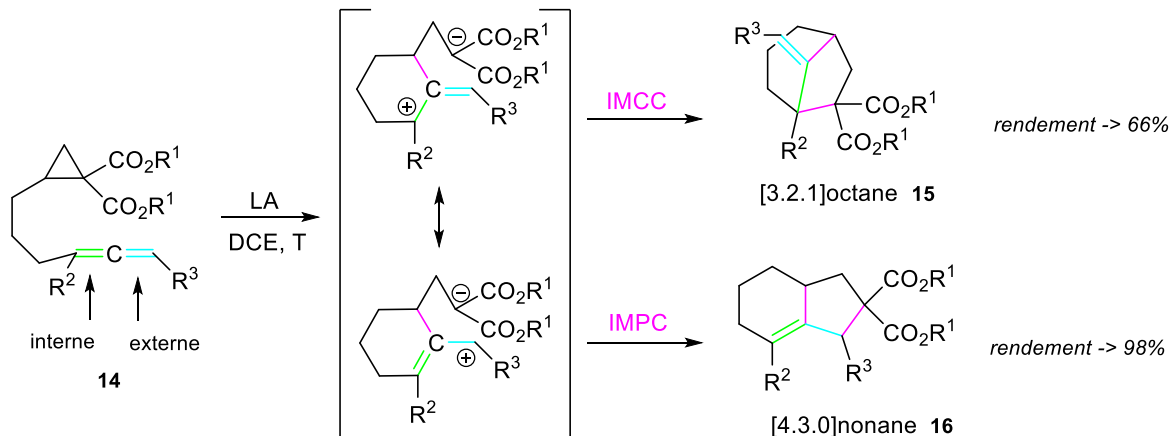
Le mécanisme proposé au Schéma 10 fait intervenir un acide de Lewis qui complexe les groupements ester du DACP pour induire une ouverture hétérolytique du cycle et générer le premier intermédiaire zwitterionique (I). L'ynamide s'ajoute ensuite sur le carbocation I. Le deuxième intermédiaire (II)

cyclise par une attaque intramoléculaire pour générer une cyclopentènesulfonamide avec des excellents rendements. La présentation de ce mécanisme où l'étape d'addition et de cyclisation sont distinctes est une hypothèse. Il pourrait aussi être concerté mais aucune information supplémentaire n'est donnée à ce sujet.

Concernant les allènes, une stratégie pour le moins étonnante a été développée pour la construction de motifs [4.3.0]nonane et [3.2.1]octane.<sup>21</sup> Wang *et al.* ont investigué une cycloaddition (3 + 2) intramoléculaire parallèle et croisée de DACPs alléniques (Schéma 11). Les deux termes « parallèle » et « croisée » signifient que les deux doubles liaisons C=C de la fonction allénique génèrent des produits différents selon laquelle est impliquée dans la cycloaddition. Si l'une des deux réagit, l'autre ne subit aucune réaction. C'est pourquoi il est question d'une cycloaddition (3 + 2) et non d'une cycloaddition (3 + 3).

Lorsque c'est la double liaison C=C interne qui réagit, la cycloaddition tend à former les produits croisés (Intermolecular cross-cycloaddition, IMCC) avec des rendements modérés (Schéma 11). Quand c'est la double liaison C=C externe qui réagit, la cycloaddition tend à former les produits parallèles (Intermolecular parallel-cycloaddition, IMPC) avec des rendements excellents. Ces valeurs de rendement indiquent que la formation du nonane est plus favorisée que celle de l'octane.

Schéma 11. Cycloaddition (3 + 2) intramoléculaire parallèle et croisée entre un DACP et un allène.



Si LA = Sc(OTf)<sub>3</sub> et T = reflux : nonane produit exclusivement

Si LA = Yb(OTf)<sub>3</sub> et T = reflux : mélange octane/nonane ou nonane produit exclusivement

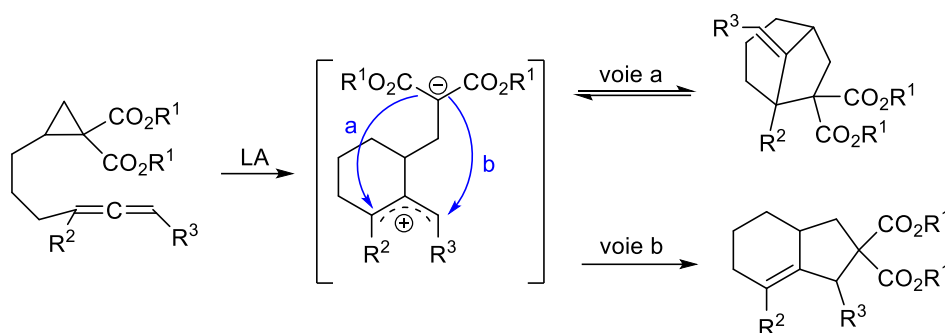
LA = Yb(OTf)<sub>3</sub> et T < reflux : mélange octane/nonane produit exclusivement

Le groupe de Wang *et al.* a montré qu'en plaçant un halogène sur la double liaison externe, la forme mésomère conduisant à IMPC (généralement la plus stable et donc la plus favorisée) est grandement déstabilisée. En conséquence, c'est la voie IMCC qui est très majoritairement suivie.

Enfin, l'utilisation de différents acides de Lewis module la réactivité de chaque intermédiaire. Le triflate d'ytterbium est moins sélectif que le triflate de scandium mais il permet la formation de l'octane, bien que rarement sous forme majoritaire (Schéma 11). Les chercheurs ont remis l'octane pur

en réaction en présence de triflate d'ytterbium et ils ont observé une conversion en nonane. La formation de l'octane est donc réversible (Schéma 12). Cela confirme également que le nonane est le produit thermodynamique, en plus d'être (la plupart du temps) le produit cinétique car une augmentation de température favorise la formation du nonane. Cette réaction est un bel exemple dans lequel un des produits formés est à la fois le produit cinétique et le produit thermodynamique. Le carbanion de l'intermédiaire zwitterionique réagit donc préférentiellement selon la voie b avec l'allyle cation, comme présenté dans le Schéma 12.

Schéma 12. Mécanisme proposé conduisant à la formation de motifs [4.3.0]nonane et [3.2.1]octane.



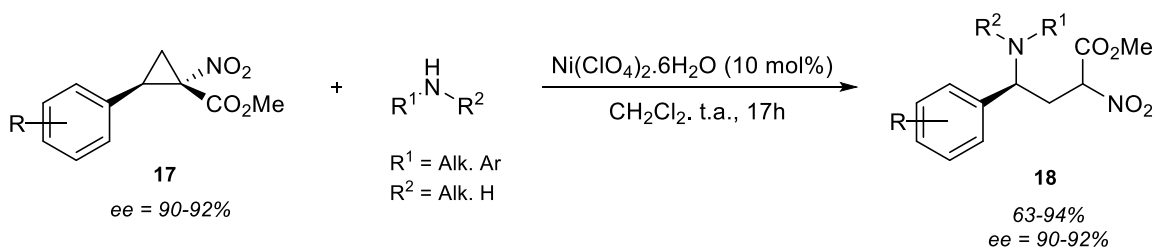
## 1.2.2 Addition de nucléophiles

De nombreuses réactions impliquant des DACPs et des réactifs nucléophiles (autres que les cycloadditions) sont rapportées dans la littérature, notamment lorsque ces réactifs nucléophiles sont des amines.<sup>23,24</sup> Également, les DACPs rencontrés dans ces réactions sont de nature très variée et une multitude de structures y sont rencontrées. Deux exemples d'addition de nucléophiles sur des DACPs sont discutés ci-dessous.

### 1.2.2.1 Ouverture de cycle de DACPs par des amines nucléophiles

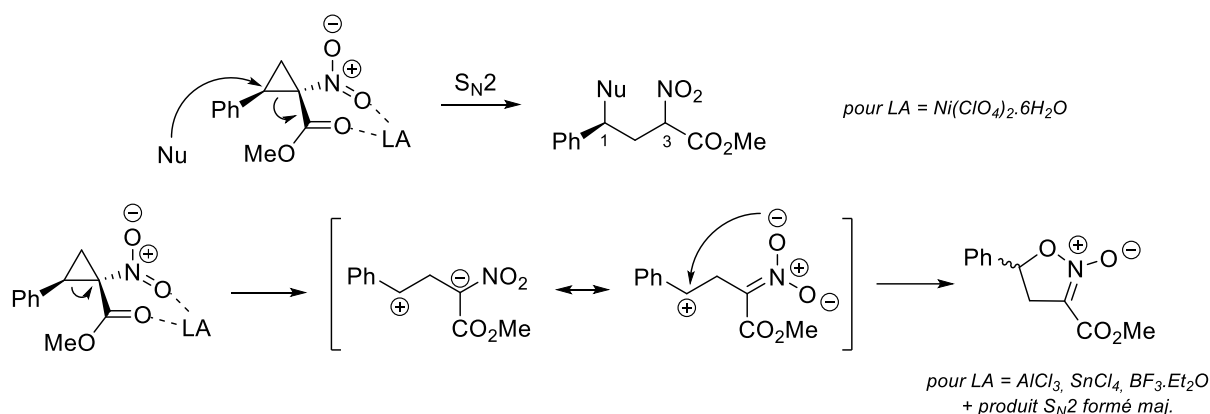
Une stratégie de synthèse originale impliquant des amines nucléophiles et des DACPs a été rapportée par le groupe de Charrette *et al.* sur la formation de produits acycliques 1,3-bifonctionnels (Schéma 13).<sup>23</sup>

Schéma 13. Synthèse de composés acycliques 1,3-bifonctionnels à partir de DACPs chiraux et d'amines nucléophiles.



Dans cet exemple, les chercheurs se sont intéressés à l'ouverture de cycle de 1-nitrocyclopropanes carboxylates énantiomériquement enrichis en présence d'amines nucléophiles, catalysée par un acide de Lewis à base de nickel(II) à température ambiante. Les produits obtenus avec des rendements bons à excellents ont préservé l'excès énantiomérique du cyclopropane au niveau de son centre électrophile. Cela s'explique par un mécanisme dans lequel l'acide de Lewis soigneusement choisi favorise l'attaque nucléophile intermoléculaire de l'amine au détriment de l'attaque nucléophile intramoléculaire d'un des oxygènes du groupement nitro (Schéma 14). Le produit désiré est obtenu par  $S_N2$  qui génère l'ouverture de cycle. C'est grâce à cela que l'*ee* est préservé. En effet, le nickel n'est pas un acide de Lewis suffisamment fort pour induire une ouverture de cycle avant l'attaque nucléophile (dans ce système). Aucune information n'est communiquée concernant la stéréochimie absolue du carbone en position 3. Cette méthode accepte une large variété d'amines nucléophiles (dérivés d'aniline, de pipéridine, d'indole,...) et est tolérante vis-à-vis du type de groupement donneur lié au carbone électrophile du DACP.

**Schéma 14.** Mécanismes proposés pour l'ouverture de cycle par une amine nucléophile et les produits rencontrés en fonctions du catalyseur utilisé.

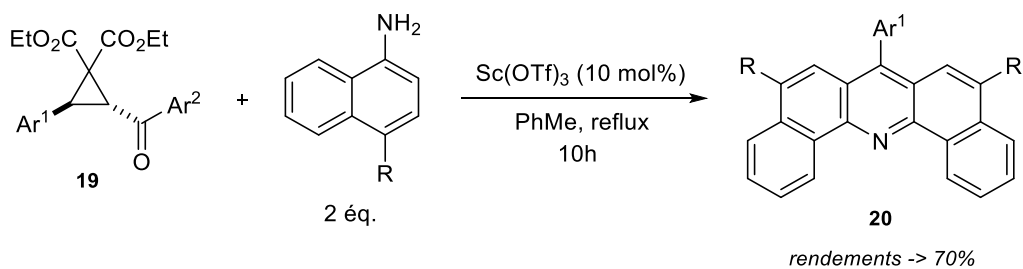


Lorsque d'autres acides de Lewis tels que  $AlCl_3$ ,  $SnCl_4$  et  $BF_3 \cdot Et_2O$  ont été utilisés, un produit de réarrangement secondaire (avec une perte de *ee*) a été obtenu en plus du produit acyclique désiré. Ce produit de réarrangement est généré par la formation du zwitterion et l'attaque nucléophile intramoléculaire d'un des oxygènes du groupement nitro.

### 1.2.2.2 Synthèse d'acridines à partir de DACPs et de naphthylamines

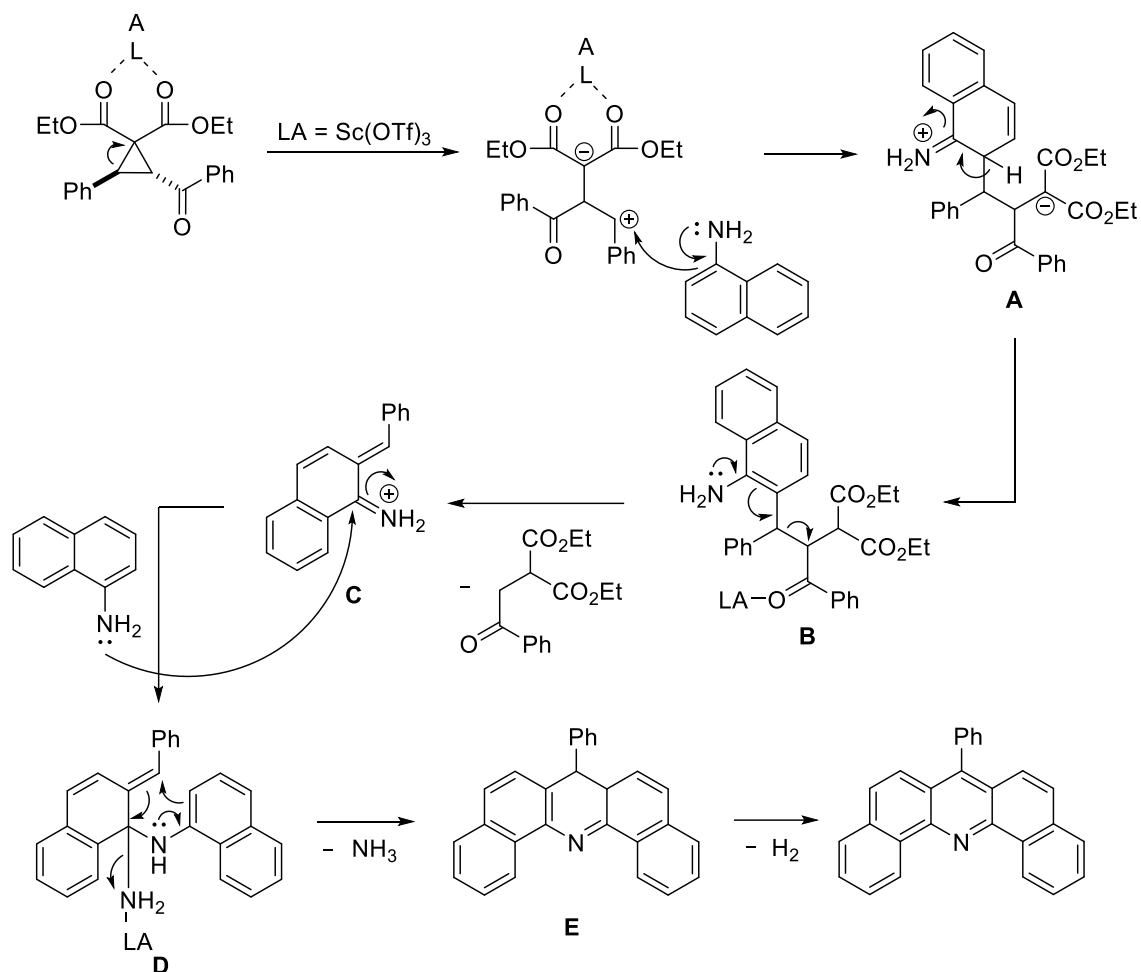
L'intermédiaire zwitterionique-1,3 généré par clivage hétérolytique du cyclopropane permet de construire des hétérocycles à six chaînons sans passer par une transformation de type cycloaddition. Un exemple intéressant est la synthèse de dibenzo[*c,h*]acridines à partir de DACPs et de naphthylamines, rapportée par Srinivasan *et al.* (Schéma 15).<sup>24</sup>

**Schéma 15.** Synthèse de dibenzo[*c,h*]acridines à partir de DACPs et de naphthylamines.



Les auteurs ont étudié l'ouverture de cycle de DACPs *trans* substitués par des dérivés naphthylamine. Les produits obtenus sont des acridines, dont les rendements oscillent entre 50% et 70%. Initialement, le triflate de scandium(III) a été sélectionné comme acide de Lewis en raison de sa faible coordination avec les amines. Sa concentration a pu être diminuée jusqu'à 10 mol% en présence de 2 équivalents de naphthylamine, dans le toluène à reflux (Schéma 15). Une quantité supérieure de catalyseur (20 mol%) a montré une baisse drastique de rendement à cause de la formation de nombreuses impuretés. À l'inverse, une quantité inférieure de catalyseur (5 mol%) n'a pas été suffisante pour convertir l'entièreté du DACP. Également, l'utilisation d'autres solvants tels que DCM, THF ou EtOH n'a jamais conduit à la formation du produit désiré. Une hypothèse soutient une compétition au niveau de la coordination de l'acide de Lewis entre le solvant et le DACP. Enfin, la tolérance vis-à-vis des groupes fonctionnels sur le DACP est relativement bonne. La modulation des propriétés électroniques de Ar<sup>1</sup> a peu d'effet sur les valeurs de rendement observées ( $\pm$  10% entre la valeur minimale et maximale). Quelques exemples de substitution de l'amine avec des groupements électroattracteurs (Br et NO<sub>2</sub>) ont provoqué des baisses de rendement significatives (- 20%).

Schéma 16. Mécanisme pour la synthèse de dibenzo[*c,h*]acridines tel que proposé par Srinivasan *et al.*



La réaction débute par la complexation des deux groupements ester du DACP par le triflate de scandium(III). L'ouverture de cycle résultante permet l'attaque nucléophile de la naphthylamine (par le carbone en *ortho*) sur le carbone électrophile stabilisé par le groupement donneur voisin (Ph), pour former l'intermédiaire **A**. Une réaromatisation de **A** forme l'adduit **B**. L'étape clé de cette synthèse génère **C** par fragmentation, en éliminant une molécule de phénacyle malonate. Cette élimination est rendue possible grâce au fait que la charge négative formée est stabilisée par le groupement aryle. Ensuite, **C** est attaqué par une seconde molécule de naphthylamine pour donner **D**, qui cyclise pour former **E** en libérant de l'ammoniac. L'hétérocycle à six chaînons (**E**) subit une réaromatisation par une perte d'hydrogène pour finalement produire une dibenzo[*c,h*]acridine (Schéma 16). Sa structure est caractérisée par diffraction de rayons X.

Enfin, la comparaison entre les mécanismes rencontrés dans l'étude de Charrette (ouverture de cycle) et des travaux de Srinivasan (la synthèse d'acridines) est très intéressante. Dans le cas de l'ouverture de cycle, l'addition de l'aniline se fait via l'atome d'azote tandis que dans la synthèse d'acridines, c'est l'atome de carbone en *ortho* qui réagit. Cette différence de régiosélectivité peut probablement être

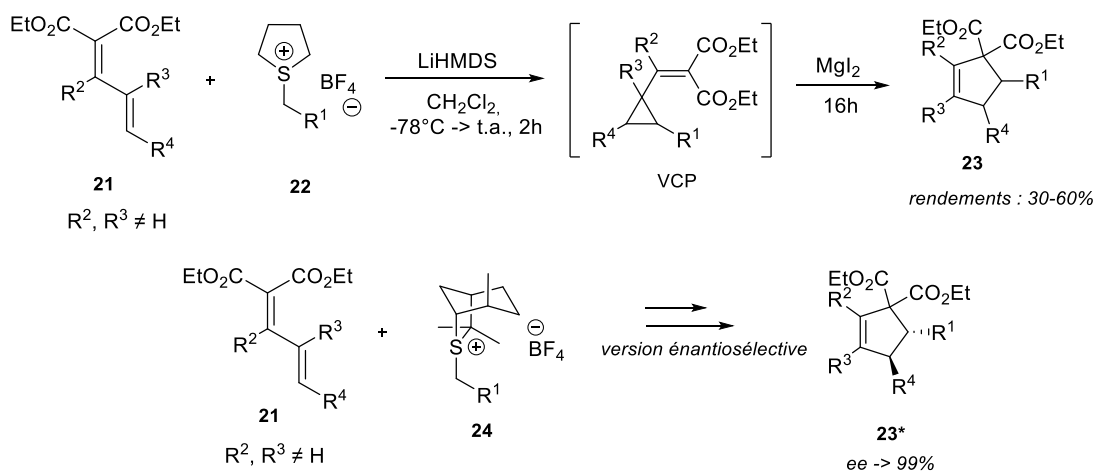
expliquée pour le premier cas, par l'addition de l'aniline sur le cyclopropane alors que dans le second, il y a une formation du zwitterion préalablement.

### 1.2.3 Cyclopropanes donneurs-accepteurs étudiés par le groupe du Prof. R. Robiette

#### 1.2.3.1 Annulation (4 + 1)

Depuis de nombreuses années, notre laboratoire s'est spécialisé dans le développement de méthodologies d'annulation exploitant la réactivité des vinylcyclopropanes (VCPs). S. Clergue et O. Rousseau ont développé une annulation (4 + 1) formelle pour l'obtention de cyclopentènes (**23**) à partir d'un sel de sulfonium benzylique (**22**) et d'un diène-1,3 activé (**21**) (Schéma 17).<sup>25</sup> Les deux réactifs réagissent en présence d'une base pour former un VCP qui est réarrangé par la suite grâce à MgI<sub>2</sub>. Les rendements obtenus varient de 30% à 60%. Par la suite, une version énantiosélective a été étudiée à l'aide d'un sel de sulfonium chiral. Cela a permis de former les cyclopentènes avec d'excellents excès énantiomériques.<sup>25b</sup>

Schéma 17. Annulation (4 + 1) de sels de sulfonium benzyliques avec des diènes 1,3 activés.



#### 1.2.3.2 Annulation (3 + 2)

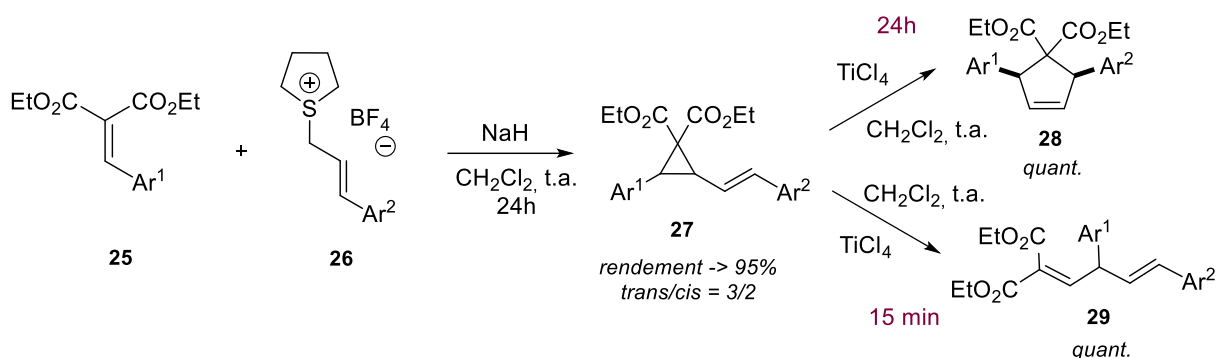
Dans la continuité des travaux de S. Clergue et O. Rousseau, le développement d'une annulation (3 + 2) a été mise au point par M. Richald.<sup>26,27</sup> L'utilisation d'une oléfine activée et d'un sel de sulfonium allylique s'est révélé être une stratégie très efficace pour produire un VCP avec d'excellents rendements (Schéma 18).<sup>26,27</sup> Ce VCP a pu être réarrangé à l'aide d'un acide de Lewis plus puissant, le TiCl<sub>4</sub>, pour former le cyclopentène correspondant (**28**). Cette voie de synthèse s'effectue en deux étapes et non en « one-pot » comme ci-dessus.

De manière inattendue, M. Richald a observé la formation d'un autre produit (un diène-1,4, **29**) lors de l'optimisation des conditions expérimentales du réarrangement.<sup>27</sup> Des conditions de réactions



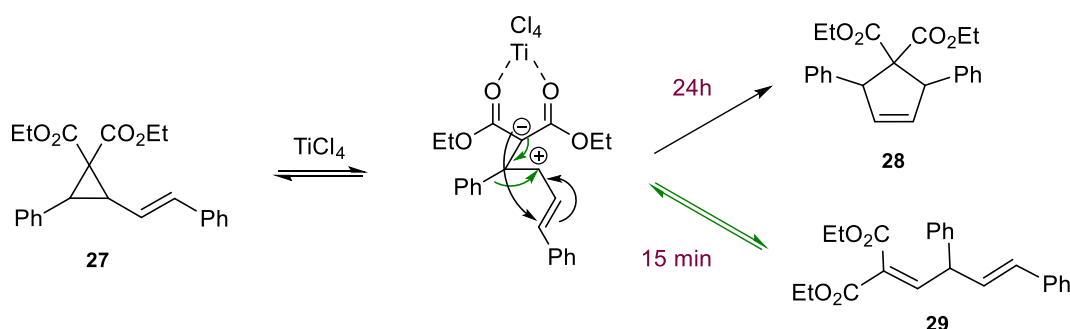
sélectives au diène-1,4 ont finalement pu être mises au point, soit par l'utilisation de  $\text{TiCl}_4$  pendant 15 min soit par l'utilisation de  $\text{FeCl}_3$  pendant 24h, comme présenté au [Schéma 18](#).

**Schéma 18.** Annulation (3 + 2) de sels de sulfonium allyliques avec des oléfines activées.



Ces observations montrent qu'il y a clairement une compétition entre les deux produits. Les études mécanistiques ont pu démontrer que le diène-1,4 (**29**) est le produit cinétique et le cyclopentène (**28**) le produit thermodynamique.<sup>27,28</sup> Cette affirmation est supportée par le fait que lorsque le diène-1,4 est remis en solution dans les conditions de réactions, le cyclopentène est obtenu. Ainsi, ces deux produits proviennent d'un intermédiaire zwitterionique commun ([Schéma 19](#)).

**Schéma 19.** Intermédiaire commun entre le cyclopentène et le diène-1,4.



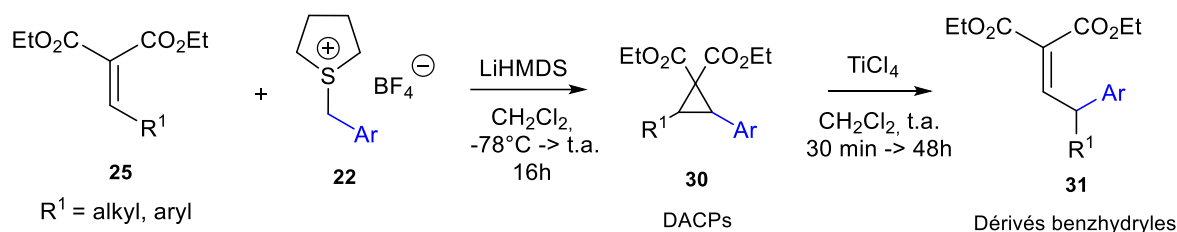
Le marquage isotopique au deutérium du VCP a également permis de montrer que le cyclopropane s'ouvre exclusivement du côté du groupement styryle.<sup>26,27</sup>

### 1.2.3.3 Homologation d'oléfines activées

À la suite des conclusions tirées des stratégies d'annulation (4 + 1) et (3 + 2), notre laboratoire a décidé de se pencher sur l'homologation d'oléfines activées avec des sels de sulfonium benzyliques.<sup>29,30,31</sup> En effet, en prenant l'oléfine utilisée lors de l'annulation (3 + 2) (**25**) et le sel de sulfonium benzylique (**22**) utilisé dans l'annulation (4 + 1), une réaction de cyclopropanation devrait générer un DACP **30** qui pourrait se réarranger en un dérivé benzhydryle **31** (de manière analogue à la formation du diène-1,4 à partir d'un VCP). Le bilan de cette voie de synthèse est une homologation à un carbone, soit l'insertion d'un fragment  $\text{CHAr}$  ([Schéma 20](#)). Tout d'abord, une version racémique de cette homologation a été

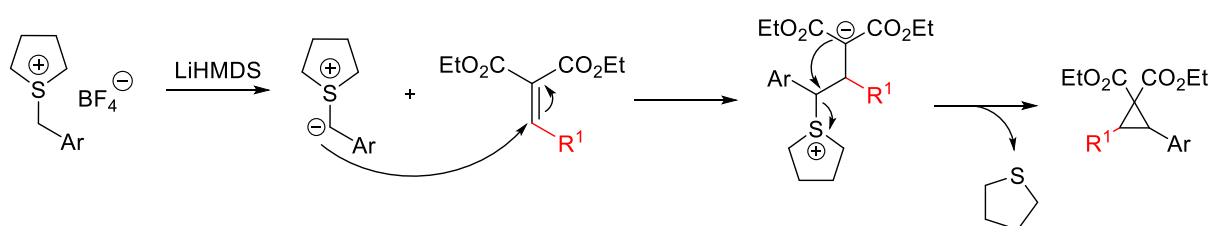
développée. Ensuite, le mécanisme des différentes étapes ainsi que le champ d'application ont été investigués.

