

Faculté des sciences

Étude et application de nouveaux réarrangements de cyclopropanes donneurs-accepteurs

Auteur : Julien Janssens

Promoteur : Prof. Raphaël Robiette

Lecteurs : Dr. Gabriella Barozzino Consiglio

Prof. Olivier Riant

Prof. Michael Singleton

Année académique 2019-2020

Master en sciences chimiques, finalité approfondie

Remerciements

Mes remerciements s'adressent tout d'abord au Professeur Raphaël Robiette pour m'avoir accepté dans son équipe et m'avoir accompagné durant la réalisation et la rédaction de ce travail

Je remercie le Professeur Olivier Riant, le Professeur Michael Singleton et le Docteur Gabriella Barozzino Consiglio d'avoir accepté d'accorder de leur temps à la lecture de ce mémoire.

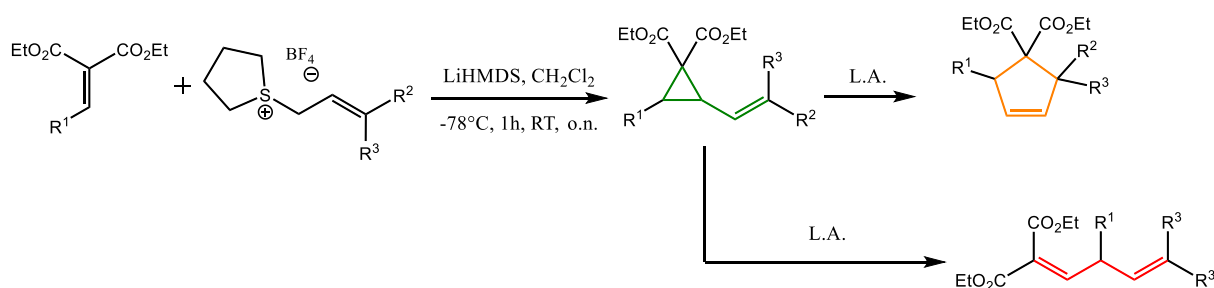
Je voudrais également remercier mes collègues du groupe du Professeur Robiette pour cette collaboration d'un an. En particulier, mes remerciements s'adressent à Arnaud Delbrassinne, sans qui ce mémoire n'aurait pas été aussi fourni, et au Docteur Julien Caillé, pour ses conseils et sa bonne humeur.

Je remercie Raoul Rozenberg d'avoir effectué les spectrométries de masses comprises dans ce travail.

Résumé

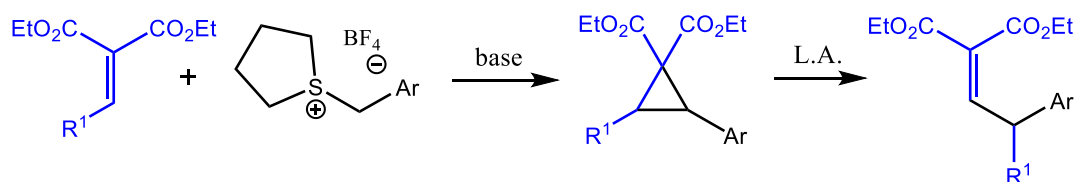
Les cyclopropanes donneurs-accepteurs sont impliqués dans de nombreuses stratégies synthétiques en chimie organique. Le réarrangement de vinylcyclopropanes en cyclopentène en particulier a attiré l'attention des chercheurs, les cycles carbonés à 5 membres étant présents dans de nombreux composés biologiquement actifs. Ce type de réarrangement est réalisable dans des conditions relativement douces en présence de métaux de transitions ou d'acide de Lewis.

Le groupe du Professeur Robiette travaille depuis quelques années au développement d'un réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène déclenché par les acides de Lewis. La cyclopropanation s'effectue au départ d'oléfines activées et d'ylures de sulfonium allyliques, ou à partir de diènes-1,3 activés et d'ylures de sulfonium benzyliques. De manière intéressante, un nouveau réarrangement de ces vinylcyclopropanes conduisant à des diènes-1,4 a pu être observé. La synthèse de ce motif non conjugué, présent dans certains composés naturels, représente actuellement un challenge. Le réarrangement de vinylcyclopropane en diène-1,4 par la migration d'aryles électroenrichis a été menée avec succès. Le travail de ce mémoire consiste à étendre cette le champ d'application de cette méthode aux migrations de groupes alkyles.



Nos premiers efforts ont visé à optimiser les conditions de réaction pour favoriser la formation du diène-1,4 par rapport au cyclopentène. La migration de différents groupements alkyles a ensuite été explorée. Les diènes-1,4 issus de la migration-1,2 du *tert*-butyle et du cyclopropyle ont été obtenus. La formation de produit secondaire chloré et la migration d'hydrogène constitue les limitations majeures de la méthode.

Un second type de réarrangement au départ de cyclopropanes donneurs-accepteurs a été étudié au cours de ce mémoire. La cyclopropanation d'une oléfine activée au moyen d'un ylure de sulfonium benzylique, suivant d'un réarrangement déclenché par le chlorure de titane permet d'effectuer l'homologation formelle de l'oléfine.



Après l'optimisation de la réaction de référence ($\text{Ar} = \text{R}^1 = \text{Ph}$), le champ d'application a été étendu avec succès à l'obtention d'oléfines homologuées porteuses de groupements aryles donneurs et alkyles. Une étude mécanistique de deutériation a également été effectuée.

Table des matières

1	Introduction.....	1
1.1	Généralités sur les cyclopropanes.....	1
1.2	Les cyclopropanes donneurs-accepteurs	1
1.3	Réactivité des cyclopropanes D-A	2
1.3.1	Addition de nucléophiles.....	2
1.3.1.1	Nucléophiles carbonés.....	3
1.3.1.2	Nucléophiles hétéroatomiques	5
1.3.2	Addition d'électrophiles	7
1.3.3	Cycloaddition (3+2)	8
1.3.3.1	Cycloaddition de carbonyle	8
1.3.3.2	Cycloaddition d'imine, d'oxime et de nitrile.....	10
1.3.3.3	Cycloaddition d'alcène.....	12
1.3.4	Cycloaddition (5+2)	13
1.3.5	Réarrangement de vinylcyclopropanes.....	15
1.3.5.1	Catalyseur au palladium.....	16
1.3.5.2	Catalyseurs au rhodium et au nickel.....	18
1.3.5.3	Utilisation des acides de Lewis	20
1.4	Les diènes-1,4	21
1.4.1	Généralités	21
1.4.2	Voies de synthèse des diènes-1,4	22
1.4.2.1	Couplage croisé entre un alcène organométallique et une électrophile allylique.....	22
1.4.2.2	Hydrovinylation-1,4 de diènes 1,3.....	23
1.4.2.3	Hydroallylation d'alcynes.....	23
1.4.2.4	Oléfination	24
2	Résultats préliminaires de notre groupe de recherche	26
3	Objectifs et stratégies	32
3.1	Migration de groupes alkyles	32
3.2	Homologations d'oléfines activées	32
4	Résultats et discussions.....	34
4.1	Synthèse des réactifs.....	34
4.1.1	Sels de sulfonium	34
4.1.1.1	Sels de sulfonium benziliques	34
4.1.1.2	Sels de sulfonium allyliques	34