**Schéma 20.** Formation de dérivés benzhydryles par homologation d'oléfines activées.



L'homologation débute par une étape de cyclopropanation dont le mécanisme est montré dans le Schéma 21. Il s'agit d'une réaction de type Corey-Chaykovsky dans laquelle une base forte (LiHMDS) déprotonne le sel de sulfonium pour générer *in situ* l'ylure correspondant. Ensuite, une addition nucléophile du carbanion sur l'oléfine activée permet d'obtenir un intermédiaire zwitterionique qui va rapidement cycliser en libérant le DACP et du THT.

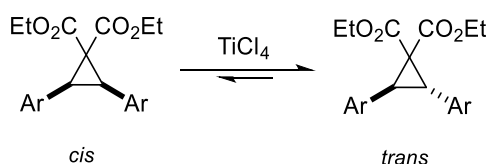
**Schéma 21.** Mécanisme pour la cyclopropanation.



Les conditions de réaction sont similaires à celles rencontrées pour la synthèse des VCPs. Le DACP est généré après 16h dans des rendements modérés à excellents (40-97%). Le groupe Ar module fortement la stabilité de l'ylure *in situ*. La charge négative est davantage stabilisée par des groupes Ar électro-capteurs et plutôt déstabilisée par des groupes Ar électro-donneurs.

La diastéréosélectivité observée de ces DACPs est très intéressante. Les DACPs uniquement substitués par des groupements aryles sont générés sous forme d'isomère *cis* majoritaire. Concernant les DACPs porteurs d'un substituant alkyle ( $\text{R}^1 = \text{alkyl}$ ), il n'y a pas assez d'exemples que pour observer une tendance dans la stéréosélectivité. En présence d'un cyclopropyl et d'un *tert*-butyle, la forme *trans* est majoritaire alors qu'en présence d'un méthyl c'est la forme *cis* qui est majoritaire.

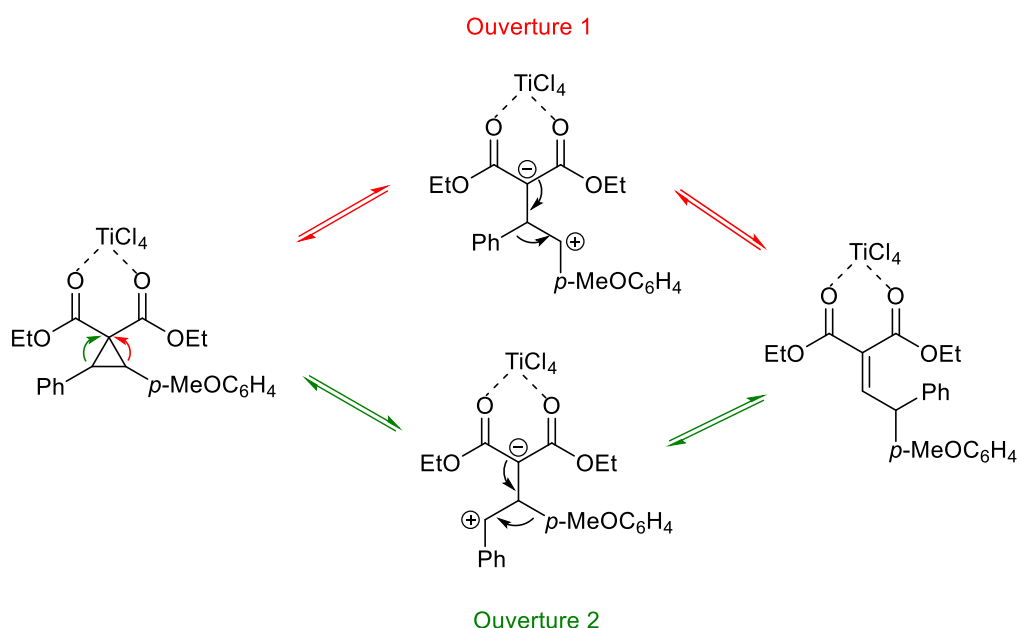
Il a été montré que lorsque les DACPs sont mis en présence de  $\text{TiCl}_4$ , un équilibre rapide prend place et l'isomère *cis* se convertit complètement en l'isomère *trans* (Figure 3). Cela fournit la preuve que l'isomère *trans* est le plus stable (produit thermodynamique), minimisant les effets stériques entre les substituants. Ainsi, l'étape de cyclopropanation est réalisée sous contrôle cinétique.



**Figure 3.** Isomérisation complète de l'isomère *cis* en isomère *trans* en présence de  $\text{TiCl}_4$ .

La deuxième et dernière étape de cette homologation est le réarrangement du DACP dont le mécanisme est détaillé dans le [Schéma 22](#). La complexation des deux esters par du tétrachlorure de titane(IV) en excès permet l'ouverture du cyclopropane suivie de la migration-1,2 d'un des deux substituants pour obtenir un dérivé benzhydryle.

**Schéma 22.** Mécanismes possibles pour le réarrangement du DACP ( $\text{R}^1 = \text{Ph}$  et  $\text{Ar} = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ).

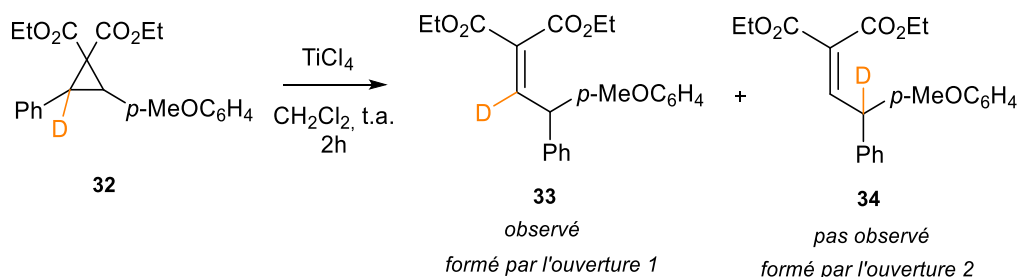


L'ouverture du cyclopropane peut se faire de deux manières différentes : soit par le côté du groupement phényle (ouverture 2), soit par le côté du groupement *para*-méthoxy phényle (ouverture 1). L'intermédiaire résultant de l'ouverture 1 est davantage stabilisé que celui résultant de l'ouverture 2. Le groupement  $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  stabilise en effet mieux le carbocation que  $\text{Ph}$ . Cependant, l'aryle  $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  est connu pour migrer plus facilement que  $\text{Ph}$ , l'aptitude migratoire des substituants ayant été corrélée à leur capacité à stabiliser une charge positive dans les travaux précédents.<sup>26,27</sup> Ainsi, il est impossible de prévoir avec exactitude lequel des deux mécanismes survient, ni si les deux s'effectuent conjointement ; les deux chemins conduisant au même produit.

Une modification du DACP a permis de prouver lequel des deux mécanismes est responsable du réarrangement. Le proton du carbone du cyclopropane lié au groupement phényle a été remplacé par un atome de deutérium ([Schéma 23](#)).<sup>27</sup> En utilisant les mêmes conditions de réaction ( $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.), deux régioisomères peuvent être formés en fonction du type d'ouverture rencontré. Seul le

produit pour lequel le deutérium et le groupement phényle sont sur des carbones différents est obtenu. Cela affirme que c'est la migration du Ph qui se déroule. L'ouverture 1 du côté du *para*-méthoxy phényle représente l'unique mécanisme qui régit ce réarrangement (Schéma 23). Donc, la stabilisation de l'intermédiaire zwitterionique l'emporte sur le pouvoir migratoire du groupe migrant. Les rendements obtenus sont moins bons lorsque les groupes ont un faible pouvoir migratoire et/ou stabilisent mal la charge positive lors de l'ouverture du DACP.

Schéma 23. Étude mécanistique du réarrangement par marquage au deutérium du DACP.

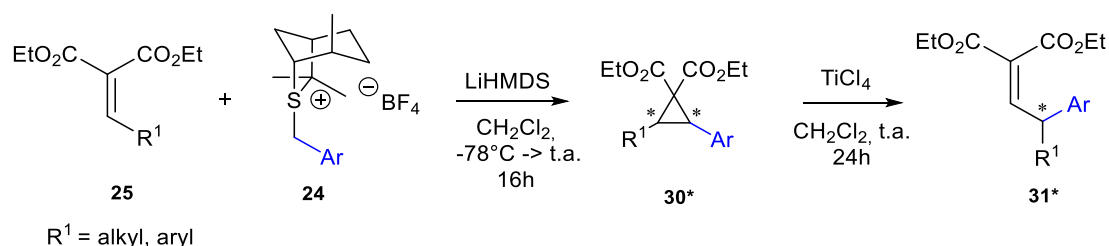


Enfin, un vaste champ d'application a été investigué par M. De Roose.<sup>30,31</sup> Les substituants de l'oléfine activée (en majorité des aryles) et du sel de sulfonium (exclusivement des aryles) ont été variés afin d'étudier la tolérance de la méthode. Également, deux exemples dans lesquels les groupements électro-capteurs de l'oléfine activée ont été modifiés sont présentés. Les rendements de la cyclopropanation oscillent entre 23% et >99% et les stéréoisomères majoritaires du DACP sont principalement obtenus sous forme *cis*. Concernant le réarrangement, les rendements varient de 7% à 98%. La stéréochimie absolue du centre asymétrique formé n'a pas été investiguée.

#### 1.2.3.4 Homologation énantiosélective d'oléfines activées

Dans la continuité du développement de l'homologation racémique d'oléfines activées, M. De Roose s'est penchée durant son mémoire sur une version énantiosélective de cette méthodologie d'homologation.<sup>30,31</sup> L'étape de réarrangement ayant été prédite pour être stéréospécifique (étude théorique non développée ici), la stratégie envisagée implique l'utilisation d'un sel de sulfonium chiral (25). Tout autre paramètre concernant les produits et les conditions de réaction reste identique à la version racémique (Schéma 24).

Schéma 24. Homologation énantiosélective d'oléfines activées.



La copule chirale a été développée par le groupe d'Aggarwal dans le cadre de réactions d'époxydation et d'aziridination énantiosélective.<sup>32</sup> Ces espèces chimiques ayant une structure proche des DACPs, l'utilisation de cette copule chirale (obtenue en une étape) est donc prometteuse pour l'obtention de produits de réarrangements de manière énantiosélective. Elle a été utilisée au préalable avec succès par notre groupe dans des réactions d'annulations (4 +1) (voir section 1.2.3.1.) pour former des cyclopentènes optiquement actifs.

Tout d'abord, il est nécessaire de s'assurer que les énantiomères obtenus lors de l'homologation racémique sont séparables. M. De Roose a investigué deux exemples : l'un avec  $R^1 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  et  $\text{Ar} = \text{Ph}$ , et l'autre avec  $R^1 = 2\text{-naphtyl}$  et  $\text{Ar} = \text{Ph}$  (Schéma 20). Une analyse HPLC-chirale a permis d'observer une séparation plus ou moins importante des énantiomères selon les substituants. La meilleure résolution a été obtenue pour  $R^1 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  (différence la plus grande au niveau des temps de rétention de chaque énantiomère) comme montré à la Figure 4.

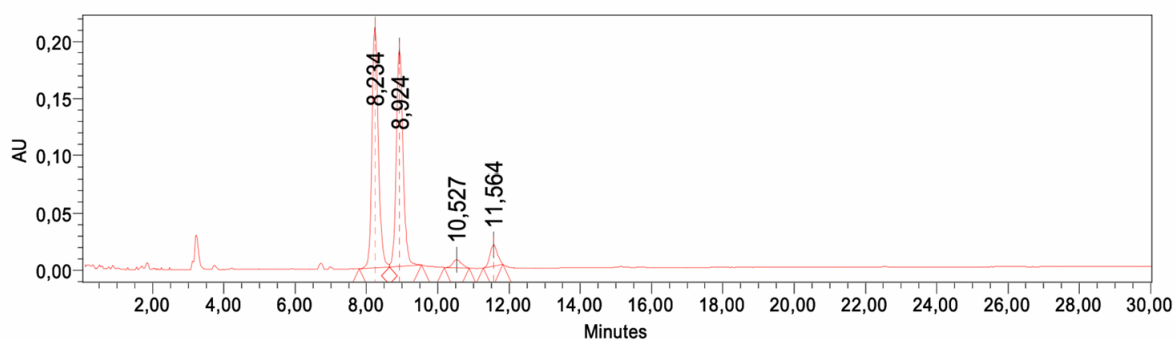


Figure 4. Chromatogramme HPLC-chirale pour le produit de réarrangement racémique  $R^1 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  et  $\text{Ar} = \text{Ph}$ .<sup>30</sup>

Grâce à ces résultats, M. De Roose a pu réaliser la même homologation mais en utilisant le sel de sulfonium chirale et obtenir le produit de réarrangement avec un excellent excès énantiomérique ( $ee = 95\%$ , Figure 5), malgré un rendement moyen de 45%. La stéréochimie du centre asymétrique formé n'est pas étudiée. Concernant le DACP optiquement actif obtenu, la diastéréosélectivité est identique à celle de la version racémique (2/1 pour l'isomère *cis*, énantiomère majoritaire non communiqué). Faute de temps, un champ d'application pour cette stratégie n'a pas été investigué.

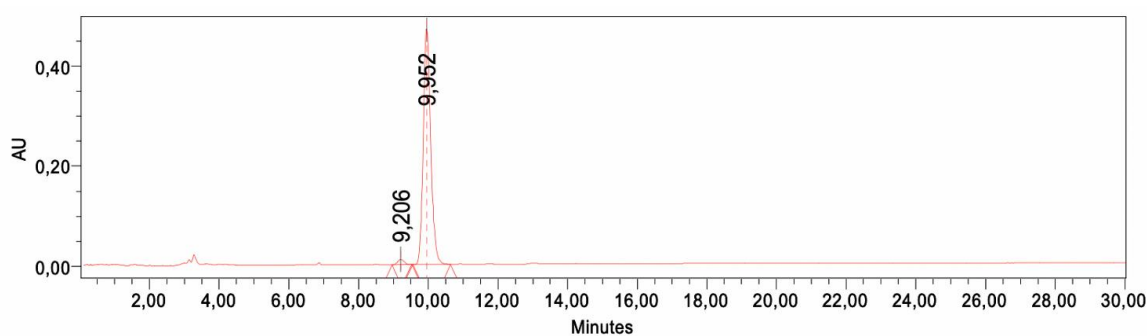


Figure 5. Chromatogramme HPLC-chirale pour le produit de réarrangement chirale  $R^1 = p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$  et  $\text{Ar} = \text{Ph}$ . Tiré de 30.

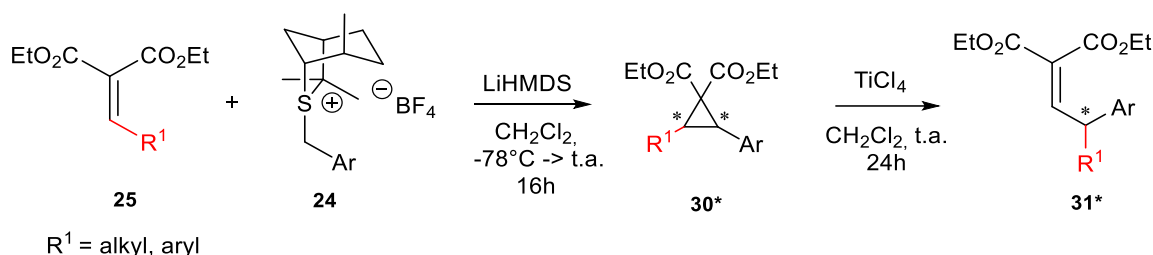
## 2 Objectifs et stratégies

### 2.1 Homologation énantiosélective d'oléfines activées

Les bases de l'homologation énantiosélective d'oléfines activées ont été mises en place par M. De Roose. Elle a montré avec un exemple qu'un sel de sulfonium chiral à base d'isothiocinéol peut générer un dérivé benzhydryle avec un excellent excès énantiomérique (95%).<sup>30</sup> Cependant, l'étude du champ d'application de cette méthode d'homologation énantiosélective n'a pas été poursuivie. Le premier objectif de ce mémoire concerne l'investigation de ce champ d'application (Schéma 24).

La stratégie consiste à faire varier les substituants de l'oléfine ( $R^1$ ) et/ou du sel chiral (Ar). Les groupements capteurs (ester) ne seront, eux, pas modifiés. Pour se faire, les dérivés benzhydryles obtenus sous forme de mélange racémique seront analysés par HPLC-chirale afin de sélectionner ceux dont les énantiomères sont séparables et suffisamment résolus pour permettre de mesurer un *ee*. Ceux qui remplissent ces conditions seront alors synthétisés par homologation énantiosélective et analysés par HPLC-chirale. Nous investiguerons l'influence des propriétés électroniques de  $R^1$  (substituant de l'oléfine) et de Ar (porté par le sel de sulfonium) sur l'énantiosélectivité.

Schéma 24. Homologation énantiosélective d'oléfines activées.



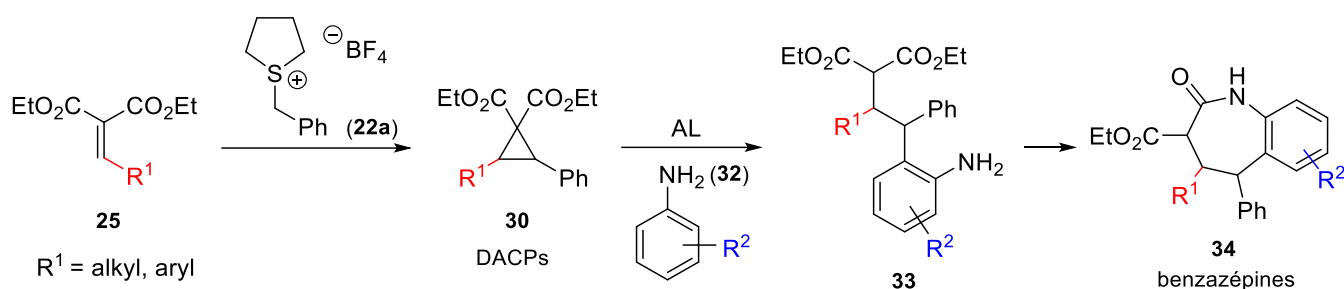
### 2.2 Synthèse de benzazépines à partir de cyclopropanes donneurs-accepteurs

Les DACPs sont impliqués dans de nombreuses réactions d'addition de nucléophiles,<sup>23,24</sup> notamment la synthèse d'acridines utilisant des naphthylamines comme amines nucléophiles, développée par Srinivasan *et al.* (voir 1.2.2.2).<sup>24</sup> Dans cette synthèse, 1 équivalent de naphthylamine vient s'additionner, via le carbone en *ortho*, sur l'intermédiaire zwitterionique issu de l'ouverture du DACP. L'adduit formé se fragmente ensuite (chaîne ester + benzoyle sont libérés) pour conduire à la fin à une dibenzo[*c,h*]acridine (voir Schéma 16). Il est important de noter que cette fragmentation n'est rendue possible que par la présence du groupement benzoyle.

En se basant sur le début de cette méthodologie, notre laboratoire a suggéré qu'une étape d'addition de dérivés aniline similaire pourrait être exploitée à partir de nos DACPs, afin de conduire à des dérivés de type benzazépine (Schéma 25). En effet, nos DACPs ne présentant pas de groupement benzoyle, la fragmentation ne peut pas avoir lieu et le processus devrait s'arrêter à **33**, juste après l'addition de

l'aniline et la réaromatisation. Une cyclisation par formation d'un lien amide devrait ensuite conduire à des benzazépines polysubstituées. Ceci constitue le deuxième objectif de ce mémoire.

**Schéma 25.** Synthèse de benzazépines hautement substituées à partir de DACP et d'aniline.



La stratégie envisagée débute par l'optimisation des conditions de réactions. Cette voie de synthèse n'ayant jamais été investiguée, il est intéressant de déterminer différentes conditions de réaction menant soit au produit final directement (one-pot), soit passant d'abord par la formation de l'adduit **33** (deux étapes). Les conditions de réaction de la synthèse des acridines seront utilisées par défaut pour commencer l'optimisation. Cette optimisation doit idéalement former le produit désiré, dans les meilleurs rendements possibles, en limitant la formation de sous-produits. La migration des substituants souhaite être évitée,  $\text{R}^1$  et l'acide de Lewis doivent donc être soigneusement choisis. La stéréochimie des centres asymétriques du produit final ne sera pas étudiée. Après avoir établi les conditions de réaction, le champ d'application sera investigué afin d'ouvrir des perspectives sur son étude future.

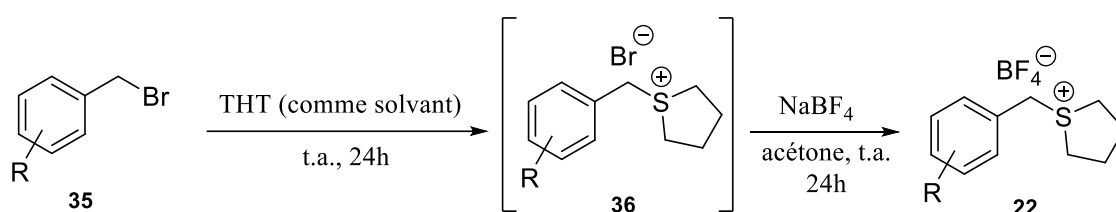
## 3 Résultats et discussion

### 3.1 Synthèse des réactifs

#### 3.1.1 Sels de sulfonium benzyliques

Les sels de sulfonium **22** ont été synthétisés à partir de tétrahydrothiophène (THT) et des dérivés bromés correspondants (**35**). Une réaction  $S_N2$  entre l'atome de soufre nucléophile du THT et le substrat porteur d'un bon groupe partant (le brome) génère le sel benzylique bromé **36** correspondant (Schéma 26). Un échange de contre-ion entre le bromure et le tétrafluoroborate produit un sel davantage soluble dans les solvants organiques et moins hygroscopique.<sup>25</sup>

Schéma 26. Synthèse de sels de sulfonium benzyliques.

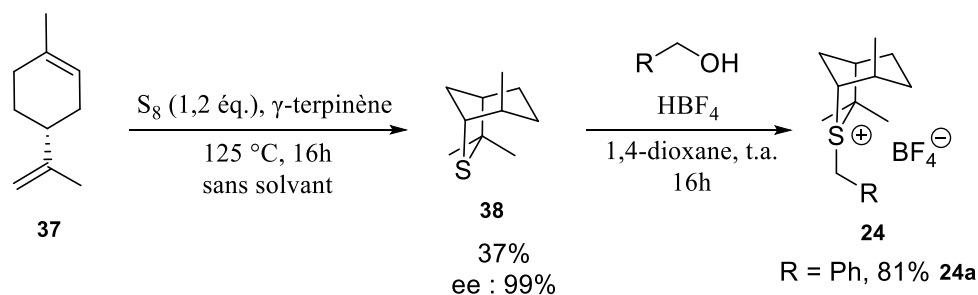


Le réactif bromé et le THT sont commerciaux. Tous les sels de sulfonium utilisés ont été synthétisés au préalable par le laboratoire via une séquence en deux étapes, en quantités suffisantes.

#### 3.1.2 Sels de sulfonium benzyliques chiraux

Les sels de sulfonium chiraux **24** sont formés à partir d'une copule chirale, l'isothiocinéole **38**, et de l'alcool correspondant. Une réaction  $S_N2$  entre l'atome de soufre nucléophile de la copule chirale et l'alcool protoné (en présence de  $HBf_4$ ) produit le sel benzylique chiral **24** correspondant (Schéma 27).<sup>25</sup> La copule chirale n'est pas commerciale mais est accessible par la réaction entre du D-limonène **37** et un radical thiyle ( $\gamma$ -terpinène + soufre élémentaire, Schéma 27).<sup>32</sup>

Schéma 27. Synthèse de sels de sulfonium benzyliques chiraux.

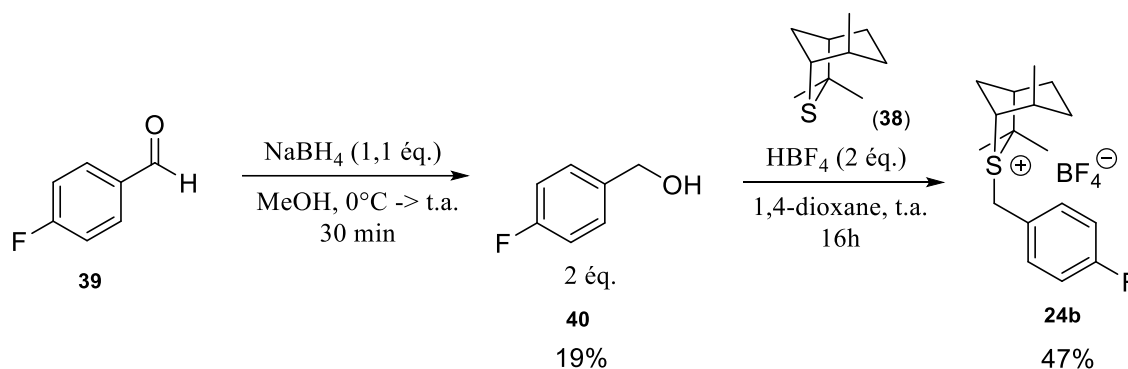




Les réactifs nécessaires à la synthèse de la copule chirale ainsi que l'alcool sont commerciaux. Le sel de sulfonium chiral R = Ph (**24a**) et la copule chirale ont été synthétisés au préalable par le laboratoire, en quantités suffisantes.

Un sel de sulfonium chiral (R = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **24b**) supplémentaire a été produit dans le cadre de ce travail. L'alcool R = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> **40** (R = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) est formé par réduction de l'aldéhyde **39** avec NaBH<sub>4</sub> (Schéma 28).<sup>33</sup>

Schéma 28. Synthèse du sel chiral pour R = *p*FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.



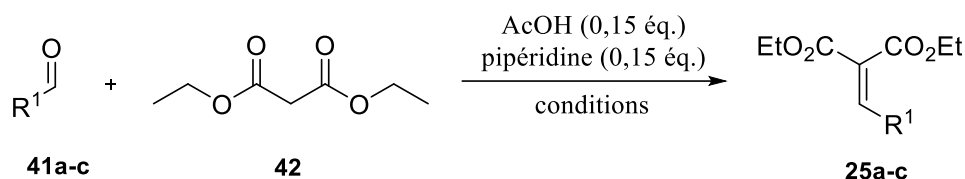
La quantité nécessaire de sulfure **38** est ensuite calculée pour que l'alcool soit présent en excès (2 éq.) lors de la synthèse du sel chiral. Cette quantité en excès permet d'obtenir une conversion quasi-totale de la copule chirale **38**. L'acide tétrafluoroborique (54% en masse dans Et<sub>2</sub>O) est également introduit en excès pour s'assurer que le produit final soit obtenu sous la forme du sel désiré. Une simple dilution du résidu obtenu en fin de réaction dans le diéthyle éther provoque la précipitation du sel chiral pur **24b**. Malgré cela, un rendement modeste de 47% (uniquement sur l'étape de formation du sel) est obtenu pour le produit isolé.

### 3.1.3 Oléfines activées

Les oléfines activées **25a-c** sont produites par une réaction de Knoevenagel entre un aldéhyde substitué (**41a-c**) et le diéthyle malonate **42** (Schéma 29).<sup>25</sup> Certaines oléfines ont été synthétisées au préalable dans des quantités suffisantes par le laboratoire, notamment **25f** (R<sup>1</sup> = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 98%), **25g** (R<sup>1</sup> = *m*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 67%) et **25h** (R<sup>1</sup> = *p*-OMeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 82%).<sup>2</sup> Les oléfines **25d** (R<sup>1</sup> = Ph) et **25e** (R<sup>1</sup> = Me) sont commerciales.

<sup>2</sup> Les rendements isolés sont exprimés entre parenthèses.

**Schéma 29.** Synthèse d'oléfines activées par réaction de Knoevenagel.



Trois oléfines ont été synthétisées lors de nos recherches selon les conditions présentées dans le [Tableau 1](#) :

**Tableau 1.** Résultats de la synthèse d'oléfines par réaction de Knoevenagel.

Entrée	R <sup>1</sup>	Éq. Aldéhyde	Conditions	Rendement <sup>a</sup>
1	2-naphtyle	1,1	Toluène, reflux, 42h	<b>25a</b> (21%)
2	cyclopropyle	1,4	Toluène, reflux, 19h	<b>25b</b> (14%)
3 <sup>b,c</sup>	<i>tert</i> -butyle	1	ZnCl <sub>2</sub> (0,14 éq.) Ac <sub>2</sub> O (1,25 éq.), 115 °C, 72h	<b>25c</b> (18%)

a. Rendement en produit isolé après purification. b. Conditions spéciales : AcOH et pipéridine non présents. c. Produit non purifié.

Pour les oléfines **25a-b** (entrées 1-2), la conversion des réactifs n'est pas totale. Des quantités significatives d'aldéhyde et de malonate sont encore présentes dans le brut réactionnel. C'est prévisible pour l'aldéhyde qui a été ajouté en excès mais pas pour le malonate qui est présent en quantité stœchiométrique. Les oléfines homologuées ont été purifiées par distillation sous vide suivie d'une chromatographie sur colonne.

Lorsque l'oléfine activée contient un substituant 2-naphtyle (entrée 1), les conditions de réaction sont basées sur les travaux de M. De Roose.<sup>30</sup> Après 42h de réaction, il reste encore beaucoup d'aldéhyde et de malonate de départ. Comme le malonate et le produit sont difficilement séparables (ils co-éluent sur CCM), une distillation sous vide est choisie pour les séparer. La quantité de produits récoltée après distillation étant dérisoire, une chromatographie sur colonne est menée malgré la co-élution du malonate qui limite l'efficacité de cette méthode. Des fractions pures du produit ont pu néanmoins être récoltées avec un rendement total de 21%.

Concernant l'oléfine activée qui contient un substituant cyclopropyle (entrée 2), les conditions de réaction sont basées sur les travaux de J. Janssens.<sup>29</sup> Tout comme **25a**, **25b** n'est pas obtenu avec une conversion totale des réactifs. Il reste également des quantités importantes d'aldéhyde et de malonate

dans le brut réactionnel. Cependant, la distillation sous vide effectuée a permis de se débarrasser de quasiment tout le malonate restant ainsi que l'aldéhyde encore présent. Une chromatographie sur colonne a néanmoins été réalisée pour obtenir le produit pur (sans traces de malonate ni d'aldéhyde) avec un rendement de 14%.

Ces faibles valeurs de rendement pour **25a-b** sont probablement le reflet de deux purifications successives sur un brut réactionnel contenant déjà peu de produit (faible conversion du malonate). Pourtant, il est crucial de réaliser ces deux purifications afin d'éliminer toute trace d'aldéhyde qui pourrait perturber l'étape suivante de cyclopropanation (voir 3.2.) en menant à l'époxyde correspondant. La présence de malonate a moins d'impact significatif lors de l'étape de cyclopropanation (des protons acides peuvent néanmoins consommer une partie du LiHMDS) mais il est toujours préférable que l'oléfine activée n'en contienne aucune trace lorsqu'elle y est engagée.

Enfin, la dernière oléfine porteuse d'un groupement  $R^1 = \text{tert-butyle}$  (**25c**) est synthétisée selon une toute autre approche que celle rencontrée ci-dessus. J. Janssens a observé que **41c** était inerte vis-à-vis de la réaction de Knoevenagel.<sup>29</sup> C'est pourquoi des conditions de réactions spécifiques ont été mises en place pour obtenir l'oléfine activée correspondante **25c**. La réaction se déroule en absence de solvant, les réactifs (tous liquides) sont mélangés en présence de  $\text{ZnCl}_2$ . Aucune purification du produit formé n'est nécessaire. Il est obtenu sous forme pure avec une conversion totale des réactifs. Malgré cela, le rendement est pauvre (18%). Une hypothèse prend en compte l'inactivation partielle du catalyseur par de l'eau présente dans les réactifs, ce qui réduirait alors la quantité de produit formé. En effet, des difficultés sont rencontrées lorsqu'il s'agit de peser et d'introduire le  $\text{ZnCl}_2$  dans le milieu réactionnel car il est extrêmement hygroscopique.

Les oléfines activées ont un rôle de premier plan dans les deux objectifs de ce mémoire. Il était donc essentiel de développer une méthode de synthèse qui soit à la fois rapide, performante et capable de générer une grande variété de substitutions.

### 3.2 Homologation racémique d'oléfines activées

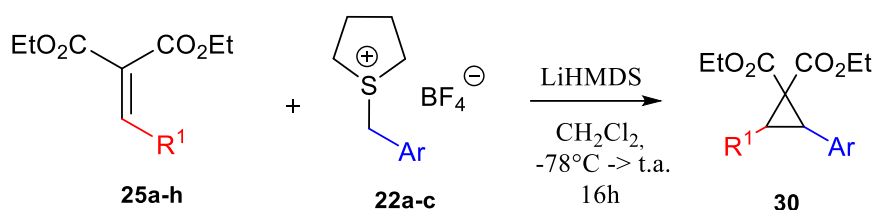
Le premier objectif de ce mémoire est le développement d'une version énantiosélective de l'homologation d'oléfines activées. Afin de pouvoir mesurer les excès énantiomériques par HPLC-Chirale, il est nécessaire de mettre au point une méthode de séparation des deux énantiomères. Pour cela, il faut disposer des oléfines homologuées obtenues lors du réarrangement des DACPs racémiques. De plus, les oléfines (racémiques) synthétisées auparavant par notre laboratoire n'ont pas toutes été analysées par HPLC-Chirale. La plupart ont dû être produites à nouveau, uniquement pour réaliser cette analyse. Un nouveau DACP et une nouvelle oléfine activée ont également été synthétisés par l'auteur de ce mémoire (voir 3.2.1. et 3.2.2.). Pour plus de clarté, les résultats de l'homologation racémique et énantiosélective seront scindés en deux sections distinctes.

### 3.2.1 Cyclopropanation

La première étape de l'homologation d'oléfines activées est la formation d'un DACP. Un sel de sulfonium benzylique et une oléfine activée réagissent selon une réaction de type Corey-Chaykovsky (voir 1.2.3.3., Schéma 21).

Les substituants R<sup>1</sup> de l'oléfine activée et les substituants Ar du sel de sulfonium benzylique ont été variés afin d'obtenir une large gamme de DACPs dont les propriétés électroniques diffèrent de façon significative. Le Tableau 2 rapporte les résultats de la cyclopropanation racémique.

**Tableau 2.** Résultats de la cyclopropanation entre une oléfine activée et un sel de sulfonium benzylique.<sup>3</sup>



Entrée	Produit	R <sup>1</sup>	Ar	Rendement <sup>a</sup>	d.r. <sup>b</sup>
1	<b>30da</b>	Ph	Ph	15%	2/3
2	<b>30ea</b>	Me	Ph	80%	3/2
3	<b>30ba</b>	Cyclopropyle	Ph	27%	2/3
4	<b>30ga</b>	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	51%	2/1
5 <sup>c</sup>	<b>30dc</b>	Ph	<i>o</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Quant.	3/2
6	<b>30hb</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	71%	2/1

a. Rendement en produit isolé après purification. b. Rapport *cis/trans*, déterminé par RMN <sup>1</sup>H. c. Produit non purifié. d. Cyclopropanation réalisée avec de l'iodure de triméthylsulfoxonium.

Tout d'abord, les rendements obtenus varient énormément (de 15% à >99%). La modulation de réactivité rencontrée est due principalement à la stabilisation de l'ylure formé *in situ*. Les entrées 5-6 présentent des sels de sulfonium ayant un groupement R<sup>2</sup> électro-attracteur, ce qui a pour effet de stabiliser la charge négative sur le carbone benzylique de l'ylure et ainsi diminuer les réactions secondaires. Par contre, lorsque R<sup>2</sup> est électro-donneur (entrées 1-4), la charge négative se voit déstabilisée et la conversion de l'ylure en DACP est moins importante. Une exception (entrée 2) est remarquée lorsqu'une oléfine méthyle est utilisée en présence d'un ylure portant un groupement R<sup>2</sup>

<sup>3</sup> **21da** et **21ea** (entrées 1-2) ont été synthétisés dans le cadre de la synthèse de benzazépines (3.4.). Leur synthèse et les résultats qui y sont liés sont discutés ici afin de ne pas alourdir la section relative à la synthèse de benzazépines.

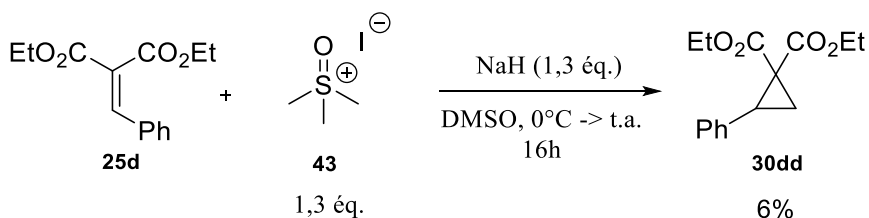
électrodonneur. Il semblerait que l'encombrement de l'oléfine (très faible dans ce cas) favorise grandement l'approche de l'ylure et permette la formation de **30ea** avec un très bon rendement.

Également, la plupart des produits purifiés par chromatographie sur colonne contenaient des traces de sel et d'oléfine représentant jusqu'à 10% du brut réactionnel. Néanmoins, il a été facile de les séparer du produit désiré lors de la chromatographie sur colonne.

De plus, une autre tendance ressort de ces résultats, celle du d.r. déterminé par RMN. Comme discuté au point 1.2.3.3., la diastéréosélectivité des DACPs obtenus est majoritairement *cis* lorsque les substituants sont uniquement des aryles. C'est également le cas ici aussi (entrées 4-6) avec des d.r. de 2/1 à 3/2. La présence de deux groupements phényles ( $R^1 = Ar$ , entrée 1) semble inverser ce ratio avec la majorité de **30da** obtenu sous forme *trans*. Trop peu de DACPs contenant un groupement alkyle ont été produits que pour observer une tendance dans les d.r. calculés. **30ea** est obtenu majoritairement sous forme *cis* alors que **30ba** est plutôt formé sous forme *trans*. Ces résultats sont identiques à ceux obtenus précédemment par notre laboratoire sur les mêmes DACPs, affirmant une très bonne reproductibilité de la méthode. Seul **30hb** n'a pas été synthétisé au préalable par notre laboratoire.

Enfin, **30dd** est produit selon une procédure différente en utilisant un sel de triméthylsulfoxonium (**43**) à la place de **22** (Schéma 30).<sup>29</sup> La base a également été changée pour du NaH ainsi que le solvant de la réaction et la température. L'oléfine et le temps de réaction sont identiques à la procédure classique de formation des DACPs.

Schéma 30. Formation de **30dd** à partir d'un iodure de triméthylsulfoxonium.



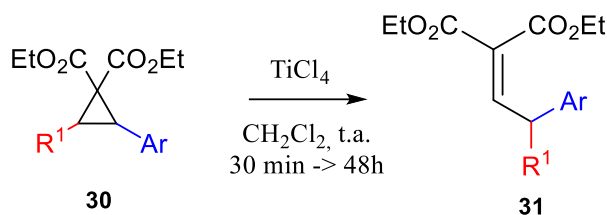
Le rendement très faible de 6% est difficilement explicable malgré une conversion totale des réactifs. Une hypothèse soutient la diffusion de **30dd** dans la phase aqueuse lors de l'extraction, du fait de la miscibilité importante du DMSO dans l'eau. Plusieurs essais infructueux ont été réalisés en répétant jusqu'à cinq fois l'extraction, sans permettre de récupérer plus de produit.

### 3.2.2 Réarrangement

La deuxième et dernière étape de la méthodologie d'homologation d'oléfines activées est le réarrangement des DACPs en oléfines homologuées. Sous l'action d'un acide de Lewis, le tétrachlorure de titane(IV), une ouverture de cycle est provoquée et entraîne la migration du groupement  $R^1$  ou Ar

sur le carbone adjacent (voir 1.2.3.3., Schéma 22). Les résultats du réarrangement des DACPs (entrées 3-6, Tableau 2) sont présentés dans le Tableau 3 :

**Tableau 3.** Résultats du réarrangement de DACPs en oléfines homologuées.



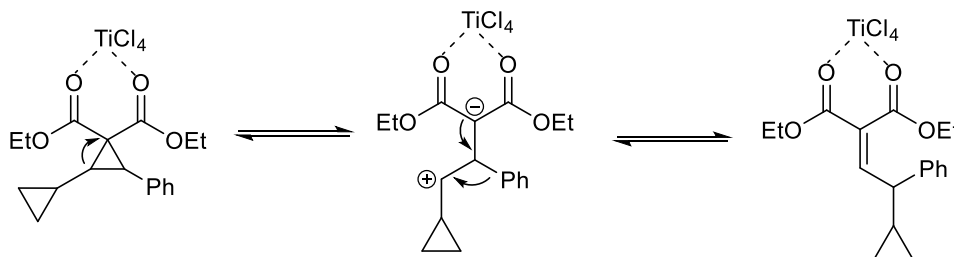
Entrée	Produit	R <sup>1</sup>	Ar	Éq. TiCl <sub>4</sub>	Temps	Rendement <sup>a</sup>
1	<b>31ba</b>	Cyclopropyle	Ph	1	30min	63%
2	<b>31ga</b>	<i>m</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	3	24h	60%
3 <sup>b</sup>	<b>31dc</b>	Ph	<i>o</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3	48h	79%
4	<b>31hb</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	24h	34%

a. Rendement en produit isolé après purification. b. Produit non purifié.

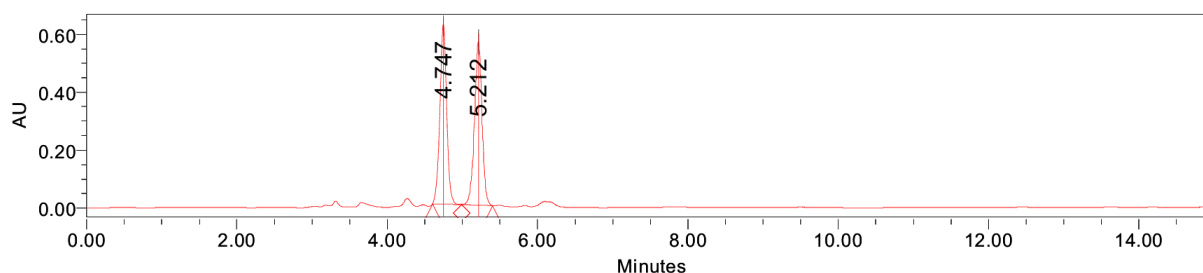
En premier lieu, les rendements obtenus semblent être meilleurs lorsqu'il y a un excès de TiCl<sub>4</sub> présent dans le milieu réactionnel (entrées 2-3) et que la réaction dure un certain temps. Ces observations corrént avec les résultats de J. Janssens qui montrent que la réaction n'est complète (100% de conversion, R<sup>1</sup> = Ar = Ph) qu'après 72h et en présence d'un excès d'acide de Lewis.<sup>29</sup> Le produit **31ac** a été obtenu sous forme pure après 48h, avec une conversion totale de **30dc**. Ce n'est pas le cas des autres oléfines homologuées qui ont dû être purifiées car la conversion des DACPs correspondants n'était pas totale. Il a été décidé de n'engager qu'un seul équivalent de TiCl<sub>4</sub> (par défaut) pour produire **31hb** car le composé n'a pas été synthétisé auparavant.

L'oléfine **31ba** (entrée 1) est un cas particulier car malgré un temps de réaction très court (30min) et un seul équivalent de TiCl<sub>4</sub>, le rendement obtenu (après purification) est relativement bon. Ceci est expliqué par un mécanisme qui passe par l'ouverture du cyclopropane du côté du substituant cyclopropyle. Le carbocation ainsi formé jouit d'une stabilisation accrue de par son caractère « non-classique », ce qui favorise la réaction (Schéma 31).

**Schéma 31.** Formation d'un carbocation "non-classique" en présence de R<sup>1</sup> = cyclopropyle.

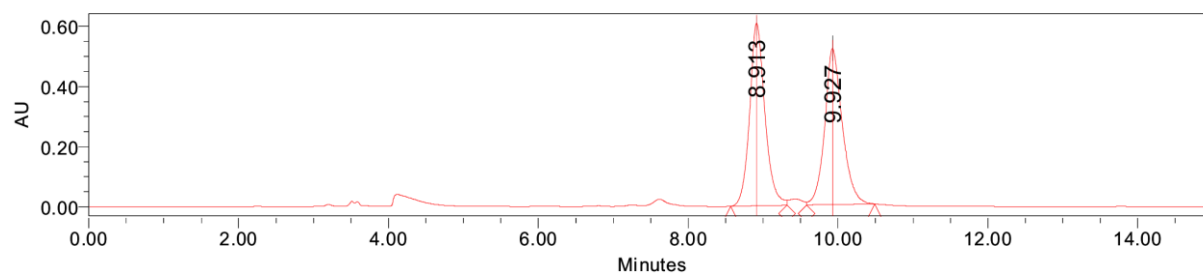


L'objectif n'est pas de maximiser les rendements mais de prioriser la pureté et d'obtenir suffisamment de produit pour effectuer une analyse HPLC-Chirale. Les produits **31ba** et **31hb** sont analysés par HPLC-Chirale dont les chromatogrammes correspondants sont repris dans les [Figures 6 et 7](#).



	Name	RT	Area	% Area
1		4.747	3933091	50.18
2		5.212	3904832	49.82

**Figure 6.** Chromatogramme HPLC-Chirale de l'oléfine homologuée **31ba** racémique. AU = arbitrary units.

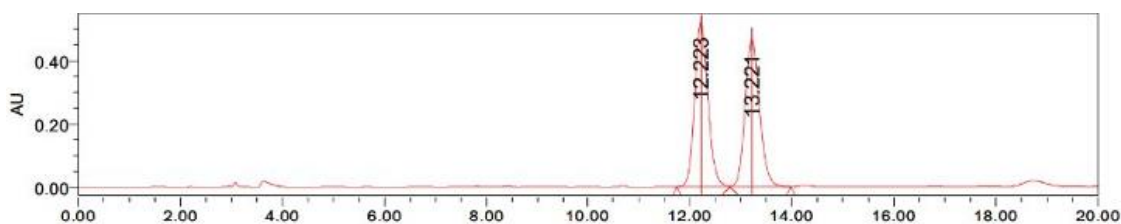


	Name	RT	Area	% Area
1		8.913	8643751	50.37
2		9.927	8515198	49.63

**Figure 7.** Chromatogramme HPLC-Chirale de l'oléfine homologuée **31hb** racémique. AU = arbitrary units.

Dans les deux cas, les énantiomères (obtenus dans des proportions proches du 50/50 comme attendu d'un mélange racémique) sont bien résolus l'un par rapport à l'autre. Les oléfines homologuées **31ba** et **31hb** sont donc de bons candidats pour la version énantiosélective de l'homologation.

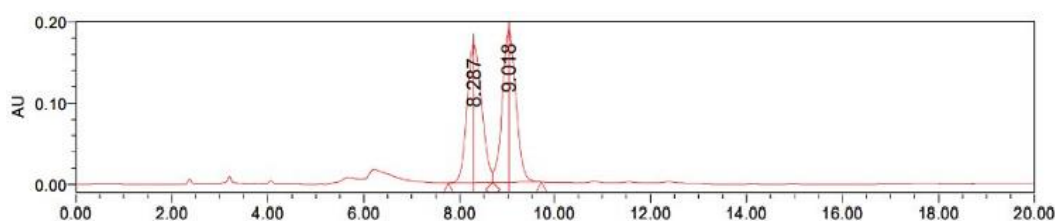
Également, l'oléfine **31aa** ( $R^1 = 2\text{-naphtyle}$  et  $Ar = Ph$ ) produite et séparée par HPLC-Chirale par M. De Roose<sup>25</sup> sera synthétisée par voie énantiosélective. Le chromatogramme du mélange racémique correspondant est présenté dans la [Figure 8](#).



	Name	RT	Area	% Area
1		12.223	9344887	50.29
2		13.221	9238736	49.71

**Figure 8.** Chromatogramme HPLC-Chirale de l'oléfine homologuée **31aa** racémique. AU = arbitrary units.

En parallèle de la réalisation des travaux présentés dans ce travail, J. Janssens a réalisé la synthèse de **31fa** ( $R^1 = p\text{-FC}_6\text{H}_4$  et  $\text{Ar} = \text{Ph}$ ) via une homologation racémique.<sup>31</sup> Le chromatogramme HPLC-Chirale des deux énantiomères est montré à la [Figure 9](#). **31fa** sera donc synthétisée via une voie énantiosélective.



	Name	RT	Area	% Area
1		8.287	3632577	49.83
2		9.018	3656871	50.17

**Figure 9.** Chromatogramme HPLC-Chirale de l'oléfine homologuée **31fa** racémique. AU = arbitrary units.

**31ga**, **31dc** et **31dd** ont été synthétisés uniquement pour des besoins de caractérisation pour une publication. Ils n'ont pas été retenus pour développer la version énantiosélective de cette homologation.

### 3.3 Homologation énantiosélective d'oléfines activées

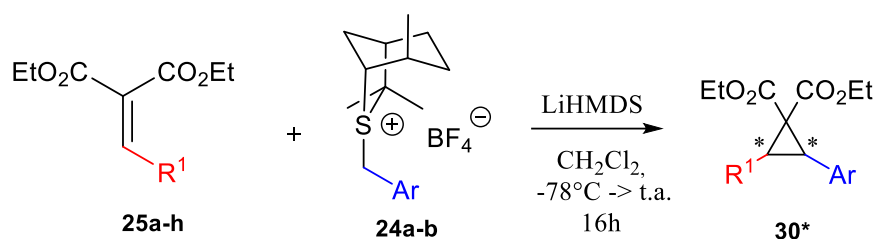
L'homologation énantiosélective d'oléfines activées est similaire à tout point de vue à l'homologation racémique présentée ci-dessus, excepté la nature du sel de sulfonium benzylique employé. Étant donné la stéréospécificité de l'étape de réarrangement, la stratégie énantiosélective repose sur l'utilisation d'un sel de sulfonium muni d'une copule chirale, l'isothiocinéoïle. La synthèse du sel chiral est présentée au point 3.1.2. Tout comme pour la section précédente, les résultats de la cyclopropanation sont présentés en premier, suivis de ceux relatifs au réarrangement.



### 3.3.1 Cyclopropanation

Le DACP chiral est produit lors de la réaction (de type Corey-Chaykovsky) entre une oléfine activée et un sel de sulfonium benzylique chiral (**24a-b**, voir 1.2.3.3., Schéma 21). Les substituants de l'oléfine ( $R^1$ ) et du sel chiral (Ar) découlent directement des résultats obtenus pour l'homologation racémique. Des différences plus ou moins importantes de propriétés électroniques sont présentes entre les substituants. Les résultats de la cyclopropanation chirale sont révélés dans le [Tableau 4](#) :

**Tableau 4.** Résultats de la cyclopropanation entre une oléfine activée et un sel de sulfonium benzylique chiral.



Entrée	Produit	$R^1$	Ar	Rendement <sup>a</sup>	d.r. <sup>b</sup>
1	<b>30ca*</b>	<i>tert</i> -butyle	Ph	<b>25c</b> uniquement	/
2	<b>30ba*</b>	cyclopropyle	Ph	<b>25b</b> uniquement	/
3	<b>30aa*</b>	2-naphtyle	Ph	52%	2/1
4	<b>30fa*</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	33%	5/6
5	<b>30hb*</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65%	2/1

a. Rendement en produit isolé après purification. b. Rapport *cis/trans*, déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

Les rendements et la diastéréosélectivité des DACPs optiquement actifs formés (entrées 3-5,  $R^1$  = aryle) sont en très bon accord avec les valeurs correspondantes, obtenues pour les DACPs racémiques. Cela signifie que la copule chirale a peu d'effet quant à l'approche de l'oléfine activée (**25a,f et h**) sur l'ylure de sulfonium benzylique (**24a-b**), ni sur de potentielles interactions entre  $R^1$  et Ar déterminant la diastéréosélectivité. Cette similarité au niveau de la réactivité entre la voie de synthèse racémique et énantiosélective est initialement recherchée pour le développement de l'homologation énantiosélective.

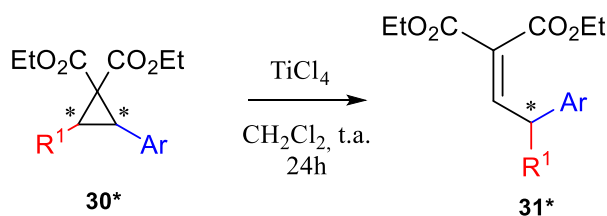
Néanmoins, les DACPs substitués par un groupement alkyle (**30ba\***, **30ca\*** : entrées 1-2) n'ont tout simplement pas été formés. Le brut réactionnel ne contient aucune trace de produit et on y retrouve

uniquement l'oléfine de départ (**25b-c**)<sup>4</sup>. Cette découverte est intrigante et laisse place au questionnement. Des analyses RMN ont permis d'affirmer que les réactifs étaient tous purs. Ces réactifs ont été utilisés lors de réactions de contrôle (par voie racémique) et ont généré les DACPs correspondants avec succès. De plus, il ne s'agit pas d'un problème de stabilité du sel chiral car les conditions de réaction sont identiques pour tout le champ d'application. Une dernière hypothèse est soulevée : des interactions stériques entre la copule chirale du sel et le substituant alkyle de l'oléfine empêchent l'approche de celle-ci sur l'ylure de sulfonium. Ainsi, l'étape de réarrangement suivante ne s'effectuera que sur des DACPs substitués par deux groupements aryles. Enfin, l'énantiosélectivité des DACPs n'est pas investiguée.

### 3.3.2 Réarrangement

L'homologation énantiosélective d'oléfines activées se termine par une étape de réarrangement du DACP optiquement actif pour produire une oléfine homologuée de manière énantiosélective. Seuls des substituants aryles sont présents sur l'oléfine finale (voir 3.3.1). Le TiCl<sub>4</sub> provoque une ouverture de cycle et permet, dans la foulée, la migration du groupement R<sup>1</sup> ou Ar sur le carbone adjacent (voir 1.2.3.3., [Schéma 22](#)), menant à une oléfine homologuée sous forme de deux énantiomères séparables par HPLC-Chirale. L'excès énantiomérique (e.e.) résultant peut alors être déterminé par HPLC-Chirale. Les résultats du réarrangement des DACPs sont affichés dans le [Tableau 5](#) :

**Tableau 5.** Résultats du réarrangement de DACPs chiraux en oléfines homologuées optiquement actives.



Entrée	Produit	R <sup>1</sup>	Ar	Éq. TiCl <sub>4</sub>	Rendement <sup>a</sup>	e.e.
1	<b>31aa*</b>	2-naphtyle	Ph	3	52%	69%
2	<b>31fa*</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	3	80%	41%
3	<b>31hb*</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	1	88%	94%

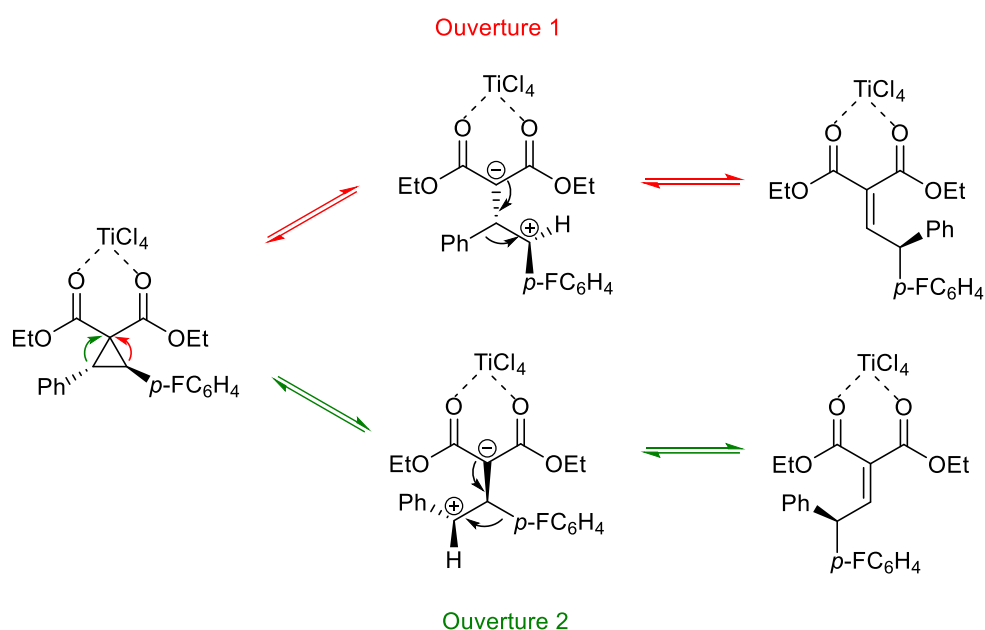
a. Rendement en produit isolé après purification.

Le résultat le plus intéressant est sans aucun doute l'excès énantiomérique calculé sur base des chromatogrammes HPLC-Chirale ci-dessous ([Figures 10](#), [11](#) et [12](#)). Malgré le peu d'exemples

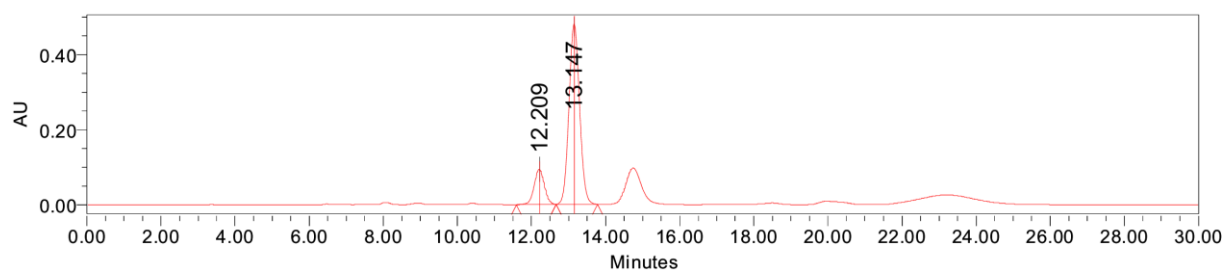
<sup>4</sup> Déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

investigués, une tendance dans les valeurs de  $ee$  peut être observée. Lorsque les deux substituants ( $R^1$  et Ar) montrent une grande différence dans leurs propriétés électroniques (entrée 3, **31hb\***), l'excès énantiomérique est très élevé, tandis que dans le cas de substituants ayant des propriétés électroniques similaires (entrées 1-2), l'énantiosélectivité baisse fortement. Cette baisse de  $ee$  lorsque les substituants possèdent des propriétés électroniques similaires peut être expliquée par une plus faible régiosélectivité de l'ouverture du cycle du DACP et donc de la migration résultante de  $R^1/Ar$  (Schéma 32). Lorsque les deux substituants du DACP stabilisent de façon à peu près similaire le carbocation de l'intermédiaire zwitterion, aucune ouverture n'est fortement favorisée l'une par rapport à l'autre. Ainsi, l'énantiosélectivité résultante est faible. La stéréochimie absolue du centre asymétrique formé n'a pas été étudiée.