4.1.2	Oléfines activées	36
4.1.3	Synthèse de VCP.....	38
4.2	Réarrangements en diènes-1,4	39
4.2.1	Migration de groupements alkyles	39
4.2.2	Stratégie favorisant la migration.....	42
4.2.3	Champ d'application de la méthode.....	45
4.3	Homologation des oléfines activées.....	46
4.3.1	Système de référence	46
4.3.2	Champ d'application de l'homologation.....	48
5	Conclusions et perspectives	52
6	Parties expérimentales.....	55
6.1	Techniques.....	55
6.2	Appareillages	55
6.3	Réductions d'alcools.....	56
6.3.1	(<i>E</i>)-4-Méthylpent-2-ène-1-ol – 1a	56
6.3.2	3-Méthylbut-2-ène-1-ol – 1b	57
6.3.3	3,3-Diphénylprop-2-ène-1-ol – 1c	58
6.4	Formations de sels de sulfonium allyliques.....	59
6.4.1	Procédure générale	59
6.4.2	Tétrafluoroborate de (<i>E</i>)-1-(4-méthylpent-2-èn-1-yl)tétrahydro-1 <i>H</i> -thiophèn-1-ium – 2a	60
6.4.3	Tétrafluoroborate de 1-(3-méthylbut-2-èn-1-yl)tétrahydro-1 <i>H</i> -thiophèn-1-ium – 2b	61
6.4.4	Tétrafluoroborate de 1-(3-méthylbut-2-èn-1-yl)tétrahydro-1 <i>H</i> -thiophèn-1-ium – 2c	61
6.4.5	Tétrafluoroborate de 1-cinnamyltétrahydro-1 <i>H</i> -thiophèn-1-ium - 2d	62
6.5	Formations d'oléfines activées.....	63
6.5.1	2-(2,2-diméthylpropylidène)malonate de diéthyle – 4b	63
6.5.2	2-(Cyclopropylméthylène)malonate de diéthyle – 4c	64
6.5.3	2-(Phénylméthylène- <i>d</i>)malonate de diéthyle – 4d	65
6.6	Formations de vinylcyclopropanes.....	66
6.6.1	Procédure générale	66
6.6.2	(<i>E</i>)-2-Tertbutyl-3-(4-(méthoxycarbonyl)styril)-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5be	67
6.6.3	(<i>E</i>)-2-Tertbutyl-3-styrylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5bd	68
6.6.4	(<i>E</i>)-3-Styryl-[1,1'-bi(cyclopropane)]-2,2-dicarboxylate de diéthyle – 5cd	69

6.6.5	(<i>E</i>)-2-Isopropyl-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5aa	70
6.6.6	(<i>E</i>)-2-Méthyle-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5fa	71
6.6.7	(<i>E</i>)-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)-[1,1'-bi(cyclopropane)]-2,2-dicarboxylate de diéthyle – 5ca	72
6.6.8	(<i>E</i>)-2-Tertbutyle-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5ba	73
6.6.9	(<i>E</i>)-2-Isopropyl-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5ab	74
6.6.10	(<i>E</i>)-2-Isopropyl-3-(4-(méthoxycarbonyl)styryl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5ae	75
6.6.11	(<i>E</i>)-2-Isopropyl-3-styrylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5ad	76
6.7	Formations de cyclopentènes	77
6.7.1	2-Tert-butyle-5-phénylcyclopent-3-ène-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 6bd ..	77
6.7.2	2-Isopropyle-5-phénylcyclopent-3-ène-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 6ad ...	78
6.8	Formations de diènes-1,4	79
6.8.1	(<i>E</i>)-2-(2-Cyclopropyl-4-phénylbut-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – 7cd	79
6.8.2	(<i>E</i>)-2-(2-(Tert-butyl)-5-méthylhex-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – 7ba	81
6.8.3	(<i>E</i>)-2-(2-cyclopropyl-5-méthylhex-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – 7ba	82
6.8.4	(<i>E</i>)-2-(2-(Tert-butyl)-4-(4-(méthoxycarbonyl)phényl)but-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – 7be	83
6.8.5	(<i>E</i>)-2-(2-(Tert-butyl)-4-phénylbut-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – 7bd	84
6.9	Formations de diènes secondaires	86
6.9.1	Procédure générale	86
6.9.2	(<i>E</i>)-2-(2,7-Diméthyl-oct-5-èn-3-ylidène)malonate de diéthyle – 8aa	86
6.9.3	(<i>E</i>)-2-(6-Méthylhept-4-èn-2-ylidène)malonate de diéthyle – 8fa	87
6.10	Formations de cyclopropanes	88
6.10.1	Procédure générale	88
6.10.2	2,3-Diphénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10ea	89
6.10.3	2,3-di(4-méthoxyphényl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10gb	90
6.10.4	2-(4-Méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10eb	91
6.10.5	2-(4-Méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate-3- <i>d</i> de diéthyle – 10db	92
6.10.6	2-Cyclopropyl-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10ca	93
6.10.7	2-(Tert-butyl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10ba	94

6.11	Homologations de cyclopropanes	95
6.11.1	Procédure générale	95
6.11.2	2-(2,2-Diphényléthylidène)malonate de diéthyle – 11ea	95
6.11.3	2-(2,2-Bis(4-méthoxyphényl)éthylidène)malonate de diéthyle - 11gb	96
6.11.4	2-(2-(4-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle – 11eb	97
6.11.5	2-(2-(4-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène-1- <i>d</i>)malonate de diéthyle – 11db	98
6.11.6	2-(2-Cyclopropyl-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle – 11ca	99
6.11.7	2-(2-Cyclopropyl-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle – 11ba	101
7	Bibliographie	103

Liste d'abréviations

^1H NMR : résonance magnétique du proton

^{13}C NMR : résonance magnétique du carbone

Å : angström

Ac : acétyle

APCI : ionisation chimique à pression atmosphérique

APTS : acide *para*-toluènesulfonique

BINAP : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle

Bn : groupe protecteur benzyle

Bs : singulet large (spectral)

Cbz : groupe protecteur carboxybenzyle

CDCl_3 : chloroforme deutéré

Cod : cycloocta-1,5-diène

CuTC : thiophène-2-carboxylate de cuivre(I)

δ : déplacement chimique

d : doublet (spectral)

D-A : donneur-accepteur

Dbp : dibenzilidèneacétone

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DMT : téréphtalate de diméthyle

Dppe : 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane

d.r. : rapport diastéréoisomérique

EDG : groupe électro-donneur

e.e. : excès énantiomérique

éq : équivalent

ESI : ionisation par électronébulisation

Et : éthyle

EWG : groupe électro-capteur

$h\nu$: photon

HRMS : spectroscopie de masse à haute résolution

L.A. : acide de Lewis

LG : groupe partant

LiHMDS : hexaméthylidisalazane de lithium

M : mole par litre

m : multiplet (spectral)

MS : tamis moléculaire

o.n. : réaction ayant lieu durant la nuit

p : position para

PG : groupe protecteur

Pin : pinacolato

pyBOX: pyridine-2,6-bis(oxazolidines)

q : quadruplet (spectral)

quant. : rendement quantitatif

t : triplet (spectral)

T.A. : condition de température ambiante

TBAT : difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium

TBDMS : groupe *tert*-butyldiméthylsilyle

Tf : triflate

THT : tétrahydrothiophène

THF : tétrahydrofurane

TiPS : groupe tri*iso*-propylsilyle

TMS : groupe triméthylsilyle

s : singulet (spectral)

VCP : vinylcyclopropane

1 Introduction

1.1 Généralités sur les cyclopropanes

Le cyclopropane est le plus petit et le plus tendu des cycloalcanes. La formation de ce cycle nécessite que trois groupes méthylènes s'associent, établissant ainsi des angles C-C-C de 60° . Cette valeur est très inférieure à celle de $109,5^\circ$, typique des orbitales hybridées sp^3 . Le cyclopropane est donc un cycle très tendu. L'origine de cette tension de cycle a été décrite par Coulson et Moffit dès 1947.^[1] Les orbitales sont décalées de 22° vers l'extérieur (liaison « banane »), chaque carbone devient donc le sommet d'un angle de 104° . En conséquence, le recouvrement des orbitales est moins efficace, et la molécule est déstabilisée (Figure 1).