Schéma 32. Ouvertures de cycle rencontrées lorsque  $R^1$  et Ar ont des propriétés électroniques similaires.



Il est important de vérifier que le temps de rétention de chaque espèce est similaire entre les HPLC-Chirale des mélanges racémiques et des mélanges optiquement actifs. C'est bien le cas ici. Les molécules obtenues selon les deux voies de synthèse sont identiques.





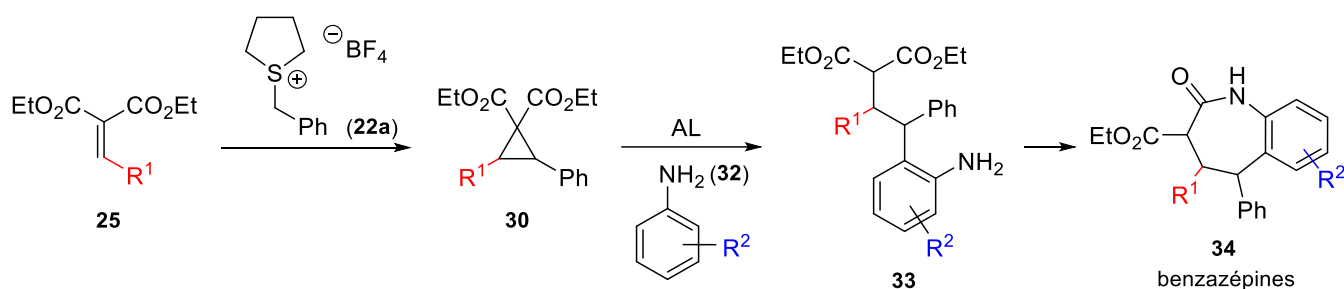
Entrée	Produit	R <sup>1</sup>	Ar	Rendement	e.e.
1	<b>31aa*</b>	2-naphtyle	Ph	22%	69%
2	<b>31fa*</b>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	29%	41%
3	<b>31hb*</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	57%	94%
4 <sup>a</sup>	<b>31ha*</b>	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Ph	45%	95%

a. Réalisé par M. De Roose

### 3.4 Synthèse de benzazépines

Le deuxième objectif de ce mémoire est la synthèse de benzazépines hautement substituées à partir de DACPs, formés par cyclopropanation entre une oléfine activée et un ylure de sulfonium benzylique (parallèle avec le point 3.2.). Une molécule d'aniline fait office de partenaire du DACP pour construire le motif benzazépine (Schéma 25).

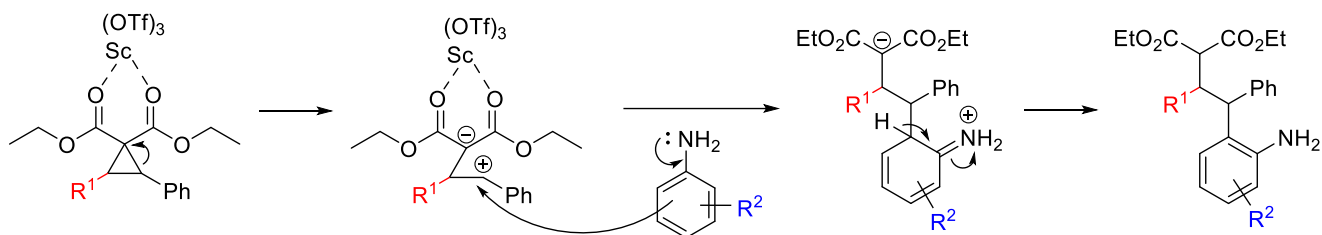
Schéma 25. Synthèse de benzazépines hautement substituées à partir de DACP et d'aniline.



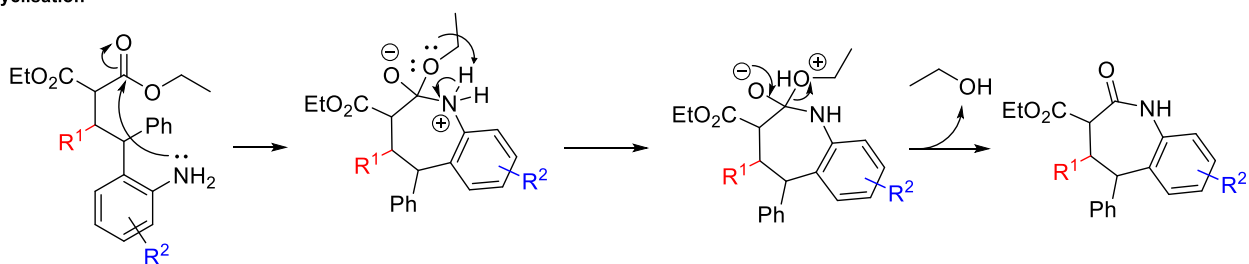
Cette transformation passe par un mécanisme d'addition du dérivé d'aniline sur le zwitterion issu de l'ouverture du DACP, suivi d'une cyclisation intramoléculaire pour obtenir une benzazépine (Schéma 33). Tout d'abord, l'ouverture de cycle est favorisée par interaction entre les esters et un acide de Lewis. Le groupement phényl est choisi pour être le meilleur donneur, permettant la stabilisation du carbocation intermédiaire. Ce dernier subit une attaque nucléophile de l'aniline (un des deux carbones *ortho* nucléophiles de l'aniline peut attaquer le carbocation, aidé par la délocalisation du doublet non-liant de l'azote). La réaromatization de l'intermédiaire sert de force motrice, menant à la formation de l'adduit **33**.

Schéma 33. Mécanisme proposé pour la synthèse de benzazépines à partir de DACPs et d'aniline.

Addition de l'aniline



Cyclisation



Enfin, l'amine effectue une cyclisation intramoléculaire qui libère une molécule d'éthanol pour permettre l'obtention d'une benzazépine hautement substituée. Le transfert de proton a lieu avant la libération de l'alcool car EtOH est un bien meilleur groupe partant que EtO<sup>-</sup>. À ce stade, aucune condition de réaction n'est connue pour induire la cyclisation de l'adduit **33**. Elle pourrait s'effectuer directement après la formation de l'adduit (sur base des conditions de réaction de formation de l'adduit) ou nécessiter d'autres conditions encore inconnues. Le bilan de cette transformation correspond à une cycloaddition (4 + 3) formelle.

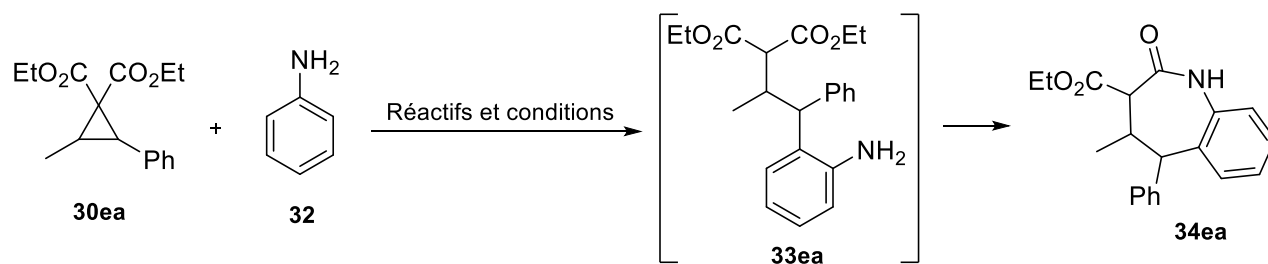
Afin d'obtenir les produits **33** et **34**, il est nécessaire que R<sup>1</sup> ait un pouvoir migratoire faible, voire inexistant, comme un groupement méthyle par exemple ; dans le cas contraire, un produit d'homologation pourrait être obtenu (voir 3.2).<sup>31</sup> En effet, si R<sup>1</sup> migre, une compétition pourrait prendre place entre la migration et l'attaque nucléophile de l'aniline sur l'intermédiaire zwitterionique résultant de l'ouverture de cycle par l'acide de Lewis (AL).

### 3.4.1 Optimisation des conditions de réaction

La conception de cette voie de synthèse a été imaginée sur base des travaux de Srinivasan *et al.*, qui ont développé une méthode pour obtenir des dibenzo[*c,h*]acridines à partir de DACPs et de naphthylamines (voir 1.2.2.).<sup>24</sup> En s'inspirant de cette méthode, notre optimisation des conditions de réaction pour la synthèse de benzazépines a pu débuter selon celles utilisées pour la synthèse des acridines : 1 équivalent de **30ea** et **32** en présence de 10 mol % de triflate de scandium(III) dans le toluène à reflux pendant 12h. Les équivalents sont évidemment adaptés pour le cas ici présent ; notre méthodologie, contrairement à celle de Srinivasan *et al.*, ne nécessitant qu'un équivalent d'aniline.

Tous les paramètres ont été variés excepté la quantité de catalyseur, qui est restée constante tout au long de l'optimisation. Comme expliqué au point précédent, le substituant R<sup>1</sup> doit avoir un pouvoir migratoire faible/nul, nous avons donc choisi un groupement alkyle peu encombré, (en l'occurrence un méthyle)<sup>5</sup> et l'aniline (R<sup>2</sup> = H) en tant que nucléophile. Le [Tableau 7](#) présente les résultats de cette optimisation :

**Tableau 7.** Résultats de l'optimisation des conditions de réactions pour la synthèse de benzazépines.



Entrée	Éq. <b>32</b>	Catalyseur	Solvant, T° et temps	Rendement <sup>a</sup>
1	1	Sc(OTf) <sub>3</sub> (10 mol %)	Toluène, reflux, 12h	36% ( <b>34ea</b> + produit secondaire)
2	1	Sc(OTf) <sub>3</sub> (10 mol %)	Toluène, reflux, 16h	44% ( <b>34ea</b> + produit secondaire)
3	1	Sc(OTf) <sub>3</sub> (10 mol %)	Toluène, 80°C, 16h	6% ( <b>34ea</b> uniquement)
4	2	Sc(OTf) <sub>3</sub> (10 mol %)	Toluène, reflux, 16h	Non-déterminé <sup>b</sup>
5	0,5	Sc(OTf) <sub>3</sub> (10 mol %)	Toluène, reflux, 16h	12% <sup>f,b</sup>
6	1	Fe(OTf) <sub>3</sub> (10 mol %)	Toluène, reflux, 16h	NR
7	1	Cu(OTf) <sub>2</sub> (10 mol %)	Toluène, reflux, 16h	NR
8	1	Yb(OTf) <sub>3</sub> (10 mol %)	Toluène, reflux, 16h	<30% de conversion <sup>b,c,d</sup>
9	1	Ti(O- <i>i</i> Pr) <sub>4</sub> (10 mol %)	Toluène, reflux, 16h	NR
10	1	MgI <sub>2</sub> (10 mol %)	Acétonitrile, reflux, 16h	27% (nouveau produit secondaire) <sup>a,e</sup>
11	1	Sc(OTf) <sub>3</sub> (10 mol %)	Acétonitrile, reflux, 16h	NR

a. Rendement après purification. b. brut non purifié. c. conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H. d. rendement non déterminé. e. correspond à un autre produit (**35**, cf. 3.4.1.3 et [Schéma 36](#)). f. Rendement brut. NR = pas de réaction.

<sup>5</sup> Les résultats du DACP **21ea** sont développés dans le [Tableau 2](#), voir 3.2.1.

### 3.4.1.1 Détermination du (des) produit(s) obtenu(s)

Initialement, les conditions présentées pour les entrées 1 et 2 ont été réalisées en parallèle. Une légère augmentation du temps de réaction (12h → 16h) conduit à une petite amélioration du rendement. La suite de l'optimisation s'est donc faite avec des temps de réaction de 16h. Cependant, le résultat le plus intéressant pour ces conditions est la formation directe (one-pot) de la benzazépine d'intérêt. Une analyse HRMS (ESI) du produit obtenu révèle un signal à 324,16 Da (correspondant à **34ea**) ainsi qu'un autre signal à 371,18 Da (Figure 13). Nous aurions pu nous attendre à ce que ce dernier signal corresponde à l'adduit **33ea** mais la masse observée indique une formule brute  $C_{23}H_{24}N_2O_2$ , incompatible avec cette hypothèse.

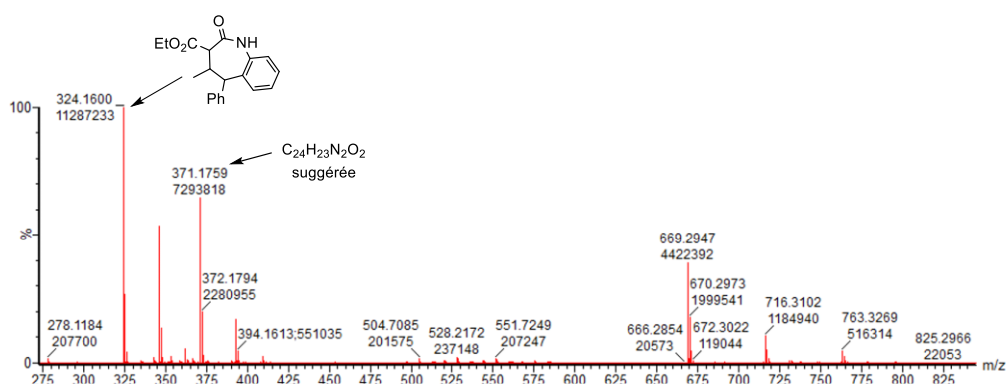
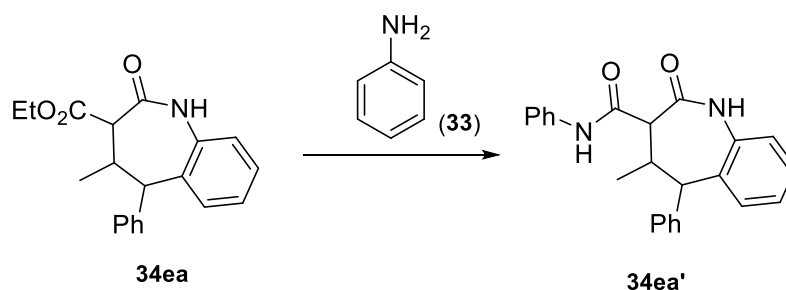


Figure 13. Spectre de masse d'un mélange **34ea** + produit secondaire (entrée 2).

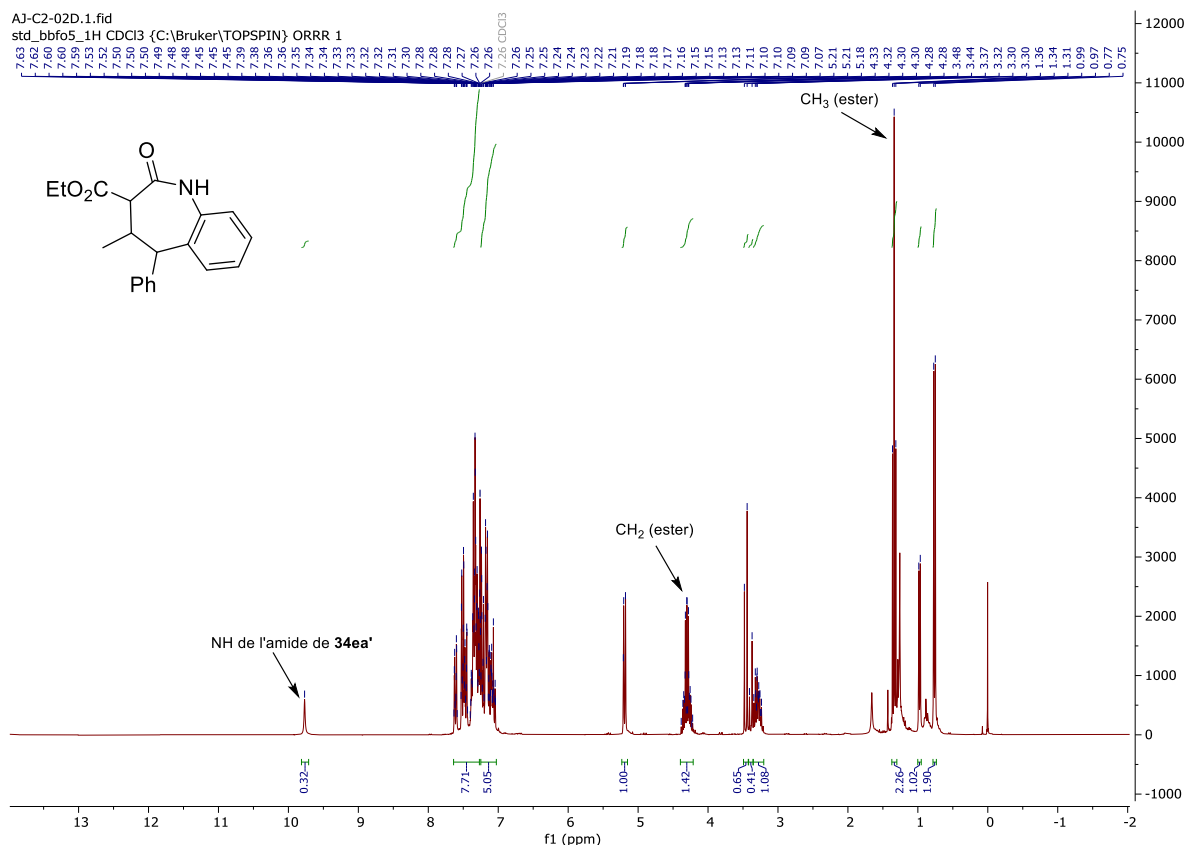
Après investigation, notre laboratoire a émis l'hypothèse de la formation d'une espèce diamide, dans laquelle la chaîne ester restante (produit **34ea**), aurait réagi avec un 2<sup>ème</sup> équivalent d'aniline pour former un seconde amide **34ea'** (Schéma 34).

Schéma 34. Hypothèse de la formation d'un produit secondaire diamide **34ea'** à partir de la benzazépine **34ea**.



Cette hypothèse est appuyée par la formule brute prédite par l'HRMS ainsi que par l'analyse RMN <sup>1</sup>H correspondante (Figure 14). Le spectre obtenu semble montrer la présence d'un produit pur (**34ea**) mais une anomalie dans l'intégration du signal représentant les protons CH<sub>2</sub> de la chaîne ester a attiré notre attention. La valeur attendue devrait être de 2,00. Or, elle est de 1,42, ce qui est significativement différent de 2,00. Cela veut dire qu'une partie de la chaîne ester n'est plus présente, probablement sous la forme du produit secondaire **34ea'** présenté ci-dessus.





Également, l'intégration relative au signal des protons  $\text{CH}_3$  de la chaîne ester est de 2,26, au lieu de 3,00 comme attendu. Dans cette logique, l'intégration du signal représentant le proton NH devrait être légèrement supérieure à 1,00, **34ea'** contenant deux fonctions amide. Pourtant, l'intégration donne une valeur de 0,32. Ce signal est donc probablement affilié uniquement au produit secondaire rencontré (en quantité minoritaire) et seule la fonction amide propre à **34ea'** est visible sur le spectre. Certes, **34ea'** est différent de **34ea** mais l'analyse RMN  $^1\text{H}$  obtenue ne permet pas de différencier les deux produits dans leur entièreté car une part très importante de leur structure est commune entre les deux produits.

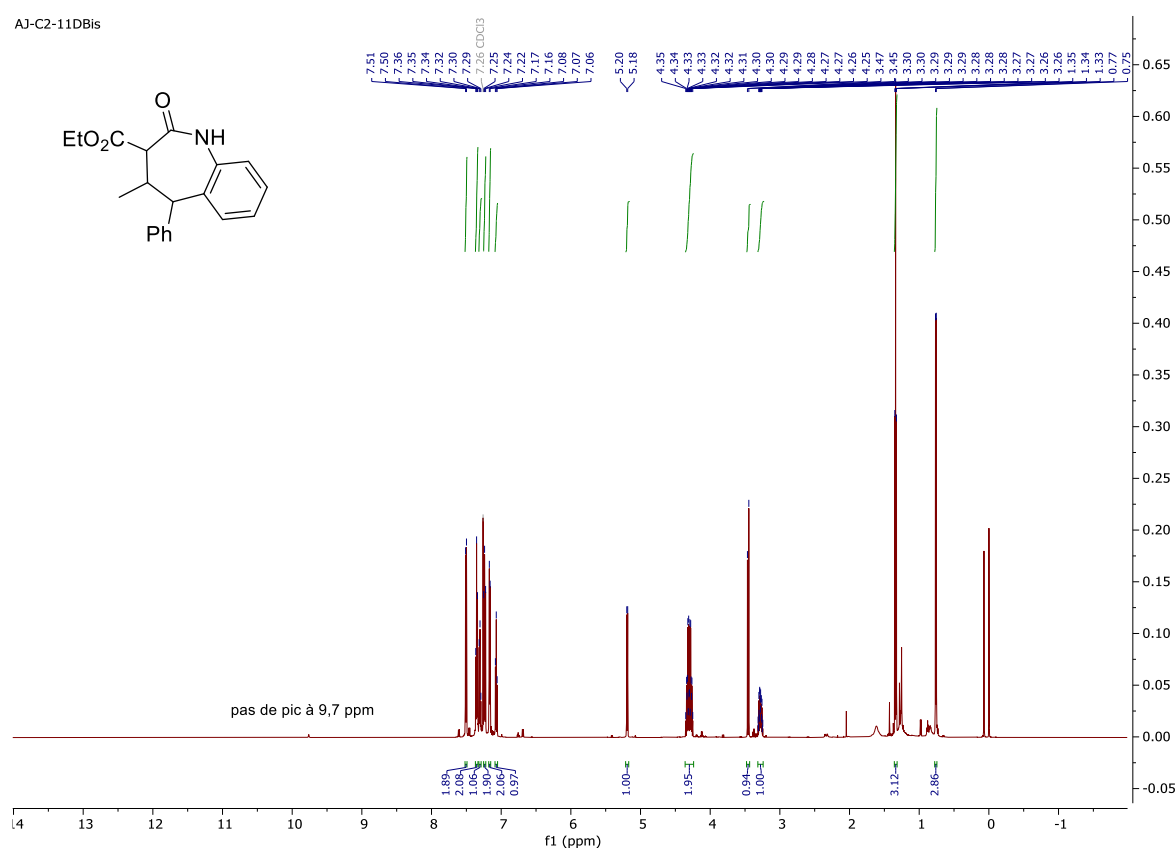
Malheureusement, il n'a pas été possible de les séparer par chromatographie sur colonne malgré nos nombreuses tentatives car les CCM réalisées ont montré que les deux produits co-éluent. Il faut donc trouver de nouvelles conditions de réaction pour pouvoir obtenir **34ea** sous forme pure.

#### 3.4.1.2 Variation des équivalents et de la température

Dans la continuité de l'identification du produit **34ea** et du produit secondaire **34ea'** observés lors du début de cette optimisation, la température a été diminuée de 110 °C (reflux) à 80 °C pour deux raisons (entrée 3) : la première pour réduire la quantité de produit secondaire et la deuxième pour investiguer

la formation de l'adduit **33ea**, et éventuellement déterminer la température de cyclisation correspondante.

En premier lieu, le brut réactionnel montre la présence du DACP **30ea** de départ et beaucoup d'aniline. La conversion n'est donc plus totale pour **30ea** mais, malgré cela, le signal caractéristique de l'amide propre à **34ea'** vers 9,7 ppm n'est plus présent (**Figure 15**). Une purification par chromatographie sur colonne est réalisée et une fraction (qui semble) pure d'un produit est obtenue. Afin de s'assurer qu'il s'agisse bien de **34ea** et pas de **33ea**, une analyse HRMS a été réalisée. Elle dévoile que le produit obtenu est pur et correspond à **34ea** (324,16 Da) sans aucune trace de **33ea** ni **34ea'**. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  correspondant donne les mêmes conclusions que l'analyse HRMS (**Figure 15**). Comme observé dans le brut réactionnel, il n'y a pas de pic vers 9,7 ppm. Cela donne la preuve que ce signal, observé pour les entrées 1 et 2 appartient à **34ea'**. De plus, l'intégration pour les protons  $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_3$  de la chaîne ester sont respectivement de 1,95 et 3,12, comme attendu. S'il s'agissait de l'adduit **33ea**, les intégrations ( $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}_3$ ) auraient été de 4,00 et 6,00, respectivement. Il est intéressant de noter que le spectre RMN  $^1\text{H}$  indique la présence d'un seul diastéréoisomère. La réaction se déroule donc avec une diastéréosélectivité totale.



**Figure 15.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit **34ea** pur (entrée 3).

Deuxièmement, le rendement dérisoire de 6% obtenu pour **34ea**, ainsi qu'une faible conversion des réactifs à 80 °C signifie probablement que l'énergie apportée par le système est proche de l'énergie de

la barrière d'activation pour l'addition de l'aniline sur le DACP. Également, aucune trace de l'adduit **33ea** n'est présente. Cela est potentiellement expliqué par le fait que la cyclisation de **33ea** pour former une benzazépine est plus rapide que l'ouverture de cycle et l'addition de l'aniline pour former **33ea**. Si c'est effectivement le cas, il sera impossible d'isoler l'adduit **33ea** en présence de 10 mol% de triflate de scandium(III) dans le toluène, indépendamment de la température. Tester la réaction en-dessous de 80 °C ne sera pas investigué dans le cadre de cette optimisation.

Concernant les entrées 4 et 5, il a été décidé de faire varier les équivalents d'aniline pour étudier les potentielles variations de la formation de **34ea'**. D'abord, un excès d'aniline (2 équivalents) devrait accroître la formation de **34ea'**. Le brut réactionnel correspondant montre cependant une analyse identique à l'entrée 2 avec un peu plus d'aniline présente en fin de réaction (voir 3.4.1.1.). C'est assez étonnant qu'un excès d'aniline ait le même effet sur la formation du produit secondaire qu'une quantité stœchiométrique. À l'heure actuelle, aucune explication à cette observation n'a pu être avancée. Par la suite, l'expérience a été réitérée mais cette fois-ci avec 0,5 équivalent d'aniline (entrée 5). À l'instar de l'expérience précédente, les résultats sont assez surprenants. L'aniline, bien qu'en défaut, n'est pas complètement convertie et la faible quantité de produit formée contient des traces non négligeables de **34ea'**. Cette expérience a été réalisée dans une optique d'investigation plutôt que d'optimisation, la présence du DACP en excès n'étant pas souhaitée car il s'agit du réactif le plus précieux.

Enfin, il semblerait qu'à une température de 110 °C dans le toluène (+ Sc(OTf)<sub>3</sub>), la formation de **34ea'** soit inévitable même avec un défaut d'aniline. Malheureusement, cette optimisation (dans le toluène) n'est pas très concluante jusqu'à présent. Une baisse de température (reflux → 80 °C) a permis d'éviter la formation de **34ea'** mais les rendements du produit isolé sont tellement faibles que ces conditions ne sont pas intéressantes pour le développement futur d'un champ d'application. C'est pourquoi, il a été décidé de tester d'autres catalyseurs (principalement des triflates métalliques) dans les mêmes conditions et concentrations que précédemment.

#### 3.4.1.3 Variation du catalyseur et du solvant

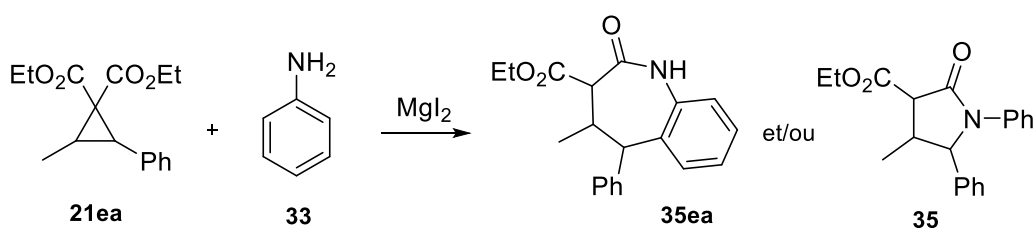
L'obtention d'une benzazépine en une étape (méthode « one-pot »), en présence de triflate de scandium, suscite également un intérêt important pour les autres acides de Lewis trifliques couramment impliqués dans des réactions de cycloaddition (voir 1.2.1.). Les triflates de fer(III), cuivre(II) et ytterbium(III) ont été testés (entrées 6, 7 et 8). Pour Fe(OTf)<sub>3</sub> et Cu(OTf)<sub>2</sub>, il n'y a tout simplement pas de réaction, le DACP étant récupéré intact. Le DACP **30ea** n'est pas converti, sans doute à cause d'un empoisonnement plus que probable de l'acide de Lewis par la fonction amine de l'aniline. Ce résultat n'est pas si surprenant en raison de la forte affinité du fer et du cuivre pour les amines mais il était intéressant de le vérifier dans le cas de notre système. Concernant Yb(OTf)<sub>3</sub>, il permet une faible conversion du DACP (<30%). Néanmoins, le brut réactionnel ressemble quasiment à

l'identique à celui de l'entrée 2 (voir 3.4.1.1.). L'utilisation du triflate d'ytterbium(III) est donc abandonnée pour la suite de l'optimisation.