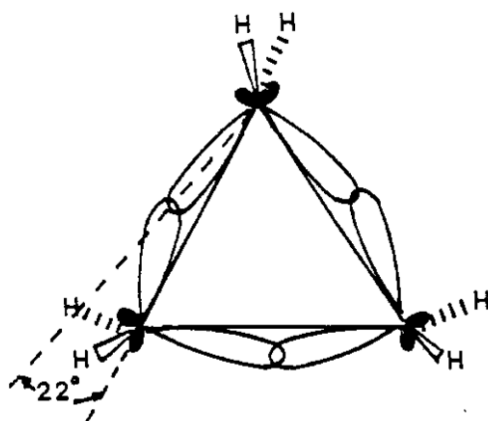


Figure 1

De plus, les liaisons carbone-carbone subissent une torsion dans le but de s'éloigner de la conformation où tous les hydrogènes sont éclipsés, créant ainsi une tension supplémentaire. L'ouverture de ce cycle s'accompagne d'une libération d'énergie de $27,5$ kcal/mol. Les cyclopropanes ont donc attiré l'attention des chimistes en tant qu'outils de synthèse, la rupture du cycle pouvant être considérée comme la force motrice d'un processus chimique.^[2]

1.2 Les cyclopropanes donneurs-accepteurs

Bien que la tension de cycle élevée favorise l'ouverture du cyclopropane, celle-ci nécessite néanmoins en général des conditions de réaction dures impliquant de très hautes températures ($>300-400^\circ\text{C}$).^[3] Des efforts visant à faciliter l'ouverture des cyclopropanes ont cependant montré que leur réactivité est fortement influencée par la nature de leurs substituants. Ces études ont conduit au concept de cyclopropane donneur-accepteur (D-A).^[4] En effet, lorsque le cyclopropane est substitué à la fois par un groupement donneur et un groupement accepteur, sur deux carbones vicinaux, l'intermédiaire zwitterionique **1** (Schéma 1) issu de la rupture hétérolytique de la liaison C-C entre ces deux substituants se voit stabilisé; la charge négative est stabilisée par le substituant électro-accepteur (EWG), généralement un carbonyle ou un cyanure, et la charge positive est stabilisée par un groupement électrodonneur (EDG), comme un aryle ou un vinyle (dans ce dernier cas, on parlera de vinylcyclopropane, VCP). Suite à cet effet push-pull, la forme ouverte étant stabilisée, la barrière d'activation à sa formation est diminuée. Depuis la première mention de

cyclopropane donneur-accepteur par Reissig en 1980,^[5] ces intermédiaires ont pris une place importante dans l'arsenal des techniques de synthèse en chimie organique. Ils permettent d'effectuer des réactions dans des conditions douces, plus facilement compatibles avec des molécules complexes multi-fonctionnelles. Leur réactivité comprend les additions de nucléophiles et d'électrophiles, les cycloadditions (3+2), mais également les cycloadditions (5+2) ainsi que les réarrangements en cyclopentènes dans le cas des vinylcyclopropanes (EDG = CH₂=CH₂-R) (Schéma 1).

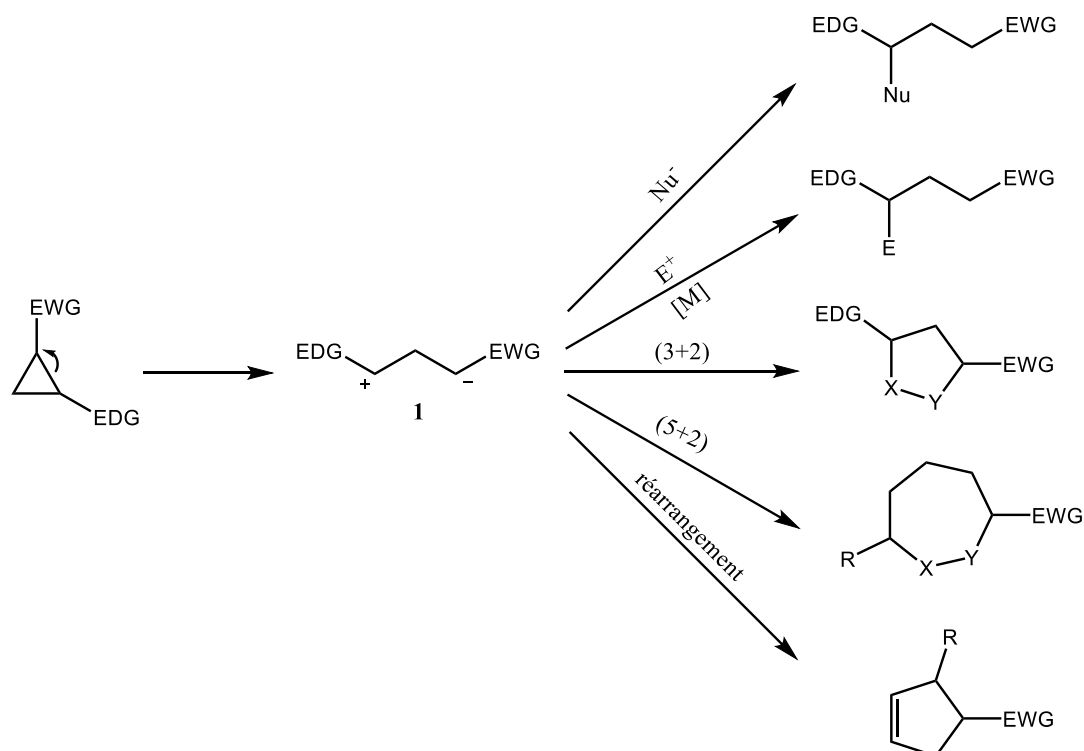


Schéma 1

1.3 Réactivité des cyclopropanes D-A

1.3.1 Addition de nucléophiles

Une des transformations les plus évidentes d'un cyclopropane est le passage à une chaîne carbonée ouverte, fournissant ainsi un dérivé 1,3-bifonctionnel. L'ouverture du cycle est souvent assistée par un acide de Lewis, menant au zwitterion **1**. La charge positive est alors la cible de l'attaque nucléophile d'un hétéroatome ou d'un arène riche en électrons. La charge négative est quant à elle généralement neutralisée par la capture d'un proton.

1.3.1.1 Nucléophiles carbonés

Suite à leur recherche concernant l'alkylation d'indole en vue de synthétiser des alcaloïdes naturels, le groupe de Kerr a étendu leur méthode à l'ouverture de cyclopropanes, démontrant ainsi l'efficacité de l'indole en tant qu'arène nucléophile.^[6] Le composé **2** est issu d'une alkylation de Friedel-Crafts catalysée par le triflate d'ytterbium sous une pression de 13 000 bars (Schéma 2).

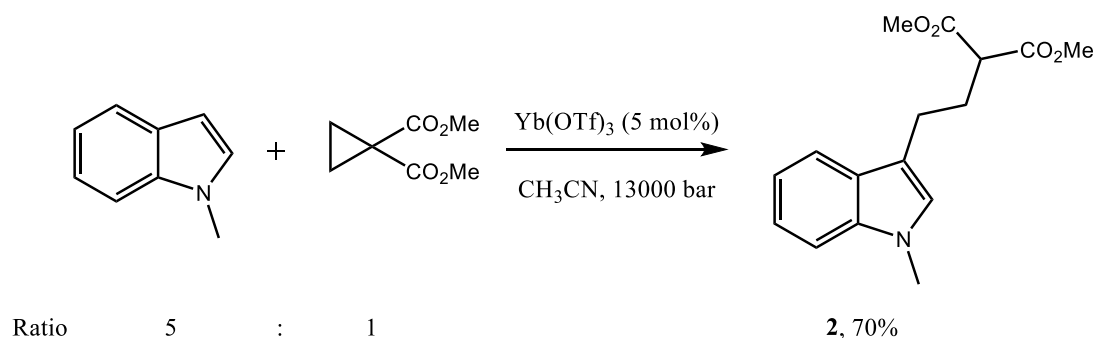


Schéma 2

Le même groupe a développé une version non catalysée en changeant la nature des groupes attracteurs. L'utilisation de cyclopropanes formés à partir d'hémimalonate **3**, portant donc un ester et un acide carboxylique géminés, permet une activation du composé basée sur un lien hydrogène (Figure 2) et non sur une complexation par un acide de Lewis.^[7] Une pression très élevée est toujours nécessaire pour atteindre des rendements supérieurs à 70%. L'absence d'acide de Lewis permet d'éviter la réaction secondaire de décarboxylation qui accompagne régulièrement les ouvertures catalysées.

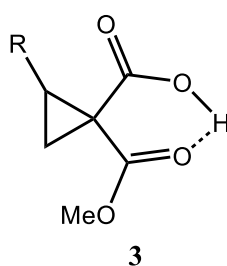


Figure 2

En remplaçant le triflate d'ytterbium par de l'iodure de magnésium, le groupe de Johnson a pu s'affranchir des conditions hyperbares (Schéma 3).^[8] L'introduction d'un ligand pyBOX a également permis de contrôler la stéréochimie du centre asymétrique formé. Les cyclopropanes D-A sont utilisés sous forme racémique, la chélation du ligand sur l'acide de Lewis permet l'enrichissement optique du produit formé par résolution cinétique dynamique.

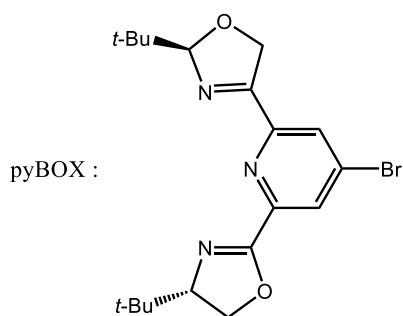
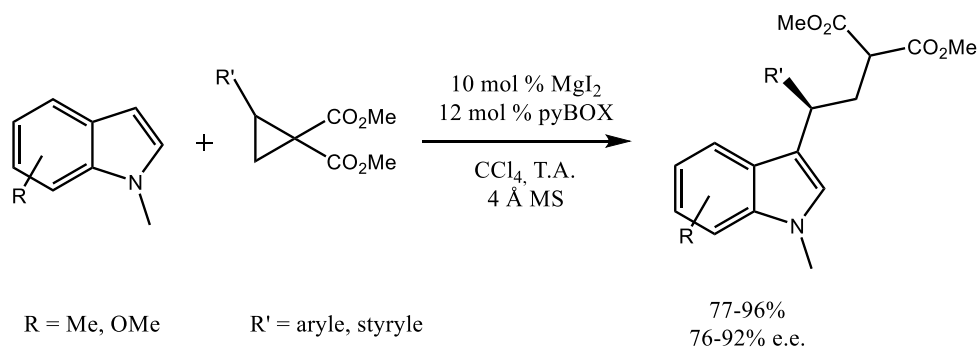


Schéma 3

L'équipe de Waser a permis d'élargir le champ d'application de la réaction aux cyclopropanes D-A dont le groupement électrodonneur est une amine. De manière intéressante, leur étude sur les aminocyclopropanes **4** (protégés sous forme de phtalimide) a montré que l'alkylation de l'indole, ayant généralement lieu sur la position 3, peut être effectuée à la position 2 si le bicycle est substitué adéquatement (Schéma 4).^[9]

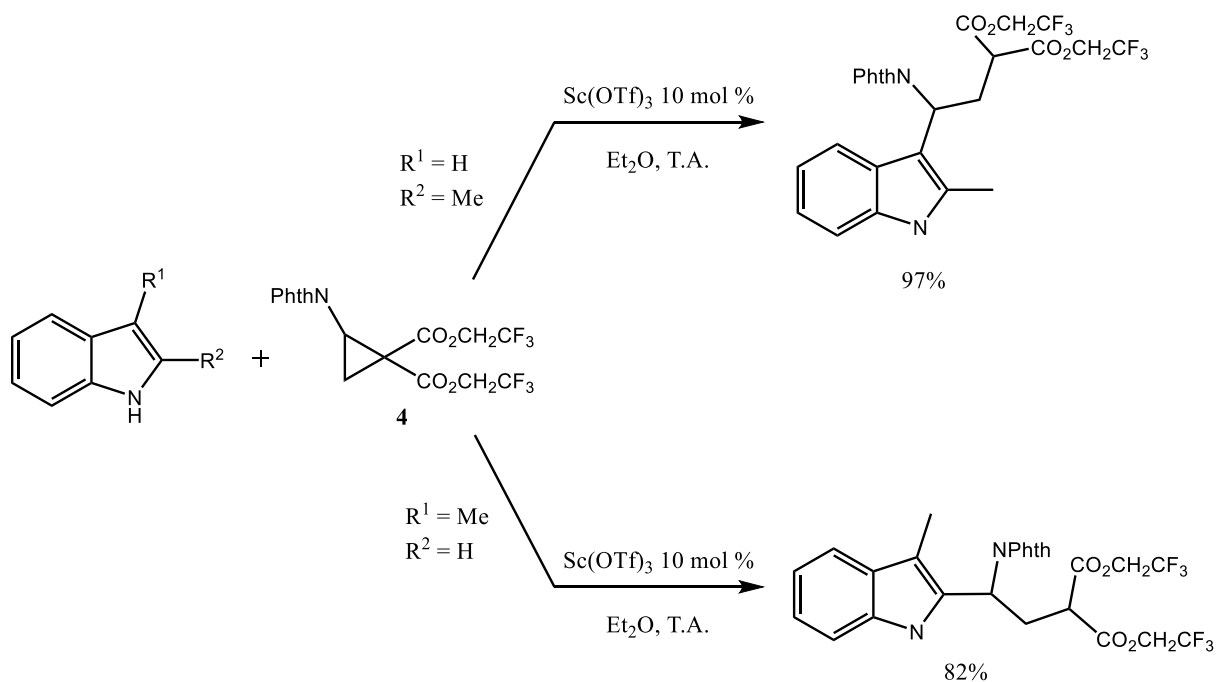


Schéma 4

Faisant suite aux travaux de Kemmitt et Bambal sur l'allylation de cyclopropanes D-A,^[10] Pagenkopf et son équipe ont étudié l'addition d'allylsilanes sur des cyclopropanes dérivés de glycols **5** (Schéma 5).^[11] L'ouverture du cycle s'effectue en présence de tétrachlorure de titane (IV), et l'oxocarbenium formé est attaqué par l'allyle nucléophile. Les rendements sont élevés mais la diastéréosélectivité est assez faible, avec des d.r. compris entre 3:1 et 10:1 en faveur de l'anomère α .