Deux autres catalyseurs (sans triflate) ont été testés : l'isopropoxyde de titane(IV) et l'iodure de magnésium(II) (entrées 9 et 10). L'utilisation de ces catalyseurs pourrait fournir des résultats très intéressants et également étendre la gamme de catalyseurs rencontrés. Concernant le  $Ti(O-iPr)_4$ , il ne permet pas la réaction entre le DACP et l'aniline, la conversion du cyclopropane étant nulle. Une hypothèse soutient la présence de réactions secondaires inconnues avec les chaînes isopropylates libérées dans le milieu réactionnel et l'aniline, car les signaux caractéristiques de l'aniline dans le spectre RMN  $^1H$  correspondant sont assez faibles. À l'inverse, l'utilisation de  $MgI_2$  donne des résultats inattendus mais très intéressants. La très mauvaise solubilité de  $MgI_2$  dans de nombreux solvants a nécessité l'utilisation d'acétonitrile à la place du toluène, ce qui a limité la température à 82 °C. Le spectre RMN  $^1H$  du brut réactionnel présente une forêt de signaux dans laquelle encore beaucoup de DACP et d'aniline sont observés ainsi que la présence potentielle de notre produit d'intérêt **34ea**. Cependant, le signal caractéristique de l'amide propre à **34ea'** n'est pas présent (voir 3.4.1.2., [Figure 15](#)). Tout comme dans le toluène à 80 °C (entrée 3), **34ea'** n'est pas détecté mais la conversion du DACP est plus importante, ce qui est une bonne nouvelle pour obtenir un meilleur rendement que les 6% obtenus précédemment. Le produit a été purifié par chromatographie sur colonne et la fraction pure récupérée a été analysée par HRMS pour confirmer que le produit ne représente pas l'adduit **33ea**. Le signal de base à 324,1599 Da est en bonne adéquation avec la structure de **34ea**. Un changement de solvant et de catalyseur modifie donc les vitesses relatives des deux étapes du processus de synthèse, l'amidation étant plus lente en présence de  $MgI_2$ . Il faut donc s'assurer à nouveau que l'intermédiaire avant la cyclisation n'est pas présent en fin de réaction.

L'analyse HRMS du produit obtenu est en adéquation avec la structure de **34ea** mais le spectre RMN  $^1H$  ([Figure 16](#)) ne correspond plus à celui obtenu précédemment. L'analyse de ce spectre nous a conduit à émettre l'hypothèse de la formation d'un autre produit de même masse, la pyrrolidinone **35** ([Schéma 35](#)).

**Schéma 35.** Hypothèse de la formation d'une pyrrolidinone **35** en présence de  $MgI_2$  comme catalyseur.



En effet, en zoomant sur la partie aromatique du spectre RMN  $^1\text{H}$  (7,00-7,50 ppm), des signaux bien résolus et distincts les uns des autres sont observés (Figure 16). Leur multiplicité respective est d:t:t:d:t (d = doublet et t = triplet) avec des intégrales 2:2:1:2:2:1. Cela correspond parfaitement à deux groupements phényles monosubstitués dont chacun donne des phényles devrait donner trois signaux relatifs aux protons en *ortho*, *mé*ta et *para* : doublet, triplet et triplet avec des intégrales 2:2:1. Ces signaux sont donc en bonne adéquation avec la structure de **35** (mais pas de **35ea**). De plus, la somme des intégrations vaut 10, ce qui correspond au nombre de protons aromatiques de **35**. Enfin, d'autres signaux d'intensités plus faibles ou chevauchés partiellement avec les signaux observés ne semblent pas présents sur le spectre. Cela explique probablement que **35** est obtenu sous forme pure sans traces de **34ea**.

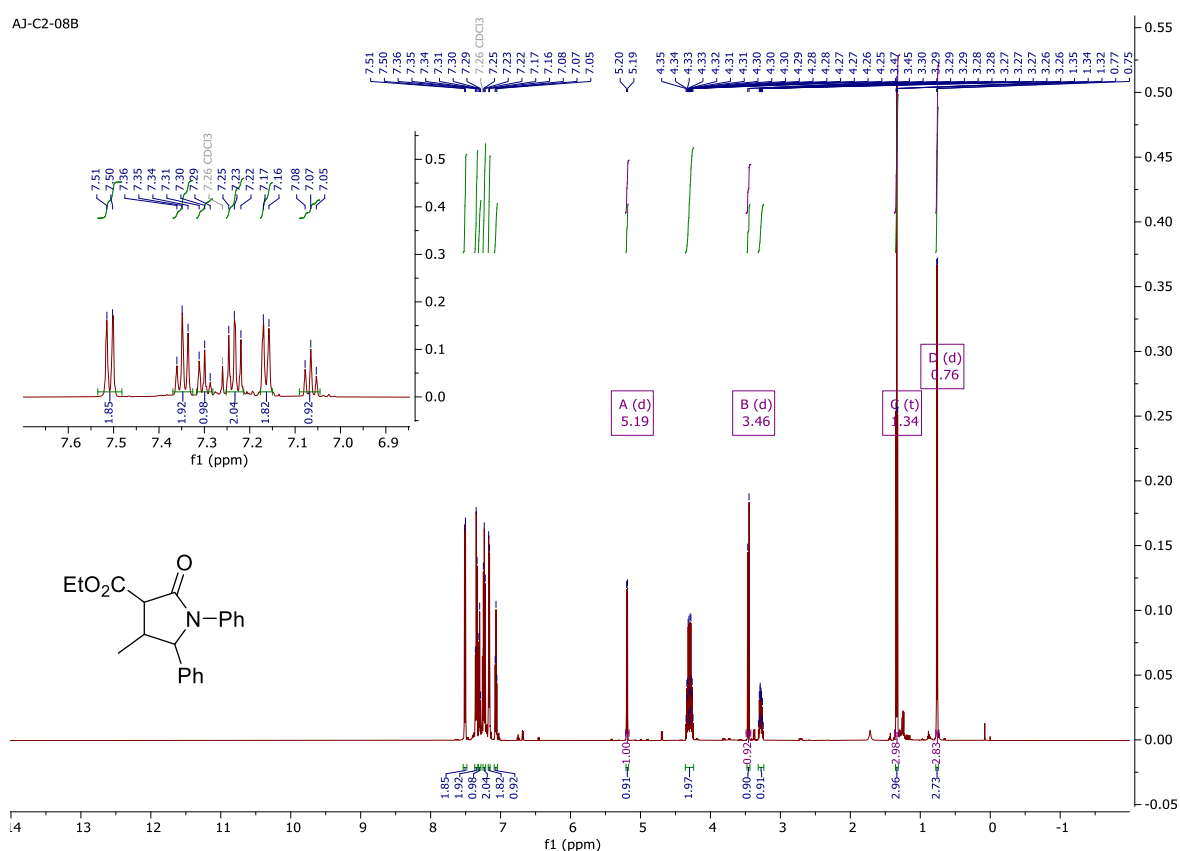
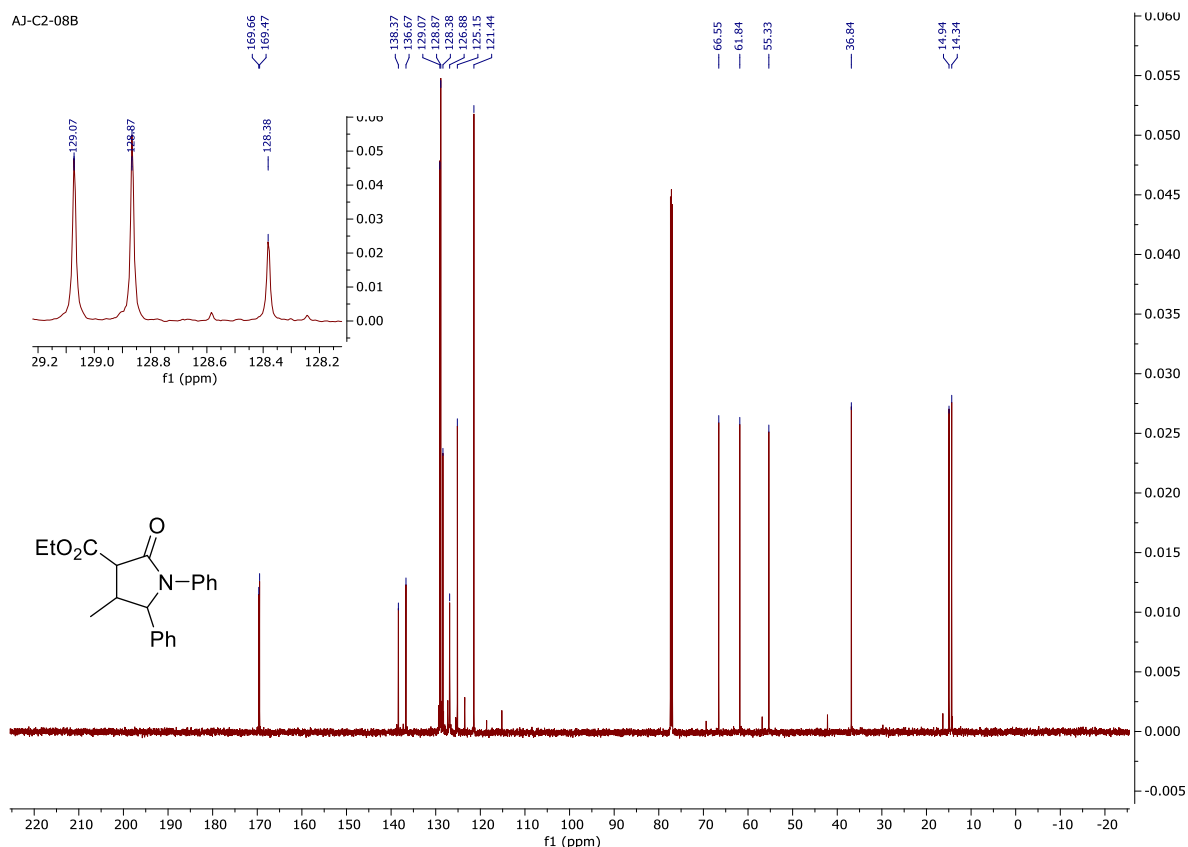


Figure 16. Spectre RMN  $^1\text{H}$  et zoom sur la partie aromatique entre 7 et 7,5 ppm (entrée 10).

Deuxièmement, le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  tend aux mêmes conclusions que le spectre RMN  $^1\text{H}$  ci-dessus. 8 signaux distincts sont présents dans la partie aromatique (120-140 ppm, Figure 17) du fait de la symétrie entre les deux phényles monosubstitués de la pyrrolidone **35**. Pour **34ea**, 10 signaux devraient être présents (6 pour le phényl bisubstitué et 4 pour le phényl monosubstitué).



**Figure 17.** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  et zoom sur la partie aromatique entre 128 et 129 ppm (entrée 10).

Enfin, des expériences de RMN 2D telles qu'une COSY et une HSQC ont permis d'attribuer les signaux des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  aux atomes correspondant de la molécule **35**. Le plus intéressant est la réalisation de deux analyses HMBC : une  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  et une  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ . Elles ont permis de fournir des preuves supplémentaires de la structure de **35**. Les spectres correspondants sont montrés dans les [Figures 18](#) et [19](#). Concernant l'HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ , les corrélations entre le proton « f » (en position benzylique) et les atomes de carbone « d », « e », « g », « i » et « j » sont mises en évidence. Pour l'HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ , une seule corrélation est détectée lors de l'analyse. Cela peut être expliqué par l'utilisation d'une constante de couplage  $^3J_{^1\text{H},^{15}\text{N}} = 8 \text{ Hz}$  qui ne convient pas pour voir les autres corrélations entre  $^{15}\text{N}$  et les protons de la lactame. Néanmoins, la corrélation observée entre  $^{15}\text{N}$  et les protons aromatiques *ortho* « n » suffit pour déduire la présence du produit **35** et réfuter celle de **34ea**.

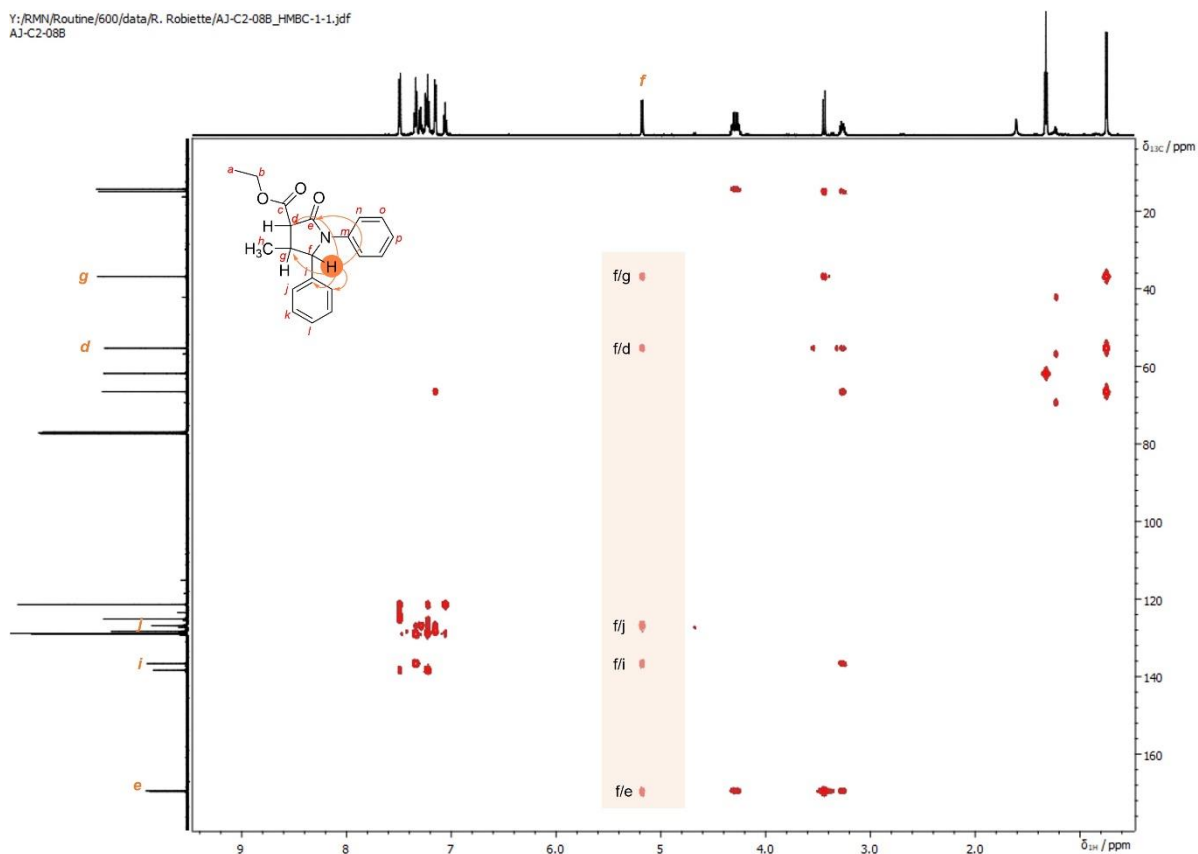


Figure 18. Spectre HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (entrée 10).

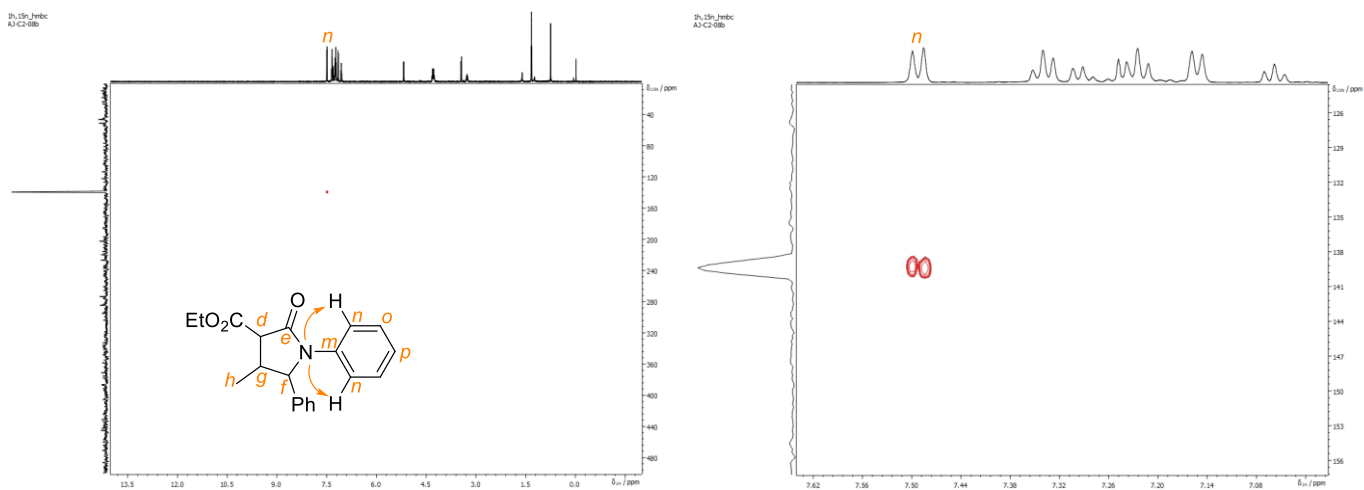
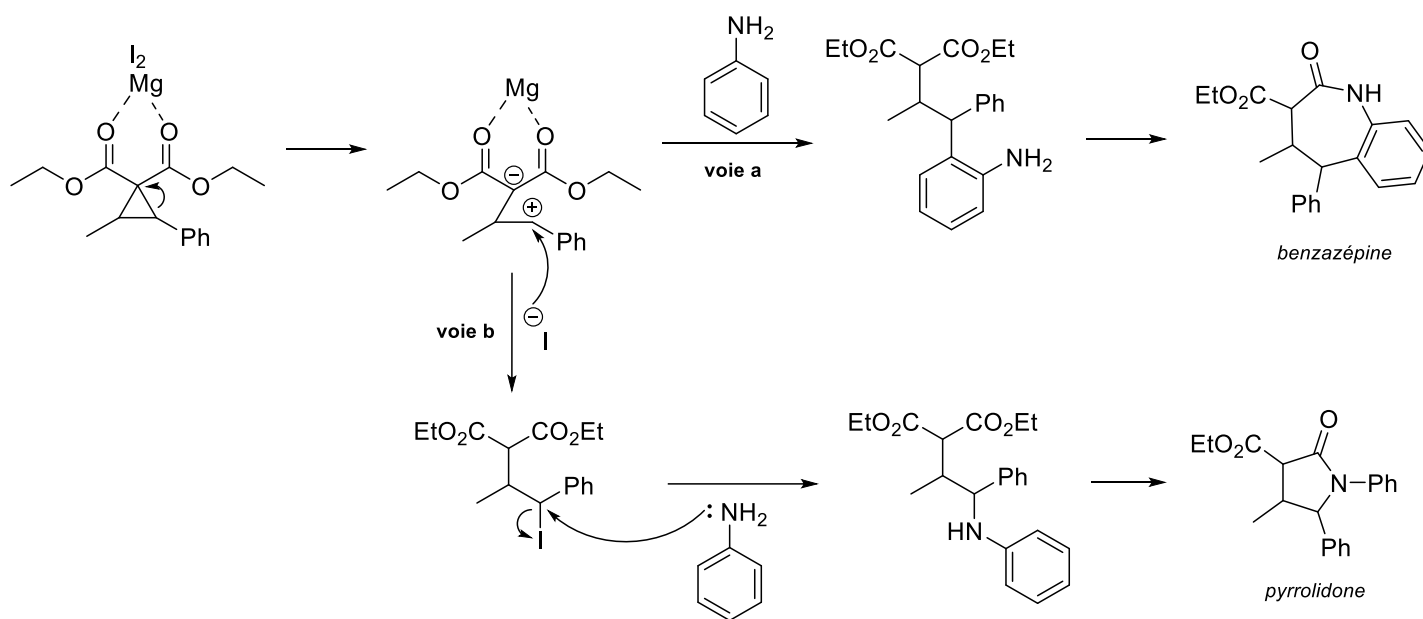


Figure 19. Gauche : Spectre HMBC  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$ . Droite : zoom sur la corrélation (entrée 10).

Notre hypothèse pour expliquer la formation de la pyrrolidone **35** lors de l'utilisation du  $\text{MgI}_2$  est liée à la nucléophilie de l'iodure. Lors de l'ouverture du DACP par l'iodure de magnésium(II), une compétition entre l'addition de la molécule d'aniline et l'addition d'un iodure sur le carbocation formé peut générer deux produits différents. Si l'attaque de l'aniline est favorisée (voie a, Schéma 36), le produit obtenu est la benzazépine **34ea**, comme dans le cas du  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  où les ions triflates ne sont pas nucléophiles. Au contraire, si l'attaque de l'iodure est favorisée (voie b, Schéma 36), c'est la pyrrolidone

**35** qui est produite. Le mécanisme de formation de **35** passerait par une double réaction  $S_N2$  formant un adduit (attaque nucléophile par l'iodure et ensuite par l'atome d'azote de l'aniline) qui cycliserait ensuite pour générer la pyrrolidone **35**. Malgré l'intérêt de cette observation, il a été décidé de ne pas poursuivre l'étude de la formation de pyrrolidinones dans le cadre de ce mémoire mais plutôt d'approfondir l'étude sur la synthèse de benzazépines.

**Schéma 36.** Mécanisme proposé pour la formation d'une pyrrolidone en présence de  $MgI_2$  comme catalyseur.

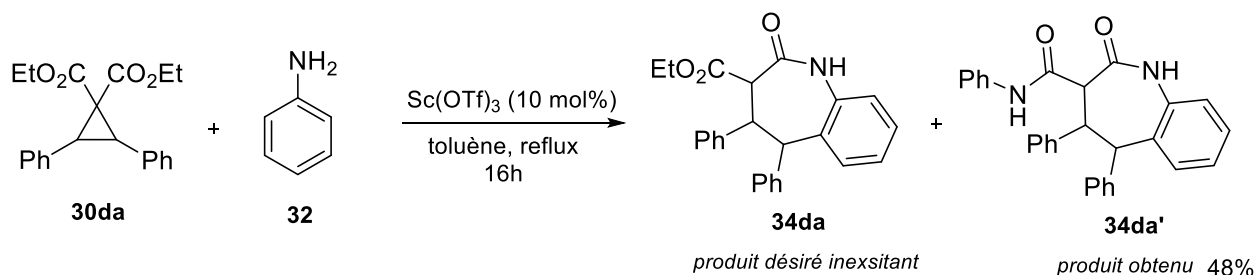


Pour terminer, notre laboratoire a trouvé cela intéressant de tester la réaction en présence de triflate de scandium(III) dans l'acétonitrile à reflux (entrée 11). Les résultats montrent qu'il n'y pas eu de réaction, aucune conversion du DACP n'est observée. Une hypothèse soutient une compétition très forte entre la complexation du scandium par le solvant et par les groupements ester du DACP.

### 3.4.2 Extension du champ d'application

Afin d'ouvrir des perspectives sur son étude future, un exemple de champ d'application est développé avec **30da** ( $R^1 = Ph$  et  $Ar = Ph$ , Schéma 37). Les conditions de l'entrée 3 (Tableau 7) sont utilisées.

**Schéma 37.** Formation de **34da** comme exemple de champ d'application de la méthode.





Comme c'est la première fois qu'un DACP avec deux groupements aryles est impliqué dans cette voie de synthèse, il est incertain d'obtenir le produit désiré **34da** en fin de réaction, l'un des phényles pouvant migrer et mener au produit d'homologation. Pour limiter la formation de différents régioisomères et ainsi simplifier les analyses de ce premier exemple, nous avons choisi de partir du DACP symétrique **30da** ( $R^1 = Ar = Ph$ ). Les résultats de l'utilisation de **30da** comme DACP sont pour le moins surprenants. Après purification, le spectre RMN  $^1H$  ne montre aucun signal relatif aux protons  $CH_2$  et  $CH_3$  de la chaîne ester, tout comme le spectre RMN  $^{13}C$  qui ne présente pas les signaux attendus des carbones de la chaîne ester (Figure 20). De plus, le signal de l'amide vers 9,6 ppm est très intense et son intégrale vaut 1,00. Cela rappelle la présence du produit secondaire **34ea'** obtenu lors de l'optimisation (voir 3.4.1.1.). Néanmoins, la présence de **34da** ne semble pas du tout observée dans ce cas-ci.

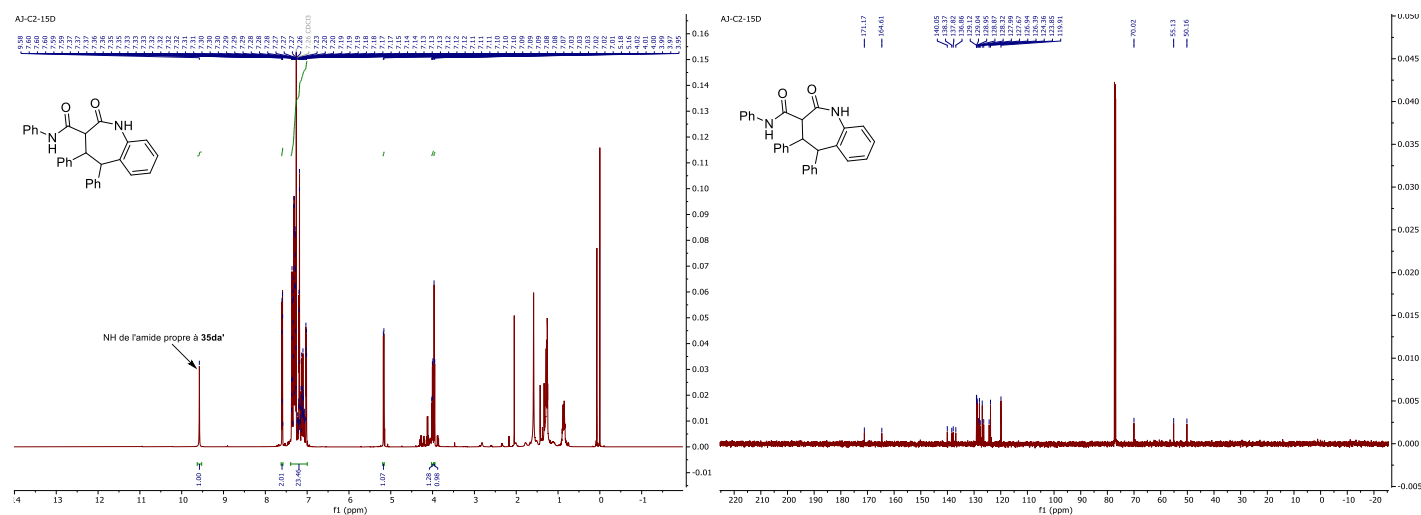


Figure 20. Gauche : Spectre RMN  $^1H$  de **34da'**. Droite : Spectre RMN  $^{13}C$  de **34da'**.

Par la suite, une analyse HRMS est réalisée pour apporter une preuve supplémentaire de l'obtention de **34da'** (Figure 21). L'analyse révèle un signal à 433,1915 Da qui correspond parfaitement à la formule brute de **34da'**. Mis à part l'adduit sodique correspondant au signal à 455,1729 Da, aucun autre composé ne semble être présent.

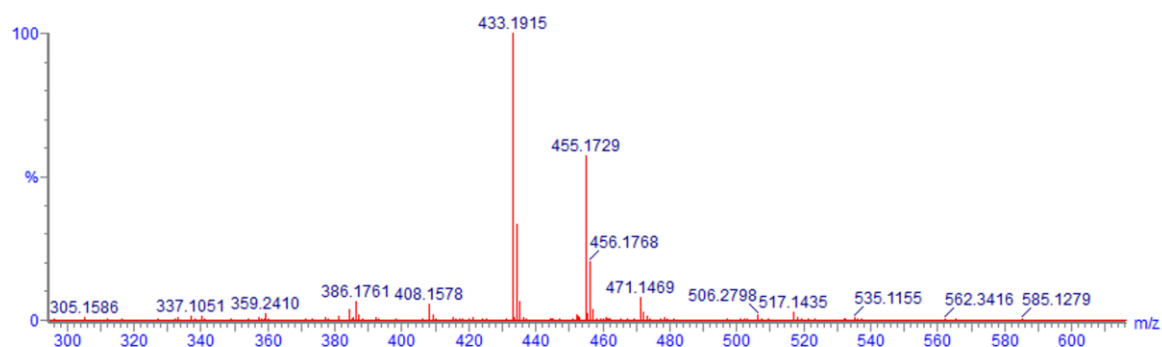


Figure 21. Spectre de masse de **34da'**.

Ce premier exemple indique que la présence d'un second groupement aryle, capable de migrer après ouverture du cycle, ne pose pas de problème. Il met cependant en évidence la difficulté de contrôler le nombre d'additions de l'aniline (deux attaques nucléophiles au lieu d'une) et suggère que d'autres conditions d'optimisation doivent être envisagées avant de poursuivre l'étude du champ d'application. De plus, avec seulement 1 équivalent d'aniline, aucune hypothèse n'est suggérée pour expliquer la formation unique de ce produit, ouvrant ainsi un nouveau sujet d'investigation. Paradoxalement, le rendement obtenu (en **34da'** et pur) pour cet exemple est le meilleur parmi tous ceux rencontrés lors de la synthèse de benzazépines (voir [Tableau 7](#)).

## 4 Conclusions et perspectives

Les travaux de M. De Rouse ont contribué au fondement d'une base pour l'homologation énantiosélective d'oléfines activées, en formant une oléfine homologuée avec un excellent excès énantiomérique. Cela a permis à notre laboratoire de développer un champ d'application pour cette méthode en faisant varier les substituants de l'oléfine activée et du sel de sulfonium chiral. Trois nouvelles oléfines homologuées chirales ont été synthétisées (Figure 22).