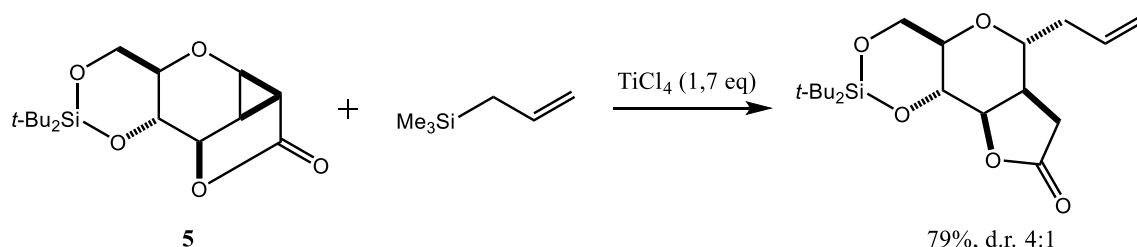


Schéma 5

Les cyclopropanes D-A sont également à l'origine d'une voie de synthèse vers les allènes trisubstitués **6** développée par Charette *et al* (Schéma 6).^[12] L'addition 1,5 d'organocuprate suivant un mécanisme S_N2' permet au processus d'être stéréospécifique et ainsi conserver la rétention de la pureté énantiomérique du propargylcyclopropane **7**. La nature du réactif **8**, Grignard ($X = \text{MgBr}$) ou lithien ($X = \text{Li}$), n'a pas d'influence notable sur les rendements, ceux-ci allant de 62 à 92%.

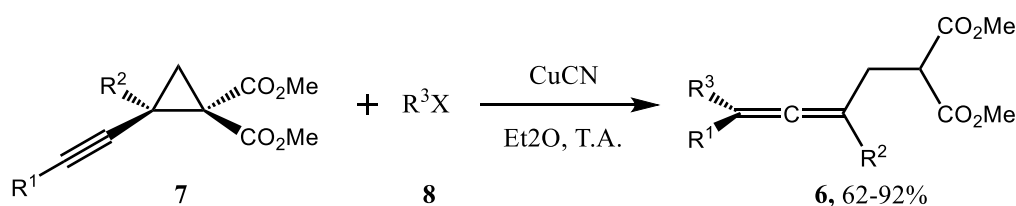


Schéma 6

1.3.1.2 Nucléophiles hétéroatomiques

L'équipe de Charette a également grandement contribué à l'étude des attaques nucléophiles d'hétéroatomes. Ayant mis au point une méthodologie permettant la synthèse de cyclopropanes possédant un groupement nitro et un carbonyle géminaux en tant qu'électro-accepteurs **9**,^[13] leur attention s'est tournée vers les procédures d'ouverture du cycle générant des chaînes 1,3-bifonctionnelles (Schéma 7). En présence d'un acide de Lewis faiblement activant, l'attaque d'amine primaire ou secondaire avec préservation complète de l'excès énantiomérique du cyclopropane a pu être obtenue.^[14]

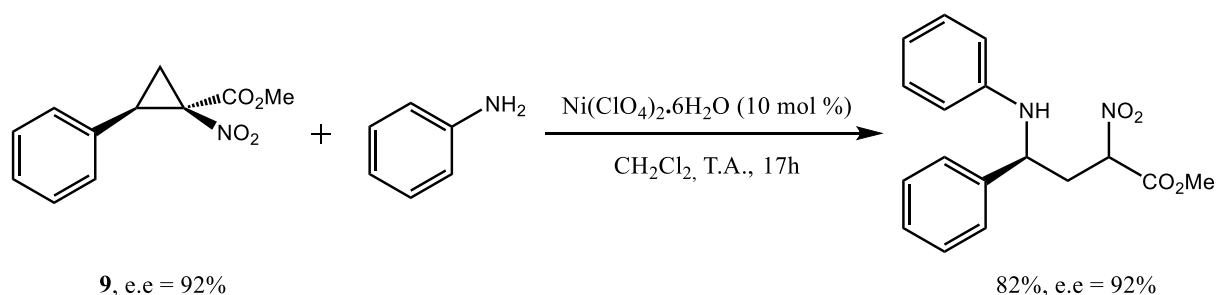


Schéma 7

Dans un effort visant à élargir d'avantage leur méthodologie, un protocole permettant l'attaque nucléophile d'alcools aromatiques a été mis au point. L'utilisation de carbonate de césium comme base a permis d'obtenir, avec des rendements allant de moyen à bon, une variété de chaînes ouvertes dont le squelette est caractéristique des traitements contre l'anxiété et la dépression, comme l'atomoxetine (Schéma 8).^[15]

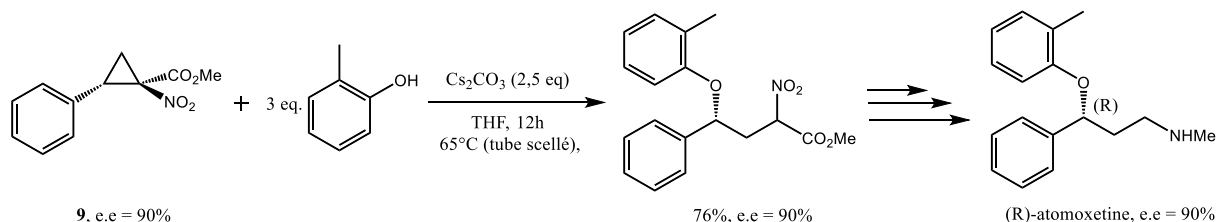


Schéma 8

Yu et Pagenkopf ont également étendu leur méthode d'ouverture de cyclopropanes dérivés de glycols **5** aux attaques de nucléophiles hétéroaromatiques. L'utilisation d'un acide de Lewis modérément activant est permise par la très grande tension présente dans le composé de départ. La catalyse par un acide de Brønsted fort est nécessaire pour obtenir une conversion complète en acétal (Schéma 9).^[16] Le même groupe a également utilisé des thiols pour piéger les intermédiaires ouverts zwitterioniques et synthétiser des acétals S,O, ayant des applications dans la formation d'oligosaccharides.

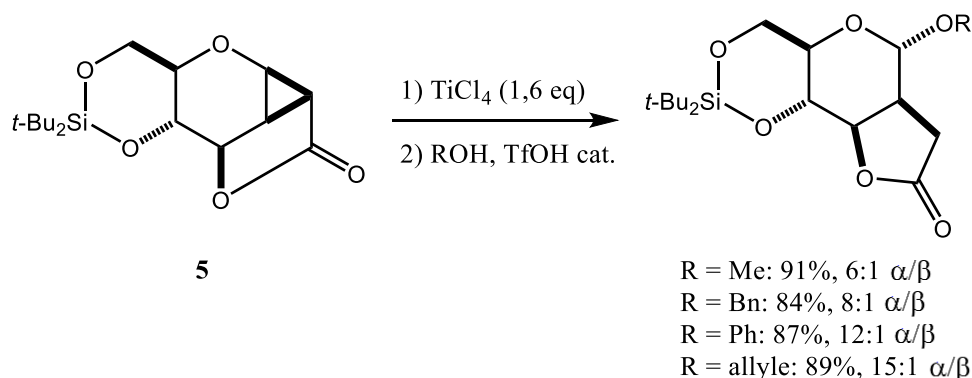


Schéma 9

L'utilisation de nucléophile azoté a également été explorée par le groupe de Kerr sur base de leurs cyclopropanes hémimalonates **3** (Schéma 10).^[17] Dans le mécanisme proposé, l'azoture d'ammonium préparé *in situ* attaque le carbonyle de l'acide. Un réarrangement sigmatropique [3,3] mène à un intermédiaire cétène dont l'hydrolyse permet la décarboxylation thermique du composé. Une réduction du produit formé **10** permet d'obtenir des dérivés de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), molécules ayant une activité biologique essentielle chez les mammifères. L'utilisation du phénylcyclopropane optiquement enrichi (90% e.e) a permis de mettre en évidence la stéréospécificité du processus.