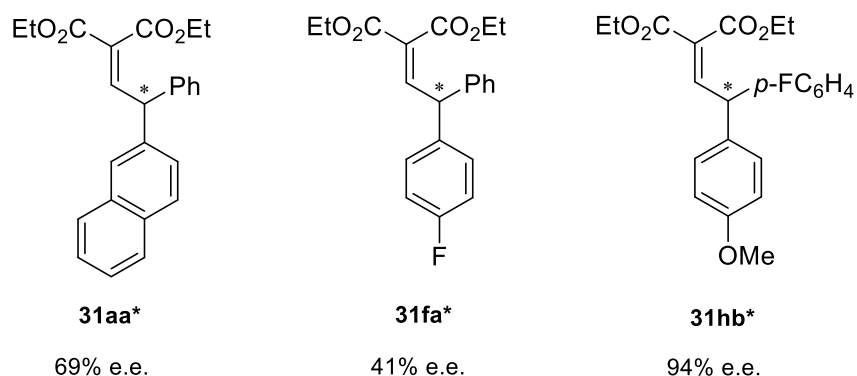


Figure 22. Oléfines homologuées chirales synthétisées.

Nous avons montré que la différence de propriétés électroniques entre les substituants aryles module la valeur du *ee* de façon significative. Lorsque cette différence est importante, l'excès énantiomérique est très élevé et proche d'une forme énantio pure. À l'inverse, quand cette différence est faible ou peu marquée, l'énantiosélectivité baisse fortement. Afin d'étendre le champ d'application pour avoir plus d'exemples (notamment avec des substituants qui ne sont pas des aryles), l'étude de la substitution de l'oléfine activée de départ avec un groupement alkyle est investiguée. Malheureusement, cette substitution par un alkyle est un échec. Le DACP correspondant n'est pas formé et donc, l'oléfine homologuée non plus.

Il serait intéressant, à l'avenir, d'investiguer cette substitution par un groupement alkyle en modifiant le catalyseur chiral (source présumée de l'absence de réaction) afin que la méthode soit plus tolérante vis-à-vis d'une plus grande variété de groupes fonctionnels. Pour cela, les sulfures présents dans la Figure 23 sont proposés :

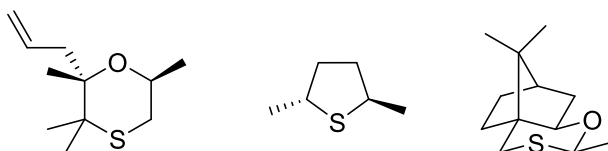
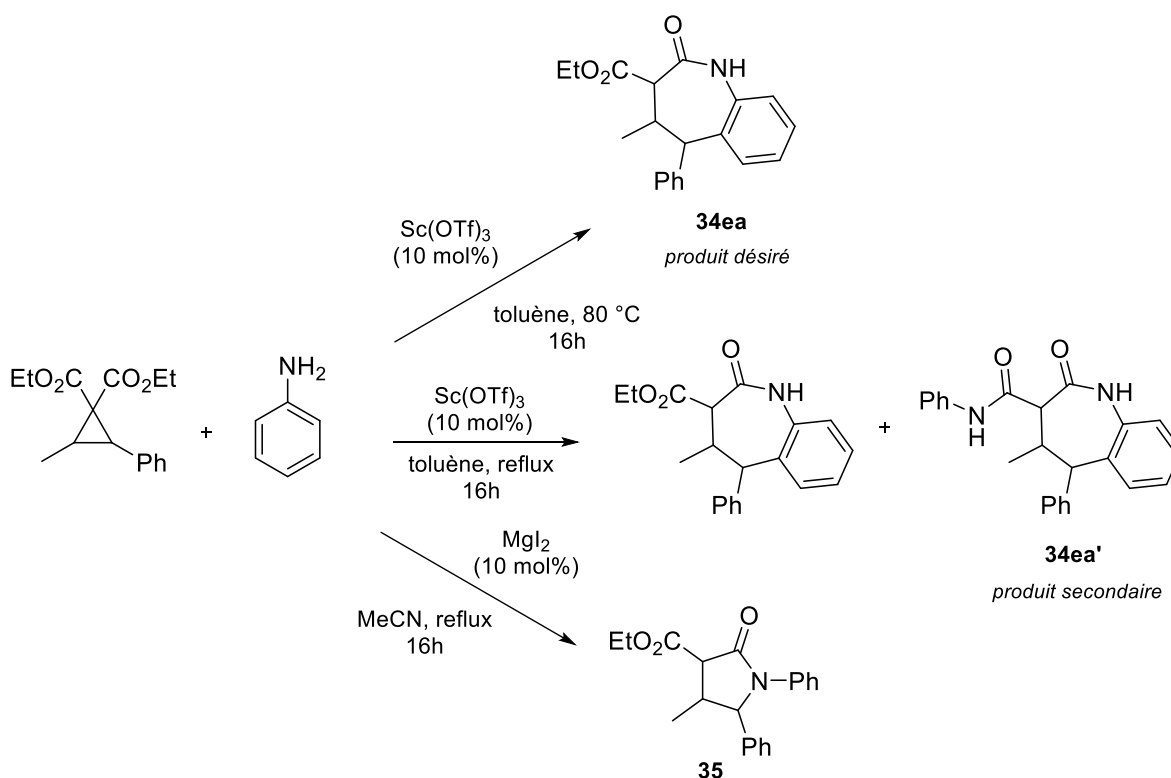


Figure 23. Catalyseurs chiraux proposés comme alternatives.<sup>31</sup>

Dans la continuité de l'homologation énantiosélective d'oléfines activées, une nouvelle méthodologie de synthèse se basant sur des DACPs a vu le jour. En réalisant une cycloaddition (4 + 3) formelle avec une aniline, un cyclopropane donneur-accepteur a conduit à la formation d'une benzazépine hautement substituée (Schéma 38). Un acide de Lewis tel que le triflate de scandium(III) a permis de catalyser ce processus, dans le toluène à 80 °C. Néanmoins, le rendement obtenu de 6% est extrêmement faible. Il a pu être amélioré dans le toluène à reflux mais l'augmentation de la température a également été responsable de l'apparition d'un produit secondaire, très difficile à séparer du produit initialement désiré.

**Schéma 38.** Produits obtenus pour la synthèse de benzazépines selon le catalyseur et les conditions de réaction appliquées.

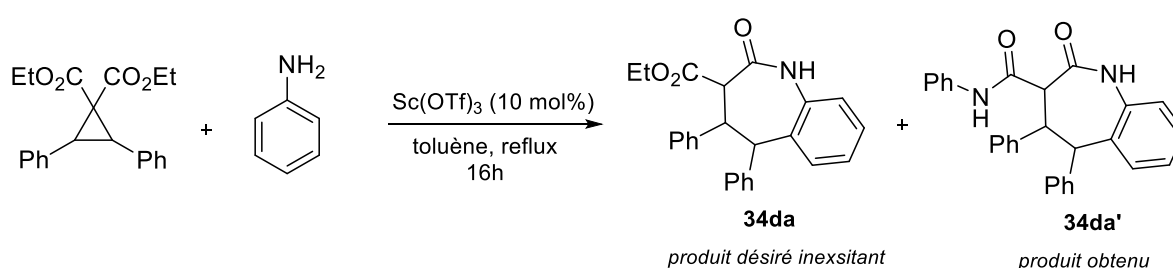


Malgré les nombreuses tentatives réalisées pour améliorer le rendement de la benzazépine d'intérêt (équivalents, solvants, catalyseurs,...) sans former le produit secondaire **34ea'**, nous n'avons pas été en mesure de trouver des conditions satisfaisantes pour permettre cela. Il serait intéressant de continuer l'optimisation de cette voie de synthèse dans un autre solvant apolaire et/ou avec l'utilisation d'un autre type d'acide de Lewis qu'un triflate métallique. De plus, nos analyses indiquent une diastéréosélectivité totale mais l'identification de la stéréochimie relative de l'isomère formé n'a pas été étudiée et serait une continuation logique à ce projet. Il serait également intéressant de poursuivre l'optimisation des conditions de réaction ainsi que d'effectuer une étude d'un champ d'application. De façon très intéressante, l'utilisation d'iodure de magnésium(II) lors de cette réaction a produit un composé similaire (un  $\delta$ -lactame) mais de taille de cycle inférieure (Schéma 38).

Sa présence a été suggérée antérieurement à sa découverte et n'est pas une surprise. Par contre, le fait qu'aucun produit secondaire n'a été détecté lors de cette réaction est étonnant et positif. Une série d'analyses RMN 2D ont permis de confirmer sa structure par rapport au motif benzazépine rencontré auparavant, en complément des analyses RMN 1D classiques. Le rendement de 27% après purification et l'observation d'un seul diastéréoisomère semblent prometteur pour le développement futur de conditions d'optimisation et d'un champ d'application pour cette annulation (4 + 1) formelle.

Enfin, un exemple supplémentaire de synthèse de benzazépines a été réalisé malgré des conditions de réactions pas encore optimales. Notre laboratoire a voulu investiguer l'impact du changement de substitution du DACP en modifiant le substituant alkyle utilisé pour l'optimisation des conditions de réaction par un substituant aryle ([Schéma 39](#)).

**Schéma 39.** Exemple de champ d'application de la méthode.



Pour cet exemple, la réaction s'est déroulée dans le toluène à reflux et non à 80 °C afin de maximiser la conversion. Cela a eu pour effet de former uniquement le produit secondaire **34da'**. Ce résultat fournit une preuve supplémentaire qu'il est nécessaire d'effectuer des optimisations supplémentaires sur les conditions de réaction de cette transformation avant que l'étude d'un champ d'application ne soit réalisée.

## 5 Partie expérimentale

### 5.1 Techniques

Toutes les réactions ont été réalisées sur une plaque agitatrice.

Les réactions nécessitant des conditions anhydres ont employé une verrerie séchée au préalable sous vide (bec Bunsen) et ensuite remise à pression atmosphérique sous argon à température ambiante. Un ballon d'argon a été connecté au milieu réactionnel afin de maintenir une atmosphère inerte tout au long de la réaction.

Lorsque les réactions ont été sujettes à des températures de  $-78^{\circ}\text{C}$ , un bain d'isopropanol-carboglace a été utilisé. Concernant les réactions à  $0^{\circ}\text{C}$ , la température a été maintenue grâce à un bain d'eau-glace.

Pour les réactions se déroulant à reflux, la verrerie a été immergée dans un bain d'huile de silicone disposant d'un agitateur magnétique. Ce bain a été chauffé par une plaque chauffante équipée d'une thermosonde.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des fines plaques d'aluminium recouvertes d'une couche de silice Merck 60 F<sub>254</sub>. Elles ont été révélées sous lumière UV et/ou par une solution de permanganate de potassium et/ou par une solution de *p*-anisaldéhyde.

Pour les chromatographies sur colonne et pads de silice, de la silice Merck 60 (230-400 Mesh) a été utilisée.

### 5.2 Appareils d'analyse

Les spectres RMN ont été enregistrés à température ambiante (295 K) sur un spectromètre Bruker Avance II fonctionnant à 300 MHz pour  $^1\text{H}$  et 75 MHz pour  $^{13}\text{C}$ . Les expériences ont été menées à l'aide d'une tête de sonde BBFO{ $^1\text{H},\text{X}$ } équipée d'une bobine à gradient z.

Les spectres RMN ont également été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre Jeol JNM-ECZL série G fonctionnant à une intensité de champ de 14,1 T (fréquence de Larmor de 600,09 MHz pour  $^1\text{H}$  et 150,91 MHz pour  $^{13}\text{C}$ ).

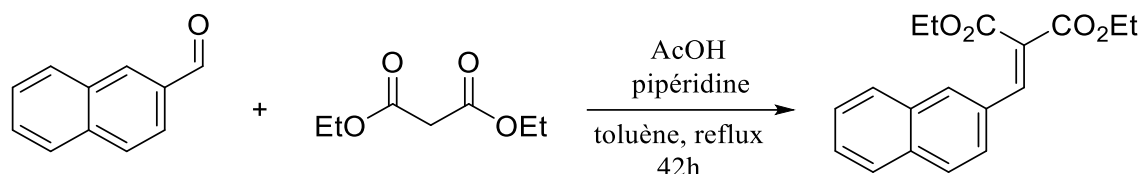
Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport à une référence interne, le tétraméthylsilane (TMS) à 0 ppm, ou par rapport au pic résiduel du solvant utilisé, tel que le chloroforme ( $\text{CHCl}_3$ ) à 7,26 ppm pour le proton et 77,16 ppm pour le  $^{13}\text{C}$ . Pour attribuer les signaux observés dans le spectre RMN, il a parfois été nécessaire de recourir à des expériences complémentaires telles que la RMN 2D (COSY, HMQC, HMBC).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Thermo Orbitrap Exactive. L'ionisation est réalisée soit par ESI soit par APCI. Les valeurs obtenues sont données en Dalton.

Les spectres HPLC ont été enregistrés à température ambiante sur une pompe quaternaire Waters 600 équipée avec un détecteur à réseau de photodiodes Waters 996 DDA. Les colonnes utilisées CHIRALPAK IA et IB possèdent des tailles de particules de 5 µm. Les deux colonnes ont les dimensions suivantes : 4,6 mm x 250 mm.

### 5.3 Synthèse d'oléfines activées

#### 5.3.1 2-(Naphthalèn-2-ylméthylène)malonate de diéthyle (25a)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Quantité	n (mmol)
<b>41a</b>	156,18	1,1	/	0,500 g	3,20
Malonate	160,17	1	1,05	0,44 ml	2,91
AcOH glacial	60,05	0,15	1,05	0,03 ml	0,44
Pipéridine	85,15	0,15	0,86	0,04 ml	0,44
Toluène	92,14	Solv.		25 ml	

Dans un ballon de 50 ml, le 2-naphtaldéhyde est pesé et 25 ml de toluène sont ajoutés. Ensuite, le diéthyle malonate, la pipéridine et l'acide acétique sont transférés dans la solution sous agitation dans cet ordre. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 42h. La réaction est arrêtée par ajout d'HCl 1M pendant 5 min sous agitation. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3x avec du DCM. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne pour obtenir 0,182 g d'une huile brune.

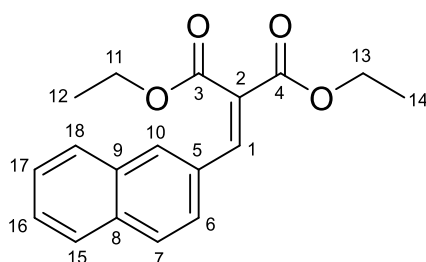
Formule brute: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire: 298,34 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (90/10)

Rendement après purification : 21%

Aspect : huile brune

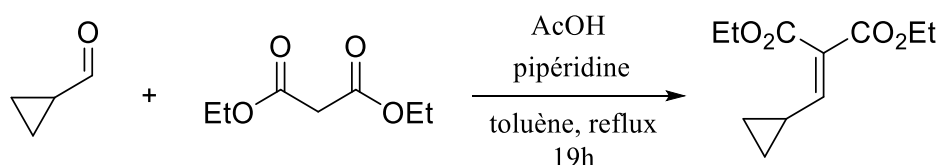


$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H,  $\text{H}^{10}$ ), 7,92 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H,  $\text{H}^1$ ), 7,90 – 7,79 (m, 3H,  $\text{H}^{6,7,15}$ ), 7,61 – 7,46 (m, 3H,  $\text{H}^{16,17,18}$ ), 4,37 (q,  $J = 7,2$  Hz, 4H,  $\text{H}^{11 \text{ et } 13}$ ), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{12 \text{ ou } 14}$ ), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{12 \text{ ou } 14}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4$  : 299,12779. Mesurée : 299,12779.

### 5.3.2 2-(Cyclopropylméthylène)malonate de diéthyle (25b)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Quantité	n (mmol)
<b>41b</b>	70,09	1,4	0,94	0,773 g	10,34
Malonate	160,17	1	1,05	1,13 ml	7,39
AcOH glacial	60,05	0,15	1,05	0,06 ml	1,11
Pipéridine	85,15	0,15	0,86	0,11 ml	1,11
Toluène	92,14	Solv.		3 ml	

Dans un ballon de 25 ml, 3 ml de toluène sont ajoutés. Ensuite, le cyclopropanecarbaldéhyde, le diéthyl malonate, la pipéridine et l'acide acétique sont transférés dans la solution sous agitation dans cet ordre. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 19h. La réaction est arrêtée par ajout d'HCl 1M pendant 5 min sous agitation. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3x avec du DCM. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec de la saumure puis séchées avec  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par distillation et chromatographie sur colonne pour obtenir 0,222 g d'une huile jaune.

Formule brute:  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$

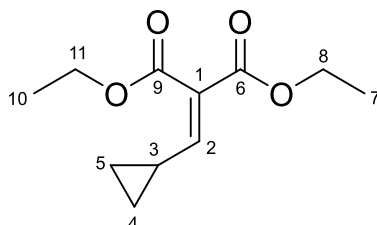


Masse molaire: 212,24 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (90/10)

Rendement après purification : 14%

Aspect : huile jaune

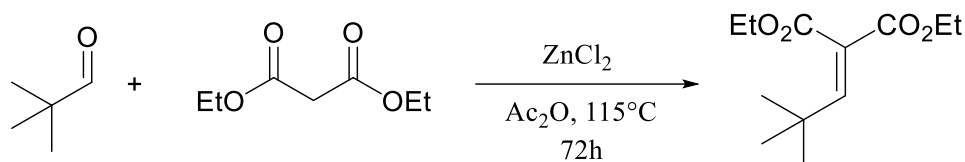


$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,34 (d,  $J = 11,3$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 4,31 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{H}^{8\text{ ou }11}$ ), 4,21 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{H}^{11\text{ ou }8}$ ), 2,04 – 1,86 (m, 1H,  $\text{H}^3$ ), 1,33 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{7\text{ ou }10}$ ), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{10\text{ ou }7}$ ), 1,07 (m, 2H,  $\text{H}^{4\text{a et }5\text{a}}$ ), 0,78 – 0,70 (m, 2H,  $\text{H}^{4\text{b et }5\text{b}}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,8 ; 164,3 ; 156,1 ; 125,5 ; 61,1 ; 61,0 ; 14,1 ; 14,1 ; 13,0 ; 9,8.

HRMS (APCI) calculée pour  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_4$  : 213,11214. Mesurée : 213,11244.

### 5.3.3 2-(2,2-Diméthylpropylidène)malonate de diéthyle (25c)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Quantité	n (mmol)
<b>41c</b>	86,13	1	0,78	1,28 ml	11,61
Malonate	160,17	1	1,05	1,77 ml	11,61
Anhydride ac.	102,09	1,25	1,08	1,37 ml	14,51
ZnCl <sub>2</sub>	136,30	0,14	/	0,222 g	1,62

Dans un ballon de 25 ml surmonté d'un réfrigérant bien sec et mis sous argon : le diéthyl malonate, le pivaldéhyde et l'anhydride acétique sont ajoutés successivement. Ensuite, le chlorure de zinc (II) est dissout dans la solution sous agitation. Le mélange réactionnel est chauffé à 115 °C pendant 72h. Après retour à température ambiante, la réaction est diluée dans du toluène et lavée 3x avec de l'eau distillée. Les phases aqueuses combinées sont extraites 2x avec du toluène. Les phases organiques sont

rassemblées et séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées sur un pad de silice et concentrées sous pression réduite pour obtenir 0,472 g d'une huile jaune.

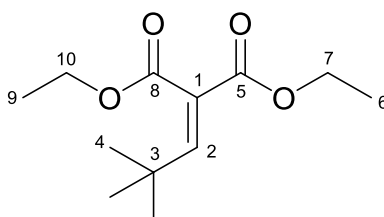
Formule brute: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire: 228,29 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement : 18%

Aspect : huile jaune



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (s, 1H, H<sup>2</sup>), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H<sup>7</sup> ou <sup>10</sup>), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H<sup>10</sup> ou <sup>7</sup>), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H<sup>6</sup> ou <sup>9</sup>), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H<sup>9</sup> ou <sup>6</sup>), 1,14 (s, 9H, H<sup>4</sup>).

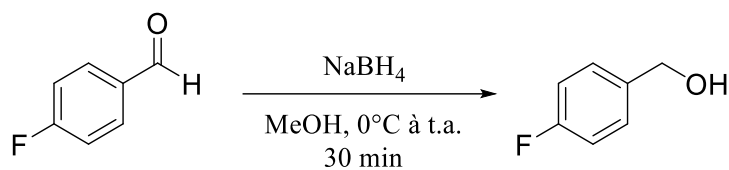
<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,9 ; 164,5 ; 155,0 ; 125,3 ; 61,4 ; 61,3 ; 34,2 ; 28,9 ; 14,0 ; 13,9.

HRMS (APCI) calculée pour C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> : 229,14363. Mesurée : 229,14344.

## 5.4 Synthèse du sel chiral *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

### 5.4.1 Synthèse de l'alcool

#### 5.4.1.1 (4-Fluorophényl)méthanol (40)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Quantité	n (mmol)
Aldéhyde	124,11	1	1,16	2,16 ml	20,14
NaBH <sub>4</sub>	37,83	1,1	/	0,838 g	22,16
Méthanol	32,04	Solv.		50 ml	

Dans un ballon de 100 ml, le 4-fluorobenzaldéhyde est ajouté dans 50 ml de méthanol. Le mélange est refroidi à 0°C sous agitation. Ensuite, le borohydrure de sodium est ajouté par petites portions dans le

milieu réactionnel à 0°C sous agitation. Enfin, la solution est réchauffée à température ambiante puis agitée pendant 30 min à cette température. La réaction est arrêtée par ajout d'une solution de NH<sub>4</sub>Cl saturée pendant 5 min sous agitation. Le solvant est alors évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est dilué dans de l'eau et extrait 3x avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir 0,483 g d'une huile incolore.

Formule brute: C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>FO

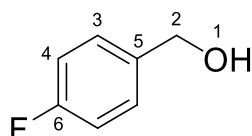
Masse molaire: 126,13 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement : 19%

Aspect : huile incolore

CAS : 459-56-3



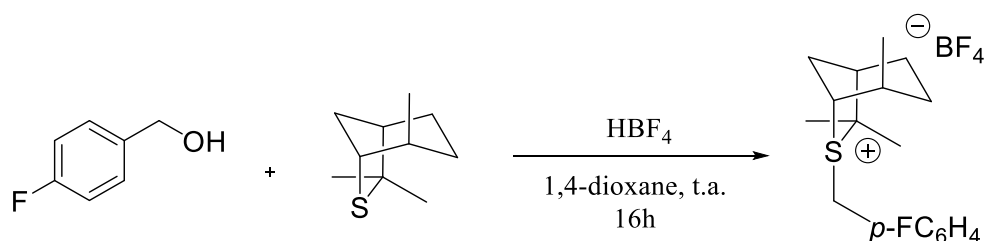
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (t, J = 7,0 Hz, 2H, H<sup>3</sup>), 7,01 (t, J = 8,6 Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 4,91 (s, 2H, H<sup>2</sup>), 4,88 (s, 1H, H<sup>1</sup>)

Le produit correspond à la description publiée.<sup>34</sup>

## 5.4.2 Synthèse du sel

### 5.4.2.1 Tétrafluoroborate de (1*R*,4*R*,5*R*)-6-(4-fluorobenzyl)-4,7,7-triméthyl-6-thiabicyclo[3.2.1]octan-6-ium (24b)

Le sulfure chiral est a été synthétisé dans notre laboratoire via la méthode décrite par Aggarwal et al.<sup>31</sup>



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Cc (%masse)	Quantité	n (mmol)
<b>39</b>	126,13	2	1,16		0,48 ml	3,83

<b>38</b>	170,31	1	/		0,326 g	1,90
HBF <sub>4</sub>	87,81	2	/	54% Et <sub>2</sub> O	0,528 g	3,83
1,4-dioxane	88,11	Solv.			10 ml	

Dans un ballon de 25 ml séché à la flamme et mis sous argon, le (4-fluorophényl)méthanol est déposé et dissout avec 10 ml de 1,4-dioxane. Ensuite, le (1*R*,4*R*,5*R*)-4,7,7-triméthyl-6-thiabicyclo[3.2.1]octane est ajouté à la solution. Enfin, l'acide tétrafluoroborique (54% w/w dans Et<sub>2</sub>O) est mis en solution et le mélange est agité pendant 16h à température ambiante. Le mélange est alors concentré sous pression réduite. Le résidu est versé dans de l'éther pour récupérer, après filtration, 0,326 g de cristaux blancs qui précipitent.

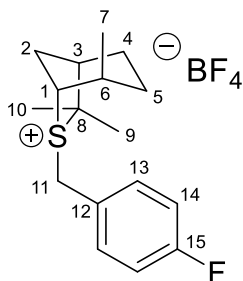
Formule brute: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>SBF<sub>5</sub>

Masse molaire: 366,24 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement : 47%

Aspect : cristaux blancs



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,55 (m, 2H, H<sup>13</sup>), 7,14 (m, 2H, H<sup>14</sup>), 4,74 (d, J = 12,9 Hz, 1H, H<sup>11a</sup>), 4,32 (d, J = 12,9 Hz, 1H, H<sup>11b</sup>), 3,83 (m, 1H, H<sup>1</sup>), 2,66-2,54 (m, 1H, H<sup>2a</sup>), 2,50-2,40 (m, 2H, H<sup>2b</sup> et <sup>3</sup>), 2,11 (m, 1H, H<sup>6</sup>), 1,81 (s, 3H, H<sup>9</sup> ou <sup>10</sup>), 1,78-1,52 (comp, 4H, H<sup>4</sup> et <sup>5</sup>), 1,76 (s, 3H, H<sup>10</sup> ou <sup>9</sup>), 1,12 (d, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>7</sup>).

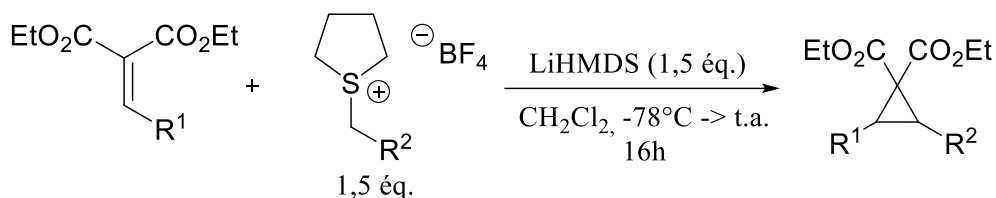
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 163,9 (d, J = 249,7 Hz) ; 132,9 (d, J = 8,8 Hz) ; 125,0 (d, J = 3,1 Hz) ; 117,2 (d, J = 22,0 Hz) ; 73,3 ; 64,6 ; 50,9 ; 41,9 ; 32,6 ; 32,1 ; 25,7 ; 25,5 ; 23,4 ; 22,4 ; 17,9.

HRMS (APCI) calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>FS : 279,1573. Mesurée 279,15784.

## 5.5 Synthèse de cyclopropanes donneur-accepteur

### 5.5.1 Synthèse racémique

#### 5.5.1.1 Procédure générale

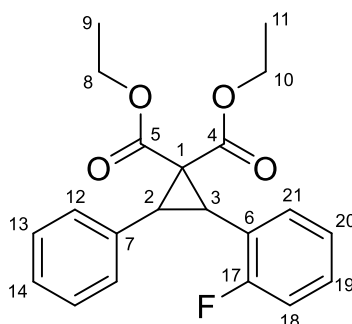


Dans un ballon de 25 ml séché à la flamme et mis sous argon, 1,5 éq. de sel de sulfonium sont déposés. Ensuite, 10 ml de DCM sont ajoutés et le mélange est immergé dans un bain carboglace/isopropanol à -78°C. Le LiHMDS (1,5 éq., 1M dans THF) est additionné goutte à goutte à la solution et le milieu réactionnel est agité pendant 5 min à -78°C. Enfin, 1 éq. d'oléfine est mis en solution dans 5 ml de DCM et ajoutés goutte à goutte dans le milieu réactionnel sous agitation à -78°C. Le mélange est agité pendant 16h en laissant progressivement la température remonter de -78°C à température ambiante. La réaction est arrêté par ajout d' HCl (1M) pendant 5 min sous agitation. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3x avec du DCM. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le cyclopropane est ensuite purifié par chromatographie sur colonne pour obtenir un mélange d'isomères *trans* et *cis*.

*L'éluant utilisé pour la chromatographie sur colonne dépend du produit. Il est donné pour chaque cyclopropane ci-dessous.*

*La caractérisation de chaque produit a été réalisée sur un mélange de stéréoisomères trans et cis.*

#### 5.5.1.2 2-(2-Fluorophényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (30dc)



Composé	MM (g/mol)	d	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>22c</b>	284,09	/	1,5		0,300 g	1,11
LiHMDS	167,33	/	1,5	1M THF	1,06 ml	1,11
<b>25d</b>	248,28	1,11	1		0,16 ml	0,71

DCM

84,93

Solv.

15 ml

Formule brute: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>4</sub>

Masse molaire: 356,39 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement : 0,272 g, quantitatif

d.r. : 3/2 (*cis/trans*)

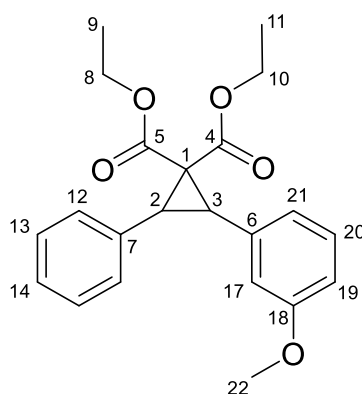
Aspect : Huile jaune

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

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>4</sub> : 357,14981. Mesurée : 357,14996.

### 5.5.1.3 2-(3-Méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (30ga)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>22a</b>	266,10	2		0,186 g	0,70
LiHMDS	167,33	2	1M THF	0,70 ml	0,70
<b>25g</b>	278,30	1		0,097 g	0,35
DCM	84,93	Solv.		15 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.

Formule brute: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (gradient : 95/5 puis 90/10)

Rendement après purification : 0,066 g, 51%

d.r. : 2/1 (*cis/trans*)

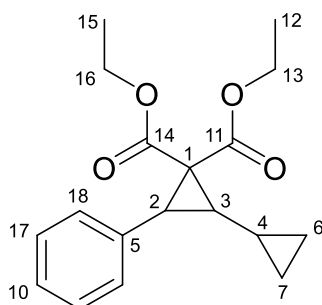
Aspect : Huile orange

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 – 6,54 (m, 18H, H<sub>aromatiques</sub>), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H<sup>8</sup> ou <sup>10</sup> *cis*), 4,03 – 3,87 (m, 6H, H<sup>8</sup> ou <sup>10</sup> *cis* + H<sup>8</sup> et <sup>10</sup> *trans*), 3,80 (s, 3H, H<sup>22</sup> *trans*), 3,79 (s, 2H, H<sup>2</sup> et <sup>3</sup> *cis*), 3,59 (s, 3H, H<sup>22</sup> *cis*), 3,30 (s, 2H, H<sup>2</sup> et <sup>3</sup> *trans*), 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>9</sup> ou <sup>11</sup> *cis*), 0,99 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>9</sup> ou <sup>11</sup> *trans*) 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>9</sup> ou <sup>11</sup> *trans*), 0,94 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>9</sup> ou <sup>11</sup> *cis*).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>5</sub> : 369,16965. Mesurée : 369,16955.

#### 5.5.1.4 3-Phényl-[1,1'-bi(cyclopropane)]-2,2-dicarboxylate de diéthyle (30ba)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>22a</b>	266,10	1,5		0,300 g	1,13
LiHMDS	167,33	1,5	1M THF	1,13 ml	1,13
<b>25b</b>	212,24	1		0,160 g	0,75
DCM	84,93	Solv.		15 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.

Formule brute: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire: 302,37 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (95/5)

Rendement après purification : 0,085 g, 27%

d.r. : 2/3 (*cis/trans*)

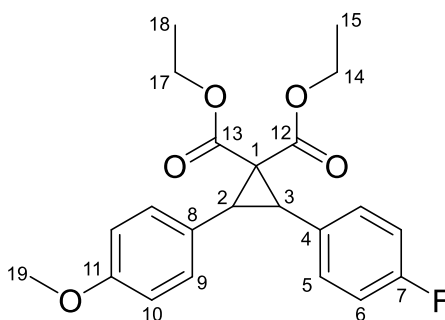
Aspect : Huile brune

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51 – 7,13 (m, 10H, H<sup>aromatiques</sup> *cis* et *trans*), 4,36 – 3,97 (m, 4H, H<sup>13</sup> et <sup>16</sup> *trans*), 3,86 (q, J = 7,1, 4H, H<sup>13</sup> et <sup>16</sup> *cis*), 3,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H<sup>2</sup> *trans*), 3,10 (d, J = 9,8 Hz, 1H, H<sup>2</sup> *cis*) 2,21 (dd, J = 7,9; 7,0 Hz, 1H, H<sup>3</sup> *cis* et *trans*), 1,43 – 1,04 (m, 6H, H<sup>12</sup> et <sup>15</sup> *trans*), 0,89 (t, J = 7,1 Hz, 6H, H<sup>12</sup> et <sup>15</sup> *cis*), 0,77 – 0,64 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 0,56 (ddd, J = 5,4; 3,4; 1,5 Hz, 2H, H<sup>6a</sup> et <sup>7a</sup>), 0,44 (ddd, J = 6,3; 4,9; 1,4 Hz, 2H, H<sup>6b</sup> et <sup>7b</sup>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,7 ; 166,7 ; 135,0 ; 133,9 ; 130,3 ; 126,8 ; 61,6 ; 60,7 ; 43,2 ; 41,6 ; 37,7 ; 34,1 ; 14,2 ; 13,7 ; 8,4 ; 7,4 ; 5,8 ; 5,6 ; 4,4 ; 4,1.

HRMS (APCI) calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub> : 303,15891. Mesurée : 303,15909.

#### 5.5.1.5 2-(4-Fluorophényl)-3-(4-méthoxyphényl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (30hb)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>22b</b>	284,09	2		0,300 g	1,11
LiHMDS	167,33	2	1M THF	1,06 ml	1,11
<b>25h</b>	278,30	1		0,147 g	0,53
DCM	84,93	Solv.		15 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.

Formule brute: C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>5</sub>

Masse molaire: 386,42 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (gradient : 95/5 puis 90/10)

Rendement après purification : 0,144 g, 71%

d.r. : 2/1 (*cis/trans*)



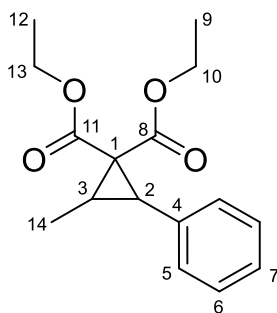
Aspect : Huile jaune

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 – 6,67 (m, 16H,  $\text{H}^{\text{aromatiques}}$ ), 4,28 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{H}^{14}$  ou  $^{17}$  *cis*), 3,97 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{H}^{14}$  ou  $^{17}$  *trans*), 3,96 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{H}^{17}$  ou  $^{14}$  *trans*), 3,95 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{H}^{17}$  ou  $^{14}$  *trans*), 3,79 (s, 3H,  $\text{H}^{19}$  *trans*), 3,76 (s, 3H,  $\text{H}^{19}$  *cis*), 3,73 (s, 2H,  $\text{H}^{2\text{ et }3}$  *trans*), 3,26 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H,  $\text{H}^{2\text{ ou }3}$  *cis*), 3,22 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$  ou  $^2$  *cis*), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{15}$  ou  $^{18}$  *cis*), 1,00 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{15}$  ou  $^{18}$  *trans*), 0,99 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{18}$  ou  $^{15}$  *trans*), 0,98 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{18}$  ou  $^{15}$  *cis*).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,6 ; 166,7 ; 166,0 ; 163,5 ; 160,3 ; 159,1 ; 158,6 ; 132,5 (d,  $J = 8,0$  Hz) ; 131,8 ; 130,6 (d,  $J = 8,1$  Hz) ; 130,0 ; 128,7 (d,  $J = 3,3$  Hz) ; 126,4 ; 124,6 ; 115,3 (d,  $J = 21,5$  Hz) ; 114,5 (d,  $J = 21,2$  Hz) ; 113,8 ; 113,1 ; 62,3 ; 61,6 ; 61,2 ; 55,4 ; 55,3 ; 41,0 ; 34,9 ; 34,7 ; 34,3 ; 34,0 ; 14,2 ; 14,1 ; 13,8.

**HRMS (APCI)** calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FO}_5$  : 387,1613. Mesurée 387,1611.

#### 5.5.1.6 2-Méthyl-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (30ea)



Composé	MM (g/mol)	d	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>22a</b>	266,10	/	1,5		4,287 g	16,11
LiHMDS	167,33	/	1,5	1M THF	16,11 ml	16,11
<b>25e</b>	186,21	1,02	1		1,96 ml	10,74
DCM	84,93		Solv.		150 ml	

Formule brute:  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$

Masse molaire: 276,33 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (gradient : 95/5 puis 90/10)

Rendement après purification : 2,371 g, 80%

d.r. : 3/2 (*cis/trans*)

Aspect : Huile jaune

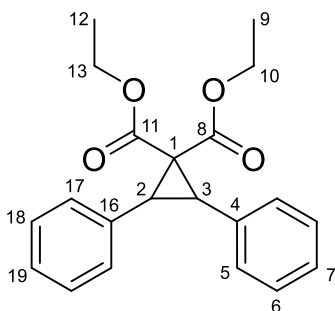
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,30 – 7,18 (m, 8H,  $\text{H}^{\text{aromatiques}}$ ), 4,34 – 4,17 (m, 4H,  $\text{H}^{10}$  et  $^{13}$  *cis* et *trans*), 4,10 (q,  $J = 7,1$ , 2,8 Hz, 2H,  $\text{H}^{10}$  ou  $^{13}$  *cis*), 3,85 (q,  $J = 7,1$ , 1,2 Hz, 2H,  $\text{H}^{13}$  ou  $^{10}$  *trans*), 3,08 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$  *cis*), 3,04 (d,  $J =$

8,2 Hz, 1H, H<sup>2</sup> *trans*), 2,55 (dq, J = 8,0, 6,3 Hz, 1H, H<sup>3</sup> *trans*), 2,06 (dq, J = 9,9, 6,7 Hz, 1H, H<sup>3</sup> *cis*), 1,40 – 1,25 (m, 12H, H<sup>9</sup> et <sup>12</sup> *cis* et *trans*), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>14</sup> *cis*), 0,88 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>14</sup> *trans*).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,9 ; 168,0 ; 167,1 ; 166,8 ; 135,2 ; 133,8 ; 130,3 ; 128,6 ; 128,0 ; 127,9 ; 127,1 ; 126,8 ; 61,7 ; 61,5 ; 61,0 ; 60,8 ; 43,4 ; 37,8 ; 37,5 ; 34,6 ; 26,7 ; 24,7 ; 14,3 ; 14,1 ; 13,9 ; 13,7 ; 12,4 ; 10,9.

HRMS (APCI) calculée pour C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> : 277,1434. Mesurée 277,1431.

#### 5.5.1.7 2,3-Diphénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (30da)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>22a</b>	266,10	1,2	/		0,300 g	1,13
LiHMDS	167,33	1,2	/	1M THF	1,13 ml	1,13
<b>25d</b>	248,27	1	1,11		0,16 ml	0,94
DCM	84,93	Solv.			15 ml	

Formule brute: C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire: 338,40 g/mol

Purification : pad de silice, *n*-hexane/AcOEt (90/10)

Rendement après purification : 0,049 g, 15%

d.r. : 2/3 (*cis/trans*)

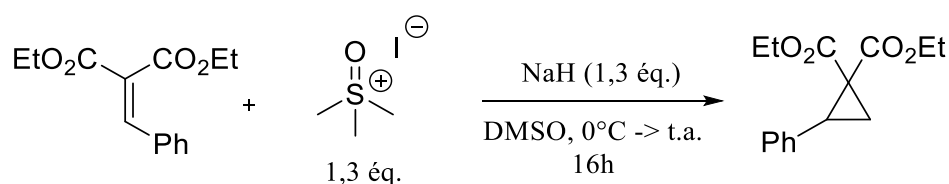
Aspect : Cristaux blancs

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 – 7,07 (m, 16H, H<sup>aromatiques</sup> *cis* et *trans*), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H<sup>10</sup> ou <sup>13</sup> *cis*), 3,95 (q, J = 7,1 Hz, 4H, H<sup>10</sup> et <sup>13</sup> *trans*), 3,93 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H<sup>13</sup> ou <sup>10</sup> *cis*), 3,83 (s, 2H, H<sup>2</sup> et <sup>3</sup> *trans*), 3,31 (s, 2H, H<sup>2</sup> et <sup>3</sup> *cis*), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 6H, H<sup>9</sup> et <sup>12</sup> *trans*), 0,95 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>9</sup> ou <sup>12</sup> *cis*), 0,93 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>12</sup> ou <sup>9</sup> *cis*).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,6 ; 166,6 ; 165,8 ; 134,7 ; 132,9 ; 130,7 – 126,8 ; 62,2 ; 61,4 ; 61,0 ; 45,4 ; 41,1 ; 35,5 ; 34,5 ; 14,1 ; 13,8 ; 13,6.

HRMS (APCI) calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub> : 339,15909. Mesurée 339,15935.

### 5.5.1.8 2-Phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (30dd)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Cc (%masse)	Quantité	n (mmol)
Ylure	220,07	1,3	/		0,300 g	1,36
NaH	24	1,3	/	38% h.m.	0,094 g	1,36
<b>25d</b>	248,28	1	1,11		0,24 ml	1,05
DMSO	78,13	Solv.			14 ml	

h.m. = huile minérale

Dans un ballon de 25 ml séché à la flamme et mis sous argon, le NaH (38% w/w dans de l'huile minérale) est déposé et lavé avec  $3 \times 2$  ml d'hexane. Ensuite, 14 ml de DMSO et l'iodure de triméthylsulfoxonium sont ajoutés dans cet ordre. Le mélange est agité pendant 1h à température ambiante. Enfin, le diéthyl 2-benzylidènemalonate est transféré dans la solution à 0°C et le milieu réactionnel est agité pendant 16h en laissant progressivement revenir la température de 0°C à température ambiante. La réaction est arrêtée par ajout d'eau pendant 15 min sous agitation. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3x avec du DCM. Les phases organiques sont rassemblées et extraites 3x avec de l'eau puis séchées avec  $MgSO_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir 0,017 g d'une huile incolore.

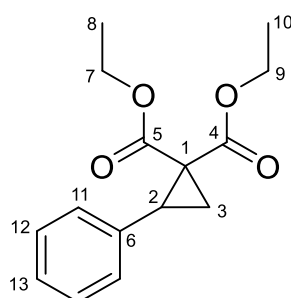
Formule brute:  $C_{15}H_{18}O_4$

Masse molaire: 262,31 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement : 6%

Aspect : Huile incolore



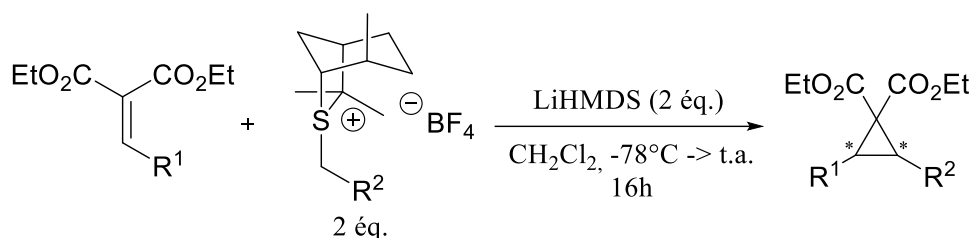
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 – 7,18 (m, 5H,  $\text{H}^{\text{aromatiques}}$ ), 4,38 – 4,15 (m, 2H,  $\text{H}^{7 \text{ ou } 9}$ ), 3,84 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{H}^9$  ou  $^7$ ), 3,22 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 2,18 (dd,  $J = 8,0, 5,0$  Hz, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 1,70 (dd,  $J = 9,2, 5,2$  Hz, 1H,  $\text{H}^{3b}$ ), 1,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{10 \text{ ou } 8}$ ), 0,86 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^8$  ou  $^{10}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$  : 263,12771. Mesurée: 263,12779.

## 5.5.2 Synthèse énantiosélective

### 5.5.2.1 Procédure générale



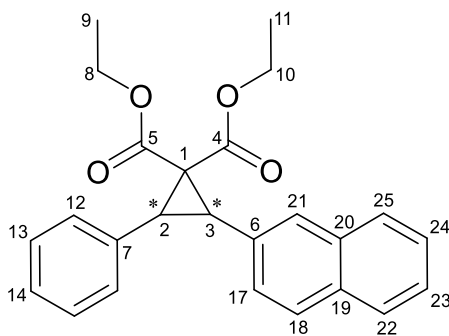
Dans un ballon de 25 ml séché à la flamme et mis sous argon, 2 éq. de sel de sulfonium chiral sont dissouts dans 10 ml de DCM. Le mélange est immergé dans un bain carboglace/isopropanol à  $-78^\circ\text{C}$ . Le LiHMDS (2 éq., 1M dans THF) est transféré goutte à goutte dans la solution et le milieu réactionnel est agité pendant 5 min à  $-78^\circ\text{C}$ . Enfin, 1 éq. d'oléfine est mis en solution dans 5 ml de DCM et ajoutés goutte à goutte dans le milieu réactionnel sous agitation à  $-78^\circ\text{C}$ . Le mélange est agité pendant 16h en laissant progressivement la température remonter de  $-78^\circ\text{C}$  à température ambiante. La réaction est arrêtée par l'ajout d'HCl (1M) pendant 5 min sous agitation. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3x avec du DCM. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées avec  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le cyclopropane est ensuite purifié par chromatographie sur colonne pour obtenir un mélange d'isomères *trans* et *cis*.

*L'éluant utilisé pour la chromatographie sur colonne dépend du produit. Il est donné pour chaque cyclopropane ci-dessous.*

*La caractérisation de chaque produit a été réalisée sur un mélange de stéréoisomères *trans* et *cis*.*

*Les cyclopropanes présentés ci-dessous sont uniquement ceux qui n'ont pas été synthétisés au préalable (sous forme racémique) par l'auteur de ce mémoire. Les données RMN des cyclopropanes optiquement actifs sont en adéquation avec la caractérisation réalisée sur les mélanges racémiques. Les énantiomères du stéréoisomère majoritaire n'ont pas été séparés par HPLC-chirale.*

### 5.5.2.2 2-(Naphthalèn-2-yl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (30aa\*)



Composé	MM (g/mol)	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>24a</b>	348,25		0,300 g	0,86
LiHMDS	167,33	1M THF	0,86 ml	0,86
<b>25a</b>	298,34		0,129 g	0,43
DCM	84,93		15 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.

Formule brute: C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire: 388,46 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (95/5)

Rendement après purification : 0,061 g, 52%

d.r. : 2/1 (*cis/trans*)

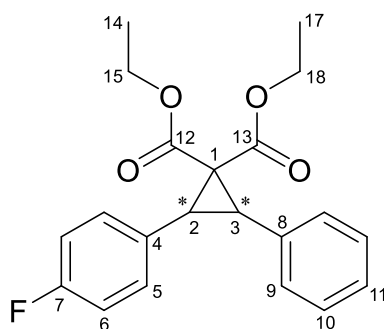
Aspect : Huile orange

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

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 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 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub> : 389,17474. Mesurée: 389,17474.

### 5.5.2.3 2-(4-Fluorophényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (30fa\*)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>24a</b>	348,25	1,5		0,393 g	1,13
LiHMDS	167,33	1,5	1M THF	1,13 ml	1,13
<b>25f</b>	266,27	1		0,20 ml	0,75
DCM	84,93	Solv.		15 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.

Formule brute: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>4</sub>

Masse molaire: 356,39 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (90/10)

Rendement après purification : 0,088 g, 33%

d.r. : 45/55 (*cis/trans*)

Aspect : Cristaux blancs

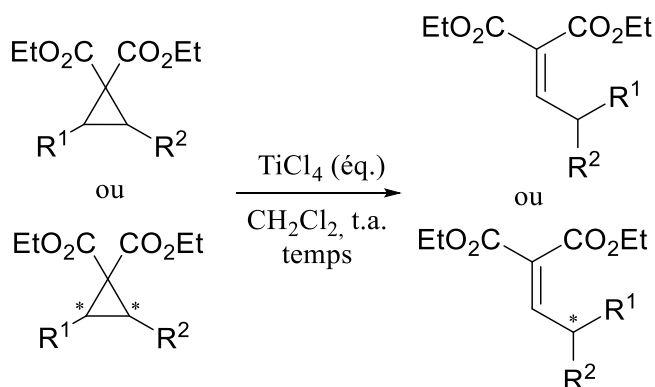
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7,34 – 6,83 (m, 18H, H<sup>aromatiques</sup>), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H<sup>15</sup> ou <sup>18</sup> *cis*), 4,01 – 3,89 (m, 6H, H<sup>15</sup> et <sup>18</sup> *trans* et *cis*), 3,78 (s, 2H, H<sup>2</sup> et <sup>3</sup> *trans*), 3,28 (s, 2H, H<sup>2</sup> et <sup>3</sup> *cis*), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H<sup>14</sup> ou <sup>17</sup> *trans*), 0,99 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H<sup>14</sup> ou <sup>17</sup> *cis*), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H<sup>17</sup> ou <sup>14</sup> *trans*), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H<sup>17</sup> ou <sup>14</sup> *cis*).

**<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 170,5 ; 166,5 ; 166,5 ; 165,8 ; 134,4 ; 132,8 ; 132,5 (d, *J* = 7,9 Hz) ; 130,5 ; 130,4 ; 128,8 ; 128,3 ; 127,5 (d, *J* = 2,4 Hz) ; 126,9 ; 115,2 (d, *J* = 21,6 Hz) ; 114,4 (d, *J* = 21,2 Hz) ; 62,3 ; 61,5 ; 61,5 ; 61,1 ; 45,4 ; 41,1 ; 35,3 ; 34,7 ; 33,7 ; 14,1 ; 13,9 ; 13,8 ; 13,6.

**HRMS (APCI)** calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>4</sub> : 357,1498. Mesurée 357,1500.

## 5.6 Synthèse d'oléfines homologuées

### 5.6.1 Procédure générale

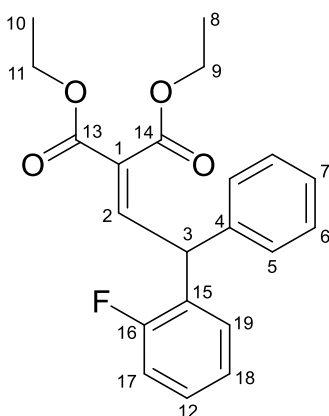


Dans un ballon de 25 ml séché à la flamme. et mis sous argon, le cyclopropane (1 éq.) est dissout dans 5 ml de dichlorométhane. Ensuite, le tétrachlorure de titane (IV) (1M dans DCM, voir la description des produits pour éq.) est ajouté goutte à goutte dans la solution. Le mélange est agité pendant un certain temps (voir la description des produits) à température ambiante. La réaction est arrêtée par ajout d'eau et agitation pendant 5 min. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3x avec du DCM. Les phases organiques sont rassemblées puis séchées avec  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite. L'oléfine homologuée est ensuite purifiée par chromatographie sur colonne pour obtenir un mélange d'énantiomères.

L'(es) équivalent(s) de  $\text{TiCl}_4$ , le temps de réaction et l'éluant utilisé pour la chromatographie sur colonne dépendent du produit. Ils sont donnés pour chaque oléfine homologuée ci-dessous.

### 5.6.2 Synthèse racémique

#### 5.6.2.1 2-(2-(2-Fluorophényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (**31dc**)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>30dc</b>	356,39	1		0,087 g	0,24

TiCl <sub>4</sub>	189,68	3	1M DCM	0,73 ml	0,73
DCM	84,93	Solv.		5 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.

Temps : 48h

Formule brute: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>4</sub>

Masse molaire: 356,39 g/mol

Purification : pas nécessaire

Rendement : 0,069 g, 79%

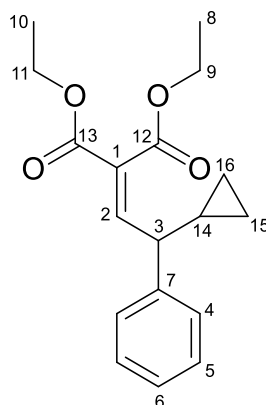
Aspect : Huile brune

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (d, J = 10,5, 1H, H<sup>2</sup>), 7,30 (d, J = 7,4 Hz, 9H, H<sup>aromatiques</sup>), 5,43 (d, J = 10,5 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 4,26 (d, J = 7,1, 2H, H<sup>9 ou 11</sup>), 4,20 (q, J = 7,1, 2H, H<sup>11 ou 9</sup>), 1,29 (t, J = 7,1, 3H, H<sup>10 ou 8</sup>), 1,25 (t, J = 7,1, 3H, H<sup>10 ou 8</sup>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,1 ; 163,9 ; 159,1 ; 147,3 ; 140,5 ; 129,7 (d, J = 4,1 Hz) ; 129,0 ; 128,9 (d, J = 8,2 Hz) ; 128,0 ; 127,2 ; 124,5 (d, J = 3,5 Hz) ; 115,9 (d, J = 21,9 Hz) ; 61,7 ; 61,7 ; 44,1 ; 14,2 ; 14,2.

HRMS (APCI) calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FO<sub>4</sub> : 357,1497. Mesurée 357,1496.

#### 5.6.2.2 2-(2-Cyclopropyl-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (31ba)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>30ba</b>	302,37	1		0,085 g	0,28
TiCl <sub>4</sub>	189,68	1	1M DCM	0,28 ml	0,28
DCM	84,93	Solv.		5 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.



Temps : 30 min

Formule brute: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire: 302,37 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (90/10)

Rendement après purification : 0,054 g, 63%

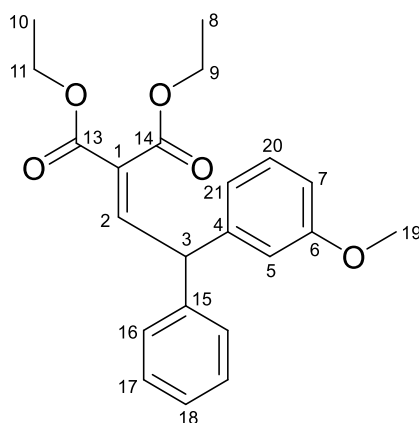
Aspect : Huile brune

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 – 7,22 (m, 5H, H<sup>aromatiques</sup>), 7,07 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 4,35 – 4,18 (m, 4H, H<sup>11</sup> et <sup>9</sup>), 3,01 (dd, *J* = 11,1 ; 9,2 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H<sup>10</sup> ou <sup>8</sup>), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H<sup>8</sup> ou <sup>10</sup>), 0,94 – 0,80 (m, 1H, H<sup>14</sup>), 0,67 – 0,56 (m, 2H, H<sup>16</sup> ou <sup>15</sup>), 0,41 – 0,22 (m, 2H, H<sup>15</sup> ou <sup>16</sup>).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,6 ; 164,0 ; 149,5 ; 141,1 ; 128,7 ; 127,7 ; 127,3 ; 127,0 ; 61,4 ; 61,3 ; 49,7 ; 15,2 ; 14,2 ; 14,1 ; 4,6 ; 4,2.

HRMS (APCI) calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>O<sub>4</sub> : 303,1591. Mesurée 303,1582.

### 5.6.2.3 2-(2-(3-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (31ga)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>30ga</b>	368,43	1		0,042 g	0,11
TiCl <sub>4</sub>	189,68	3	1M DCM	0,34 ml	0,34
DCM	84,93	Solv.		5 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.

Temps : 24h

Formule brute: C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (90/10)

Rendement après purification : 0,025 g, 60%

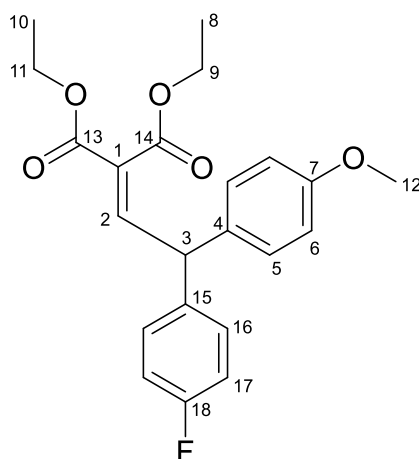
Aspect : Huile jaune

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 – 7,28 (m, 5H,  $\text{H}^{16-18}$ ), 7,36 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 6,84 – 6,70 (m, 4H,  $\text{H}^{5, 7, 20, 21}$ ), 5,12 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{H}^{9 \text{ ou } 11}$ ), 4,24 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{H}^{11 \text{ ou } 9}$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{H}^{19}$ ), 1,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{10 \text{ ou } 8}$ ), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{10 \text{ ou } 8}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,2 ; 163,9 ; 159,9 ; 148,3 ; 142,7 ; 141,0 ; 129,7 ; 128,8 ; 128,4 ; 128,2 ; 127,1 ; 120,7 ; 114,5 ; 112,2 ; 61,5 ; 61,5 ; 55,2 ; 50,1 ; 14,2 ; 14,1.

HRMS (APCI) calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5$  369.1697. Mesurée 369.1696.

#### 5.6.2.4 2-(2-(4-Fluorophényl)-2-(4-méthoxyphényl)éthylidène)malonate de diéthyle (31hb)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>30hb</b>	386,42	1		0,123 g	0,32
$\text{TiCl}_4$	189,68	1	1M DCM	0,32 ml	0,32
DCM	84,93	Solv.		5 ml	

*La densité n'est pas connue pour chacun des composés.*

Temps : 24h

Formule brute:  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FO}_5$

Masse molaire: 386,42 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (90/10)

Rendement après purification : 0,041 g, 34%

Aspect : Huile jaune

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,28 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 7,20 – 6,82 (m, 8H,  $\text{H}^{\text{aromatiques}}$ ), 5,07 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 4,30 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{H}^{11 \text{ ou } 9}$ ), 4,24 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H,  $\text{H}^9 \text{ ou } 11$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{H}^{12}$ ), 1,31 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{10 \text{ ou } 8}$ ), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^8 \text{ ou } 10$ ).

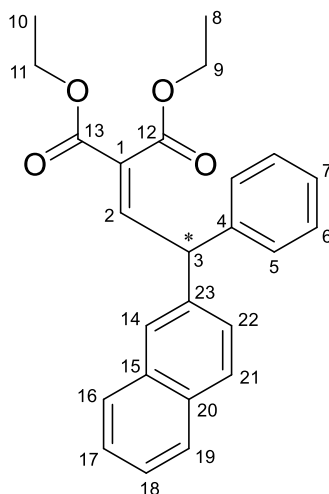
$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,4 ; 164,0 ; 158,8 ; 148,4 ; 137,3 (d,  $J = 2,6$  Hz) ; 133,1 ; 130,0 (d,  $J = 8,1$  Hz) ; 129,5 ; 128,1 ; 115,7 (d,  $J = 21,5$  Hz) ; 114,4 ; 61,7 ; 61,6 ; 55,4 ; 48,7 ; 14,3 ; 14,3.

**HRMS (APCI)** Calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{FO}_5$  : 387,1608. Mesurée 387,1613.

### 5.6.3 Synthèse énantiosélective

Les oléfines homologuées présentées ci-dessous sont uniquement celles qui n'ont pas été synthétisées au préalable (sous forme racémique) par l'auteur de ce mémoire. Les données RMN des oléfines homologuées optiquement actives sont en adéquation avec la caractérisation réalisée sur les mélanges racémiques. La molécule 22hb\* a été rajoutée afin de présenter les analyses HPLC-chirale correspondantes.