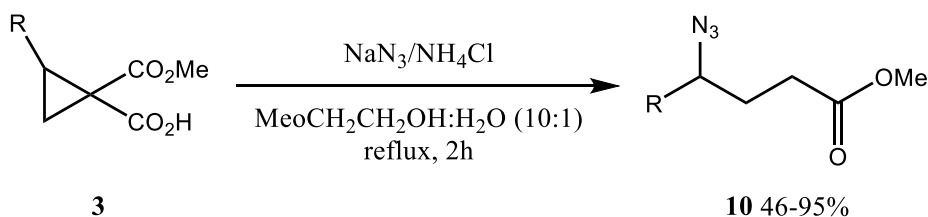


Schéma 10

1.3.2 Addition d'électrophiles

De manière similaire aux attaques nucléophiles, piéger la forme zwitterionique ouverte d'un cyclopropane par un électrophile permet de synthétiser des composés acycliques 1,3-bifonctionnels. Les avancées les plus récentes dans ce domaine concernent l'ouverture de vinylcyclopropanes (VCP) catalysée par des métaux de transition. En effet, il est nécessaire de créer un complexe π -allylmétal dans lequel le carbone porteur du groupe donneur subit un umplung de réactivité et devient assez nucléophile pour pouvoir piéger les électrophiles.

L'équipe de Kirsche a exploité cette inversion de réactivité pour effectuer des réactions de couplage. Un complexe chiral d'iridium basé sur le BINAP permet de former l'intermédiaire π -allylique qui attaque ensuite le carbone porteur d'une fonction alcool (Schéma 11).^[18] La réaction a également été menée avec succès à partir d'aldéhyde dont la réduction *in situ* nécessite alors l'ajout d'isopropanol comme réactif sacrificiel. Les rendements (63-89%) et les sélectivités (91-98% e.e) sont similaires que la réaction parte de l'alcool ou de l'aldéhyde.

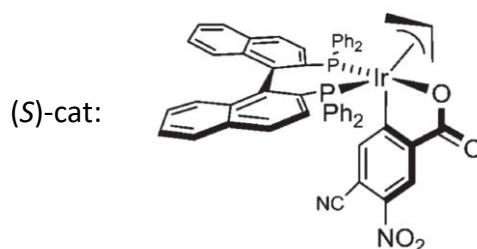
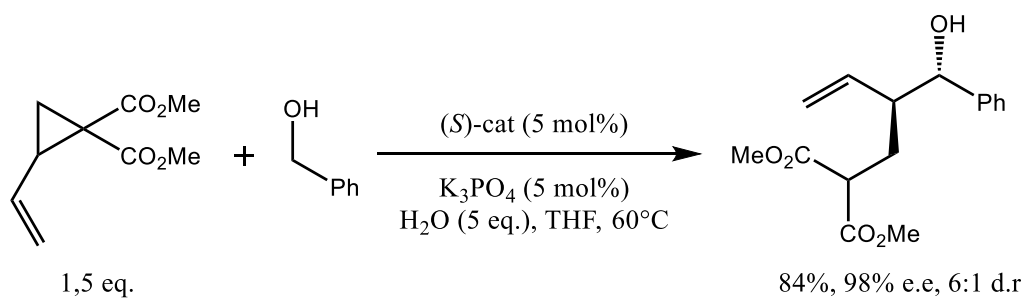


Schéma 11

Des complexes pinces de palladium ont été utilisés par l'équipe de Szabó pour mettre au point une réaction one-pot basée sur la génération de boronates allyliques. Le couplage avec un aldéhyde, généré *in situ* par hydrolyse de l'acétal correspondant **11** en présence d'une quantité catalytique d'APTS, produit l'alcool homoallylique **12** sous forme d'un seul stéréoisomère, avec des rendements allant de moyen à bon (Schéma 12).^[19]

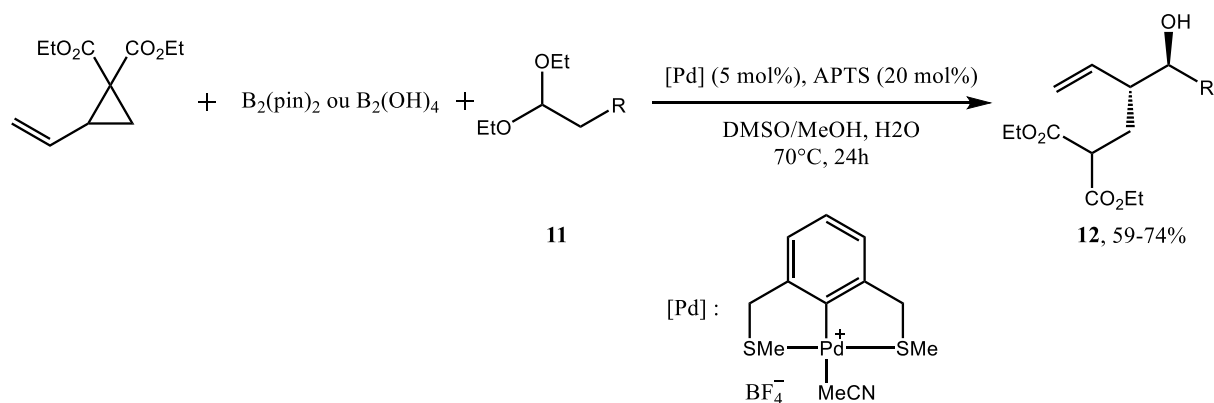


Schéma 12

1.3.3 Cycloaddition (3+2)

1.3.3.1 Cycloaddition de carbonyle

La cycloaddition (3+2) entre un aldéhyde ou une cétone et un cyclopropane D-A est une méthode fiable pour former des dérivés de tétrahydrofurane. De nombreuses synthèses totales de produit naturel sont basées sur cette stratégie.^[20]

Une série de 2,5-*cis*-tétrahydrofuranes **13** ont été obtenus par le groupe de Johnson (Schéma 13).^[21] L'ouverture d'un cyclopropane D-A, catalysée par Sn(OTf)₂, est accompagnée par l'attaque nucléophile de l'oxygène de l'aldéhyde. La fermeture du cycle à 5 membres a lieu dans un second temps. Un mécanisme de type S_N2 pour l'attaque nucléophile est postulé par les auteurs pour expliquer la stéréospécificité de la réaction. Les excès énantiomériques sont excellents, tandis que les rendements sont souvent supérieurs à 90%. La méthode supporte une grande variété de substitution sur l'aldéhyde, incluant aryles électroriches ou électrodéficients, noyaux hétéroaromatiques, voir alkyles (l'acide de Lewis utilisé est dans ce cas SnCl₄).

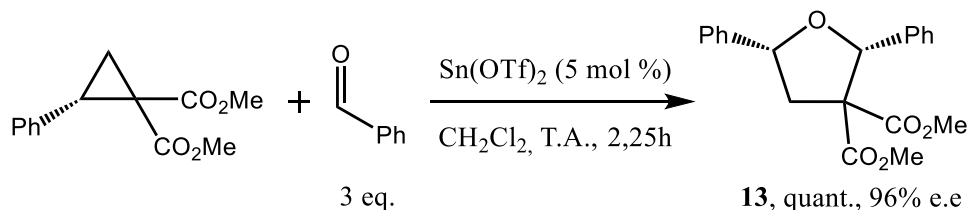


Schéma 13

Les cyclopropanes de Wasser substitués par une amine en tant que groupement donneur **4** ont également été étudiés dans le cadre de la cycloaddition (3+2).^[22] Tandis que du FeCl₃ est utilisé pour l'addition d'aldéhyde, l'usage de SnCl₄ s'avère nécessaire dans le cas des cétones. La réaction permet alors la synthèse diastéréosélective de 2,5-*cis*-aminotétrahydrofuranes possédant un stéréocentre quaternaire.

Les premières synthèses fournissant majoritairement le produit *trans* **14** découlent des travaux de Yang *et al* (Schéma 14).^[23] L'énantiosélectivité repose sur l'utilisation de chlorure d'aluminium comme acide de Lewis ainsi que sur les propriétés électroniques de l'aldéhyde. La présence sur le carbonyle d'un aryle riche en électron est en effet nécessaire pour favoriser l'isomère *trans*.

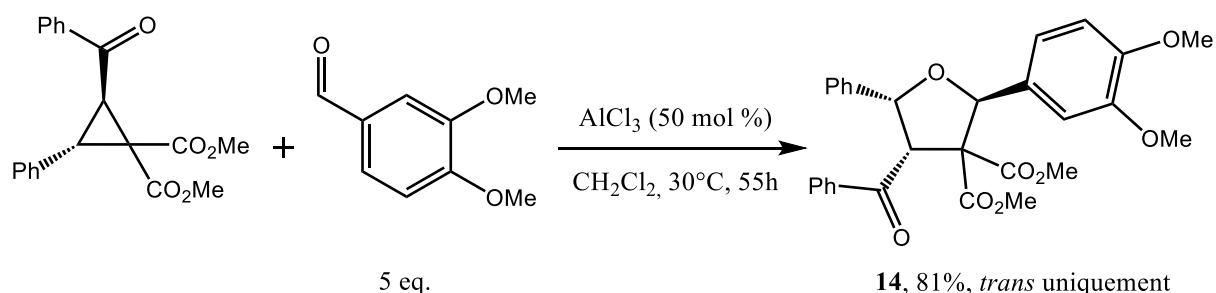


Schéma 14

Lorsque le substrat le permet, la cycloaddition (3+2) peut avoir lieu de façon intramoléculaire. Les composés formés sont alors des bicycles, des structures souvent rencontrées dans les composés naturels. Le choix du système catalytique dépend fortement

de la substitution du cyclopropane par un groupement alkyle, alkoxy ou alcynyle. Cette méthode a été largement explorée par le groupe de Wang, pour les bicycles pontés **15**,^[24] et le groupe de Kerr, pour les bicycles fusionnés **16** (Schéma 15).^[25]

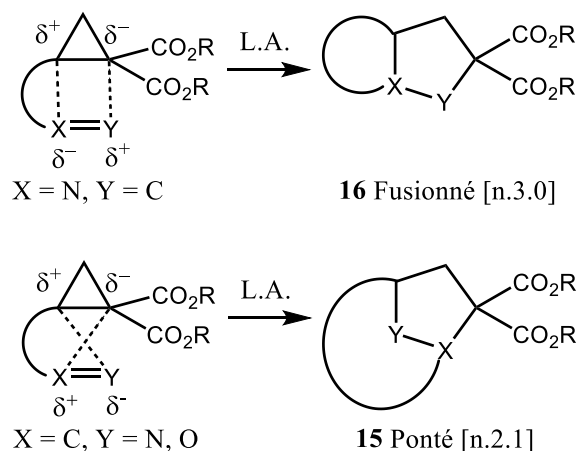


Schéma 15

1.3.3.2 Cycloaddition d'imine, d'oxime et de nitrile

La cycloaddition (3+2) d'un cyclopropane avec un partenaire azoté mène à des dérivés de pyrroles. Le groupe de Carreira a été le premier à réaliser avec succès ce type de réactions en utilisant l'iodure de magnésium.^[26] C'est en se basant sur ces travaux que Johnson *et al* ont pu développer une version énantiosélective de cette méthode (Schéma 16) en y incorporant leur ligand pyBOX, dont la structure est décrite dans le Schéma 3.^[27] La synthèse asymétrique au départ d'un cyclopropane racémique et d'un (*E*)-aldimine **17** est basée sur une résolution cinétique dynamique menant à des excès énantiomériques supérieurs à 90%.

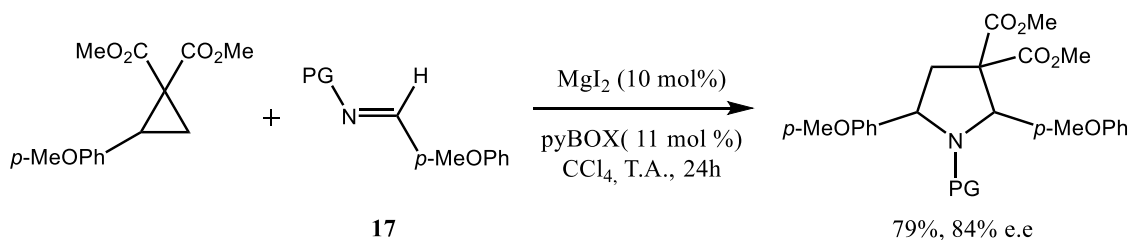


Schéma 16

L'utilisation par le groupe de Kerr du triflate d'ytterbium et d'oxime en tant que dipolarophile a permis la synthèse de composés 2,5-bicycliques.^[28] Les produits sont obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère, et les rendements sont souvent supérieurs à 90%. De manière très intéressante, il a été démontré que l'ordre d'addition des réactifs permet le contrôle de la diastéréosélectivité de la réaction (Schéma 17). Lorsque l'aldéhyde est ajouté en premier, l'imine linéaire la plus stable **18**, de configuration *E*, est formé. Le triflate d'ytterbium permet la fermeture d'un premier intermédiaire cyclique **19**. L'attaque de la charge négative sur le carbone de l'iminium mène au produit *trans* **20**. Lorsque l'acide de

Lewis est ajouté en premier, l'attaque intramoléculaire de l'azote sur l'intermédiaire issu de l'ouverture du cyclopropane mène à un dérivé d'isoxazolidine **21**. L'ajout d'aldéhyde mène à la formation d'un Z-oxy-iminium cyclique **22**, avant la fermeture d'un second cycle suivant un mécanisme de type Mannich. La configuration Z de l'iminium permet de réduire les interactions 1,3 avec la partie malonate de la molécule, et mène ainsi au composé *cis* **23**.

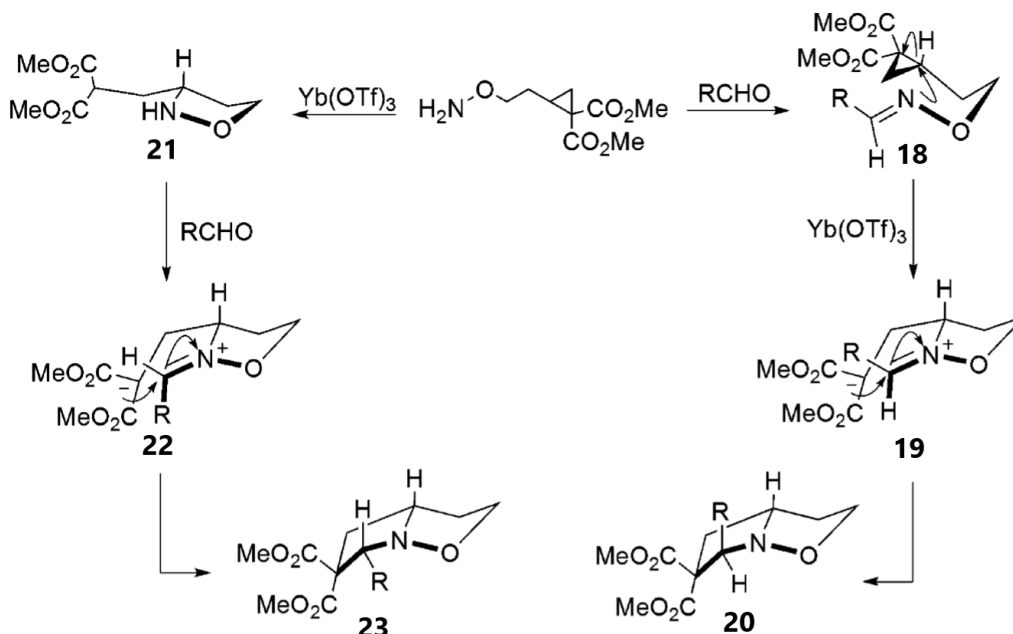


Schéma 17

Tandis que la cycloaddition d'imine ou d'oxime mène à des dérivés de tétrahydropyrrole, l'utilisation d'un dipolarophile présentant une triple liaison, comme les nitriles, permet d'accéder à des cycles présentant une insaturation. Sathishkannan et Srinivasan ont ainsi synthétisé une série de 1-pyrroline avec des rendements allant de modestes à correctes (Schéma 18).^[29] Dans chaque cas, le cyclopropane **24** est utilisé dans sa configuration *trans* et seul le produit *cis* **25** a été obtenu.