#### 5.6.3.1 2-(2-(Naphthalèn-2-yl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (31aa\*)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>30aa*</b>	388,46	1		0,059 g	0,15
$\text{TiCl}_4$	189,68	3	1M DCM	0,45 ml	0,45
DCM	84,93	Solv.		3 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.

Temps : 24h

Formule brute:  $C_{25}H_{24}O_4$

Masse molaire: 388,46 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (95/5)

Rendement après purification : 0,031 g, 52%

Aspect : Huile brune

$^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,80 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H,  $H^{22}$ ), 7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H,  $H^{16}$  et  $H^{19}$ ), 7,66 (s, 1H,  $H^{14}$ ), 7,50 – 7,43 (m, 2H,  $H^{17}$  et  $H^{18}$ ), 7,47 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1H,  $H^2$ ), 7,37 – 7,21 (m, 6H,  $H^{5-7} + H^{21}$ ), 5,33 (d,  $J = 11$  Hz, 1H,  $H^3$ ), 4,28 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H,  $H^9$  et  $H^{11}$ ), 1,30 (t,  $J = 7,1$  Hz, 6H,  $H^{10}$  et  $H^8$ ).

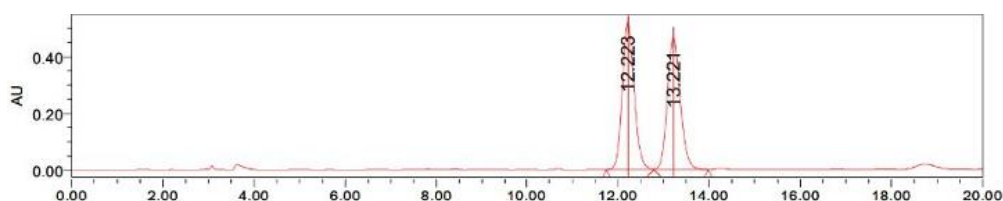
$^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  165,4 ; 163,9 ; 148,4 ; 141,3 ; 138,7 ; 133,6 ; 132,6 ; 129,4 ; 129,0 ; 128,7 ; 128,6 ; 128,5 ; 128,0 ; 127,8 ; 127,3 ; 127,1 ; 126,7 ; 126,4 ; 126,1 ; 61,7 ; 61,6 ; 50,4 ; 14,3.

HRMS (APCI) calculée pour  $C_{25}H_{25}O_4$  : 389,1675. Mesurée 389,1678.

Une méthode analytique HPLC-chirale a été développée pour le mélange racémique correspondant.

HPLC (IA, isopropanol/isohexane = 5/95, flow rate = 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm) tR = 12,2 min (majoritaire), 13,2 min (minoritaire).

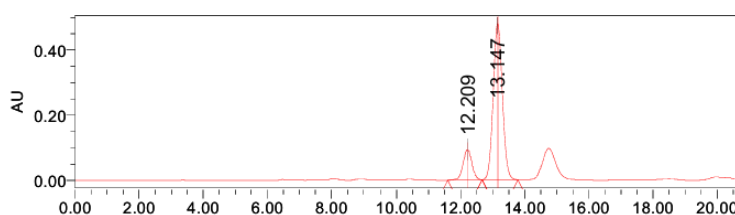
#### Chromatogramme observé



Name	RT	Area	% Area
1	12.223	9344887	50.29
2	13.221	9238736	49.71

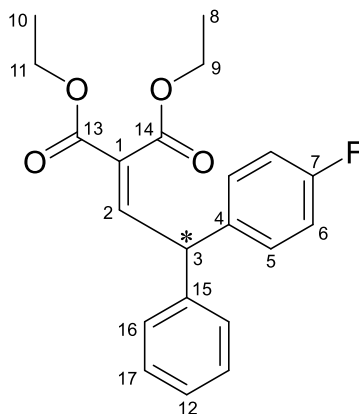
La méthode analytique a ensuite été appliquée pour déterminer le ee.

#### Chromatogramme observé



	Name	RT	Area	% Area
1		12.209	1766079	15.50
2		13.147	9625944	84.50

### 5.6.3.2 2-(2-(4-Fluorophényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle (**31fa\***)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	Cc	Quantité	n (mmol)
<b>30fa*</b>	356,39	1		0,078 g	0,22
TiCl <sub>4</sub>	189,68	3	1M DCM	0,65 ml	0,66
DCM	84,93	Solv.		5 ml	

La densité n'est pas connue pour chacun des composés.

Temps : 24h

Formule brute: C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>4</sub>

Masse molaire: 356,39 g/mol

Purification : pas nécessaire

Rendement : 0,062 g, 80%

Aspect : Huile brune

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37 – 6,95 (m, 9H, H<sup>aromatiques</sup>), 7,32 (d, J = 10,9 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 5,14 (d, J = 10,9 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H<sup>11 ou 9</sup>), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H<sup>9 ou 11</sup>), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>10 ou 8</sup>), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>8 ou 10</sup>).

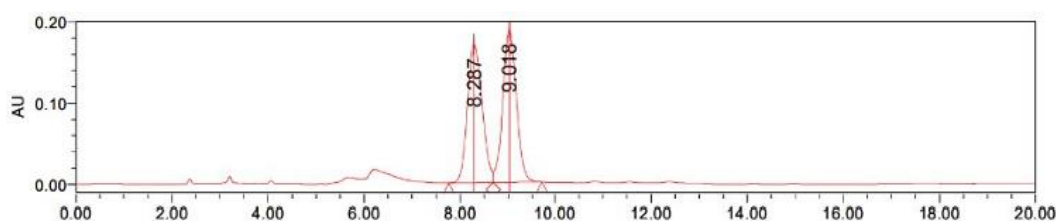
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,2 ; 163,9 ; 148,1 ; 141,0 ; 137,0 (d, J = 3,2 Hz) ; 129,9 (d, J = 8,0 Hz) ; 128,9 ; 128,3 ; 127,2 ; 115,6 (d, J = 21,4 Hz) ; 61,6 ; 61,5 ; 49,4 ; 14,1 ; 14,1.

**HRMS (APCI)** calculée pour  $C_{21}H_{22}FO_4$  : 357,1497. Mesurée 357,1497.

Une méthode analytique HPLC-chirale a été développée pour le mélange racémique correspondant.

HPLC (IB, isopropanol/isohexane = 0,5/99,5, flow rate = 1,0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm)  $t_R = 8,3$  min (minoritaire), 9,0 min (majoritaire).

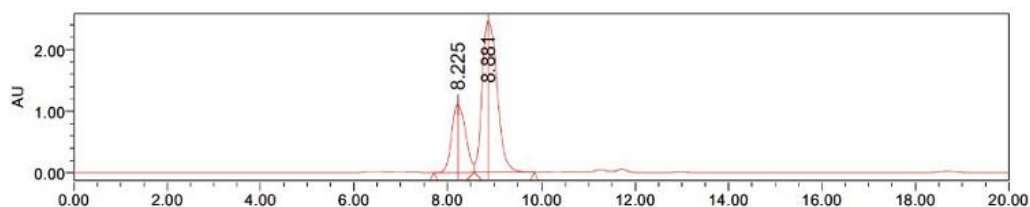
#### Chromatogramme observé



	Name	RT	Area	% Area
1		8.287	3632577	49.83
2		9.018	3656871	50.17

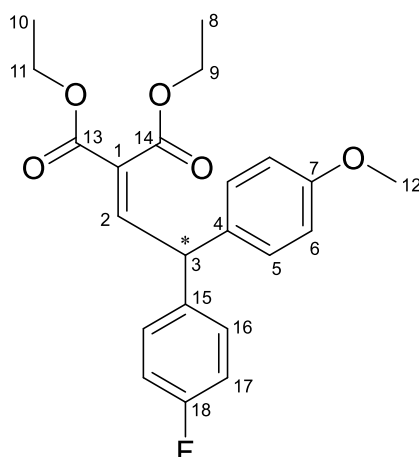
La méthode analytique a ensuite été appliquée pour déterminer le ee.

#### Chromatogramme observé



	Name	RT	Area	% Area
1		8.225	22966393	29.67
2		8.881	54437995	70.33

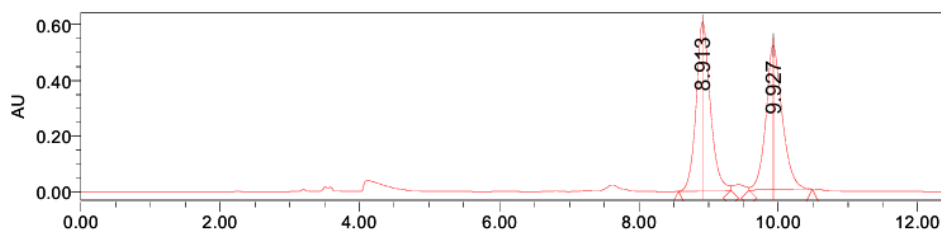
### 5.6.3.3 2-(2-(4-Fluorophényl)-2-(4-méthoxyphényl)éthylidène)malonate de diéthyle (31hb\*)



Une méthode analytique HPLC-chirale a été développée pour le mélange racémique correspondant.

HPLC (IB, isopropanol/isohexane = 1/99, flow rate = 1,0 mL/min, l = 254 nm) tR = 8,9 min (majoritaire), 9,9 min (minoritaire).

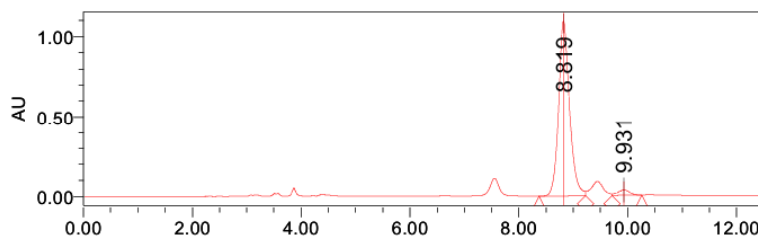
#### Chromatogramme observé



Name	RT	Area	% Area
1	8.913	8643751	50.37
2	9.927	8515198	49.63

La méthode analytique a ensuite été appliquée pour déterminer le ee.

#### Chromatogramme observé

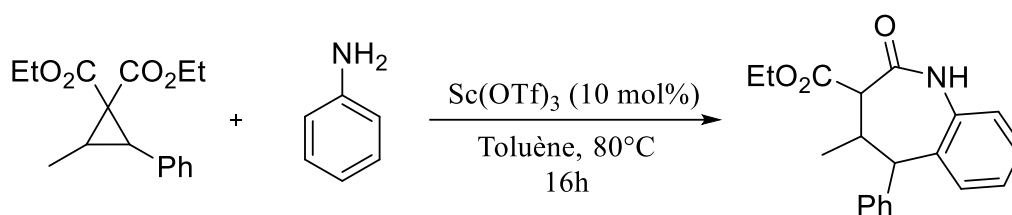


	Name	RT	Area	% Area
1		8.819	15257916	96.82
2		9.931	501895	3.18

## 5.7 Synthèse de benzazépines

*La diastéréosélectivité des produits obtenus n'a pas été investiguée.*

### 5.7.1 4-Méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépine-3-carboxylate d'éthyle (34ea)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Quantité	n (mmol)
<b>30ea</b>	276,33	1	/	0,150 g	0,54
Aniline	93,13	1	1,02	0,05 ml	0,54
Sc(OTf) <sub>3</sub>	492,16	0,1	/	0,027 g	0,05
Toluène	92,14	Solv.		15 ml	

À une solution de diéthyl 2-méthyl-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate dans 15 ml de toluène, est ajouté 1 éq. d'aniline et du triflate de scandium (III). Le mélange réactionnel est porté à 80°C sous agitation pendant 16h. La réaction est arrêtée par ajout d'eau et agitation pendant 5 min. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3x avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure puis séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir 0,011 g d'une huile orange.

Formule brute: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

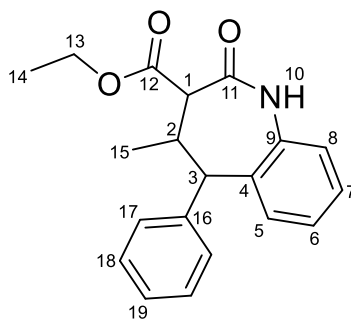
Masse molaire: 323,39 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (gradient : 95/5 puis 90/10 puis 80/20)

Rendement après purification : 0,011 g, 6%

Aspect : Huile orange



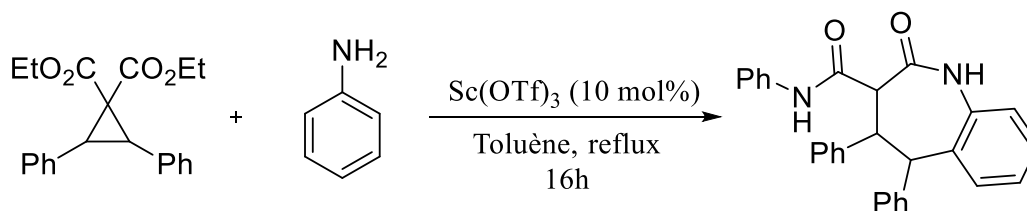


$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,68 – 6,96 (m, 9H,  $\text{H}^{\text{aromatiques}}$ ), 5,19 (d,  $J = 7,7$  Hz, 2H,  $\text{H}^3$ ), 4,39 – 4,21 (m, 2H,  $\text{H}^{13}$ ), 3,46 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H,  $\text{H}^1$ ), 3,39 (m, 1H,  $\text{H}^2$ ), 1,34 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{H}^{14}$ ), 0,76 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H,  $\text{H}^{15}$ ).

$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,7 ; 169,5 ; 138,4 ; 136,7 ; 129,1 ; 128,9 ; 128,4 ; 126,9 ; 125,2 ; 121,4 ; 66,6 ; 61,8 ; 55,3 ; 36,8 ; 15,0 ; 14,3. Deux signaux aromatiques n'ont pas pu être observés.

**HRMS (ESI)** calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  : 324,1600. Mesurée 324,1599.

### 5.7.2 2-Oxo-*N*,4,5-triphényl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-benzo[*b*]azépine-3-carboxamide (34da')



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Quantité	n (mmol)
<b>30da</b>	338,40	1	/	0,044 g	0,13
Aniline	93,13	1	1,02	0,01 ml	0,13
$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	492,16	0,1	/	0,006 g	0,01
Toluène	92,14	Solv.		15 ml	

À une solution de diéthyl 2,3-diphénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate dans 15 ml de toluène, est ajouté 1 éq. d'aniline et du triflate de scandium (III). Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation pendant 16h. La réaction est arrêtée par ajout d'eau et agitation pendant 5 min. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3x avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure puis séchées avec  $\text{MgSO}_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir 0,023 g d'une huile orange.

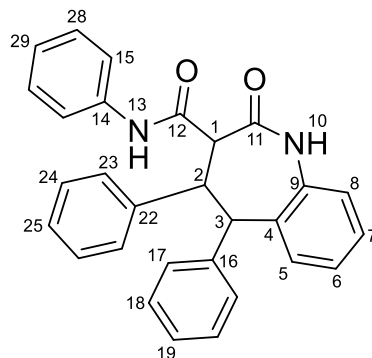
Formule brute:  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

Masse molaire: 432,52 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (gradient : 95/5 puis 90/10 puis 80/20)

Rendement après purification : 0,023 g, 48%

Aspect : Huile orange



$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,58 (s, 1H,  $\text{H}^{10}$  ou  $\text{H}^{13}$ ), 7,60 – 7,01 (m, 19H,  $\text{H}^{\text{aromatiques}}$ ), 5,17 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 4,01 (dd,  $J = 9,8, 7,6$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3,96 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H,  $\text{H}^1$ ). Un des deux signaux amide ( $\text{H}^{10}$  ou  $\text{H}^{13}$ ) n'est pas observé.

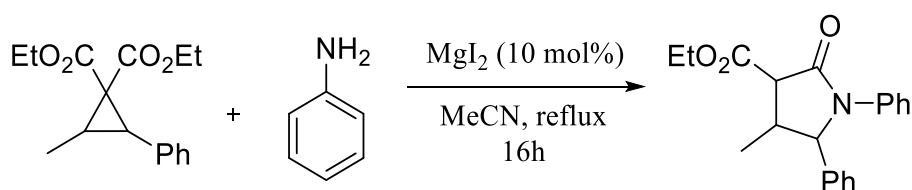
$^{13}\text{C NMR}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,2 ; 164,6 ; 140,1 ; 138,4 ; 137,8 ; 136,9 ; 129,1 ; 129,0 ; 128,9 ; 128,9 ; 128,2 ; 128,0 ; 127,7 ; 126,9 ; 126,4 ; 124,4 ; 123,9 ; 119,9 ; 70,0 ; 55,1 ; 50,2. Deux signaux aromatiques n'ont pas pu être observés.

**HRMS (ESI)** calculée pour  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$  : 433,1916. Mesurée 433,1915.

## 5.8 Synthèse d'une pyrrolidone

*La diastéréosélectivité du produit obtenu n'a pas été investiguée.*

### 5.8.1 4-Méthyl-2-oxo-1,5-diphénylpyrrolidine-3-carboxylate d'éthyle (35)



Composé	MM (g/mol)	Éq.	d	Quantité	n (mmol)
<b>30ea</b>	276,33	1	/	0,150 g	0,54
Aniline	93,13	1	1,02	0,05 ml	0,54
$\text{MgI}_2$	278,11	0,1	/	0,015 g	0,05
Acétonitrile	41,05	Solv.		15 ml	

À une solution de diéthyl 2-méthyl-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate dans 15 ml d'acétonitrile, est ajouté 1 éq. d'aniline et de l'iodure de magnésium (II). Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation pendant 16h. La réaction est arrêtée par ajout d'eau et agitation pendant 5 min. Les deux phases obtenues sont séparées et la phase aqueuse est extraite 3x avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec de la saumure puis séchées avec MgSO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite pour obtenir 0,048 g d'une huile orange.

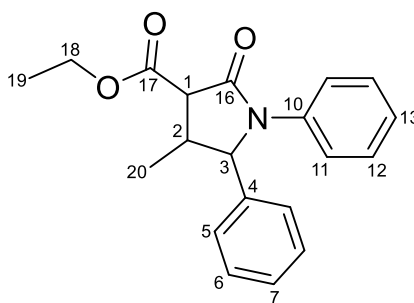
Formule brute: C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

Masse molaire: 323,39 g/mol

Purification : chromatographie sur gel de silice, *n*-hexane/AcOEt (gradient : 95/5 puis 90/10 puis 80/20)

Rendement après purification : 0,048 g, 27%

Aspect : Huile orange



<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 – 7,07 (m, 10H, H<sub>aromatiques</sub>), 5,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 4,30 (m, 2H, H<sup>18</sup>), 3,46 (d, J = 11,8 Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 3,29 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H<sup>19</sup>), 0,76 (d, J = 6,9 Hz, 3H, H<sup>20</sup>).

<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169,7 ; 169,5 ; 138,4 ; 136,7 ; 129,1 ; 128,9 ; 128,4 ; 126,9 ; 125,2 ; 121,4 ; 66,6 ; 61,8 ; 55,3 ; 36,8 ; 15,0 ; 14,3.

HRMS (ESI) calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> : 324,1600. Mesurée 324,1599.

## 6 Bibliographie

1. a) *Experiments, Models, Paper Tools: Cultures of Organic Chemistry in the Nineteenth Century*, ed. U. Klein, Stanford University Press, Redwood, 2003, 305 pp. b) Chemistry Comes of Age: The 19th Century, in *Chemistry at Oxford: A History from 1600 to 2005*, ed. R. J. P. Williams, RSC Publishing, London, 2008, 318 pp. c) U. Klein, Not a Pure Science: Chemistry in the 18th and 19th Centuries, *Sciences* **2004**, *306*, 981-982.
2. A. von Baeyer, Über die Reduction aromatischer Verbindungen mit Zinkstaub, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1615-1628.
3. a) A. Freund, Über Trimethylen, *J. Prakt. Chem.* **1881**, *26*, 367-377. b) A. Freund, Über Trimethylen, *Monatsh. Chem.* **1882**, *3*, 625-635.
4. Strained Hydrocarbons: Structure, Stability, and Reactivity, in *Reactive Intermediate Chemistry*, ed. R. A. Moss, M. S. Platz, M. Jones Jnr, Wiley, New York, 2003, 1080 pp.
5. a) A. de Meijere, Bonding Properties of Cyclopropane and Their Chemical Consequences, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 809-826. b) M. Hanack, H.-J. Schneider, Neighboring-Group Effects and Rearrangements in Reactions of Cyclopropylmethyl, Cyclobutyl, and Homoallyl Systems, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1967**, *6*, 666-677.
6. a) T. P. Lebold, M. A. Kerr, Intramolecular annulations of donor-acceptor cyclopropanes, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1797-1812. b) H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr, Carbocycles from donor-acceptor cyclopropanes, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 655-671. c) J. Caillé, R. Robiette, Cycloaddition of cyclopropanes for the elaboration of medium-sized carbocycles, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 5702-5724.
7. a) E. Wenkert, M. E. Alonso, B. L. Buckwalter, K. J. A. Chou, Method of Synthesis of  $\beta$ -Methylfurans and  $\alpha$ -Methylene and  $\beta$ -Methylene  $\gamma$ -Lactones. Two Menthofuran Synthesis, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4778-4782. b) E. Piers, H.-U. Reissig, Synthesis of *cis*-2-Vinylcyclopropyl Ketones; a New Synthesis of 4-Cycloheptenones, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 791-792. c) H.-U. Reissig, E. Hirsch, Donor-Acceptor Substituted Cyclopropanes: Synthesis and Ring Opening to 1,4-Dicarbonyl Compounds, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 813-814.
8. A. Kreft, A. Lücht, J. Grunenberg, P. G. Jones, D. B. Wertz, Kinetic Studies of Donor-Acceptor Cyclopropanes: The Influence of Structural and Electronic Properties on the Reactivity, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1955-1959.
9. a) T. Kaicharla, T. Roy, M. Thangaraj, R. G. Gonnade, A. T. Biju, Lewis Acid Catalyzed Selective Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes with 2-Naphthols, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10061-10064. b) E. Richmond, V. D. Vuković, J. Moran, Nucleophilic Ring Opening of Donor-Acceptor Cyclopropanes Catalyzed by a Brønsted Acid in Hexafluoroisopropanol, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 574-577.
10. S. Das, C. G. Daniliuc, A. Studer, Stereospecific 1,3-Aminobromination of Donor-Acceptor Cyclopropanes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11554-11558.
11. a) J. Kaschel, T. F. Schneider, P. Schirmer, C. Maaß, D. Stalke, D. B. Wertz, Rearrangements of Furan-, Thiophene- and N-Boc-Pyrrole-Derived Donor-Acceptor Cyclopropanes: Scope and Limitations, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4539-4551. b) A. Ortega, R. Manzano, U. Uria, L. Carrillo, E. Reyes, T. Tejero, P. Merino, J. L. Vicario, Catalytic Enantioselective Cloke-Wilson Rearrangement, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8225-8229.

12. a) G. Garay, J. Hurtado, M. Pedrón, L. García, E. Reyes, E. Sánchez-Díez, T. Tejero, L. Carrillo, R. Merino, J. L. Vicario, Organocatalytic Enantioselective Vinylcyclopropane-Cyclopentene(VCP-CP) Rearrangement, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202302416. b) O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, A. N. Shumsky, V. D. Krasnobrov, I. I. Levina, I. V. Trushkov, Lewis Acid Triggered Vinylcyclopropane–Cyclopentene Rearrangement, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 543-560.

13. (4+3) cycloaddition - Wikipedia

14. a) O. A. Ivanova, E. M. Budynina, Y. K. Grishin, I. V. Trushkov, P. V. Verteletskii, Donor–Acceptor Cyclopropanes as Three-Carbon Components in a [4+3] Cycloaddition Reaction with 1,3-Diphenylisobenzofuran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1107-1110. b) A. O. Chagarovskiy, O. A. Ivanova, E. M. Budynina, E. L. Kolychev, M. S. Nechaev, I. V. Trushkov, M. Ya. Mel'nikov, Reaction of donor-acceptor cyclopropanes with 1,3-diphenylisobenzofuran. Lewis acid effect on the reaction pathway, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2013**, *62*, 2407-2423.

15. M. Hermata, S. Elahamad, C. L. Barnes, Intramolecular 4+3 cycloadditions. Model studies toward the synthesis of ingenanes, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1397-1400.

16. a) M. Bao, M. P. Doyle, Asymmetric [3+n]-Cycloaddition Reactions of Donor-Acceptor Cyclopropanes, *ChemCatChem*, **2023**, *15*, e202301090. b) S. Nicolai, J. Wasser, (4+3) Annulation of Donor-Acceptor Cyclopropanes and Azadienes: Highly Stereoselective Synthesis of Azepanones, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202209006.

17. R. Shintani, M. Murakami, T. Tsuji, H. Tanno, T. Hiyashi, Palladium-Catalyzed Decarboxylative [4+3] Cyclization of  $\gamma$ -Methylidene- $\delta$ -valerolactones with 1,1-Dicyanocyclopropanes, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5642-5645.

18. a) A. U. Augustin, D. B. Wertz, Exploiting Heavier Organochalcogen Compounds in Donor– Acceptor Cyclopropane Chemistry, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1528-1541. b) A. U. Augustin, J. L. Merz, P. G. Jones, G. Mlostoń, D. B. Wertz, (4 + 3)-Cycloaddition of Donor–Acceptor Cyclopropanes with Thiochalcones: A Diastereoselective Access to Tetrahydrothiepinines, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9405-9409.

19. E. M. Budynina, O. A. Ivanova, A. O. Chagarovskiy, Y. K. Grishin, I. V. Trushkov, M. Ya. Melnikov, Formal [3 + 2]-Cycloaddition of Donor–Acceptor Cyclopropanes to 1,3-Dienes: Cyclopentane Assembly, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 12212-12223.

20. W. D. Mackay, M. Fistikci, R. M. Carris, J. S. Johnson, Lewis Acid Catalyzed (3 + 2)-Annulations of Donor–Acceptor Cyclopropanes and Ynamides, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1626-1629.

21. Z. Wang, J. Ren, Z. Wang, Lewis Acids Promoted Formal Intramolecular [3+2] Parallel and Cross-Cycloadditions of Cyclopropane 1,1-Diesters with Allenes, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5682-5685.

22. K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, Ynamides: A Modern Functional Group for the New Millennium, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064-5106.

23. O. Lifchits, A. B. Charette, A Mild Procedure for the Lewis Acid-Catalyzed Ring-Opening of Activated Cyclopropanes with Amine Nucleophiles, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809-2812.

24. M. Thangamani, K. Srinivasan, Scandium(III) Triflate-Catalyzed Reaction of Aroyl-Substituted Donor–Acceptor Cyclopropanes with 1-Naphthylamines: Access to Dibenzo[c,h]acridines, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 1172-1177.

25. a) O. Rousseau, T. Delaunay, G. Dequirez, T. Trieu-Van, K. Robeyns, R. Robiette, Formal Asymmetric (4+1) Annulation Reaction between Sulfur Ylides and 1,3-Dienes, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12899-12902.

b) S. Clergue, O. Rousseau, T. Delaunay, G. Dequierez, T. Trieu-Van, S. El Aakchioui, G. Barozzino-Consiglio, R. Robiette, Asymmetric Sulfur-Ylide-Mediated Formal [4+1]-Annulation Reaction: Scope and Mechanism, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11417-11425.

26. M. Richald, *Divergent and selective rearrangements of vinylcyclopropanes into 1,4-dienes and cyclopentenes* **2019**, thèse UCLouvain.

27. a) M. Richald, A. Delbrassinne, R. Robiette, Unexpected Vinylcyclopropane Rearrangement: New Strategies toward Skipped Dienes Using Sulfonium Ylides, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3779-3782. b) A. Delbrassinne, M. Richald, J. Janssens, R. Robiette, Divergent Rearrangements of Vinylcyclopropane into Skipped Diene and Cyclopentene: Mechanism, Scope, and Limitations, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2862-2868.

28. A. Delbrassinne, *Development of new synthetic strategies exploiting an unexpected rearrangement of vinylcyclopropanes* **2023**, thèse UCLouvain.

29. J. Janssens, *Étude et application de nouveaux réarrangements de cyclopropanes donneurs-accepteurs* **2020**, mémoire UCLouvain.

30. M. De Roose, *Exploration et valorisation d'homologation d'oléfines activées* **2022**, mémoire UCLouvain.

31. J. Janssens, M. De Roose, A. Jacquemin, T. Vanhosmael, A. Delbrassinne, L. Collard, R. Robiette, One-Carbon Homologation of Knoevenagel Adducts: Enantioselective Access to Benzhydryl Derivatives, *J. Org. Chem.* **2024**, *89*, 7270-7274.

32. O. Illa, M. Namutebi, C. Saha, M. Ostovar, C. Chun Chen, M. F. Haddow, S. Nocquet-Thibault, M. Lusi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, 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*, 11951-11966.

33. A. Abramov, B. Maiti, O. Reiser, D. Díaz Díaz, An air-tolerant polymer gel-immobilized iridium photocatalyst with pumping recyclability properties, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 7762-7765.

34. [4-Fluorobenzyl alcohol | 459-56-3 \(chemicalbook.com\)](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_US_CB0459563.htm)



UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN  
Faculté des sciences

Place des sciences, 2 bte L6.06.01, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgique | [www.uclouvain.be/sc](http://www.uclouvain.be/sc)