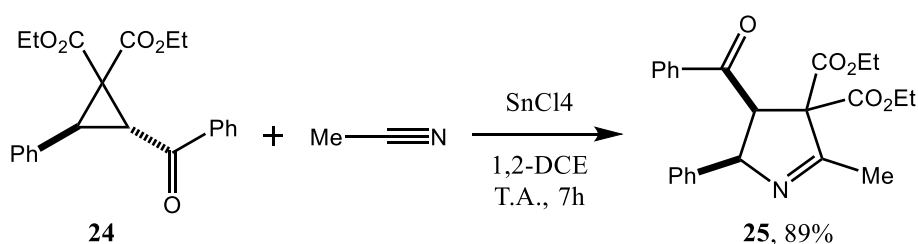


Schéma 18

1.3.3.3 Cycloaddition d'alcène

La réaction d'alcène sur des cyclopropanes D-A a amené le groupe de Trushkov à établir une dualité entre l'annulation (3+2) et la cycloaddition (3+2) (Schéma 19).^[30] Sous l'action de chlorure d'étain comme acide de Lewis, et à température ambiante, c'est la formation d'un indane **26** qui est observée, au lieu du cyclopentane **27** attendu. Une grande variété de substitution de l'alcène est tolérée, permettant ainsi la synthèse de nombreux exemples d'indanes, le motif ayant un grand intérêt biologique. Cependant, la cycloaddition est favorisée lorsque la nucléophilie du substituant aryle porté par le cyclopropane diminue. L'attaque de l'alcène par l'aryle menant à l'indane est dans ce cas ralentie. La chimiosélectivité du processus est également dépendante des conditions de réactions. Une diminution de la durée et/ou de la température de réaction mène à la formation majoritaire du cyclopentane. La formation de l'indane semble donc être sous contrôle thermodynamique, tandis que celle du cyclopentane est contrôlée par la cinétique de la réaction.

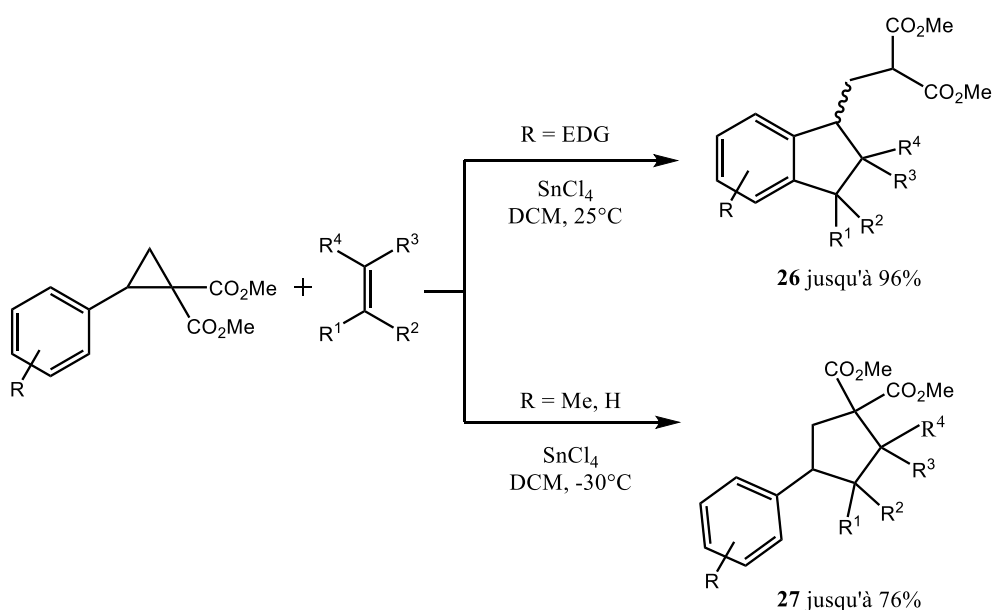


Schéma 19

Des doubles liaisons plus polarisées peuvent être la clé de la synthèse de cyclopentane. C'est l'idée qui a poussé Tang et son groupe à étudier l'addition d'éthers d'énol silylés sur des cyclopropanes. Néanmoins, le catalyseur au cuivre (II) qui permet la formation du cyclopentane provoque également l'ouverture de ce dernier. Un co-catalyseur de bisoxazoline/zinc (II) est nécessaire pour éviter cette réaction secondaire.^[31] Pour éviter ce système catalytique complexe, Waser et de Nanteuil ont proposé d'utiliser leurs aminocyclopropanes **4** (Schéma 20).^[32] Plusieurs groupes silylés ont été utilisés avec succès (TiPS, TMS, TBDMS). Le champs d'application se concentre principalement sur des dérivés du styrène (électro-enrichis ou électro-appauvris), avec des rendements supérieurs à 90% et des d.r de 95:5 (*trans:cis*). D'autres éthers d'énol silylés ont été investigués, comme lors de la formation de l'aminocyclopentane **28**.

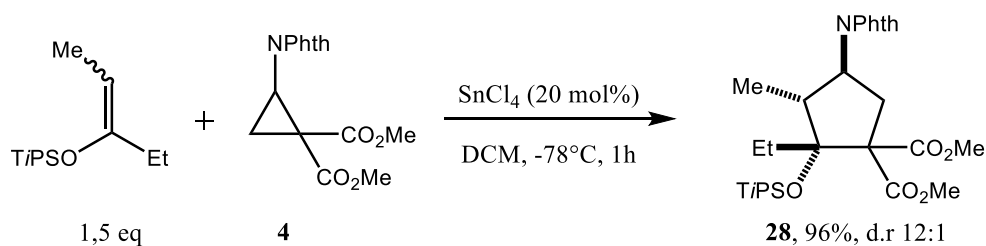


Schéma 20

Le groupe de Tang a choisi de travailler sur les énamines, apportées sous forme d'indoles, en tant qu'alcènes polarisés (Schéma 21).^[33] La réaction, catalysée par un complexe Cu(II)-bisoxazoline (BOX), mène à des composés tricycliques avec d'excellents rendements. La diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité très élevées de cette méthode la rend particulièrement intéressante pour la synthèse totale de produits naturels.

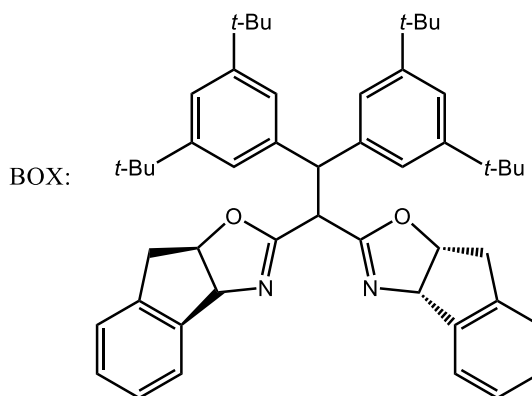
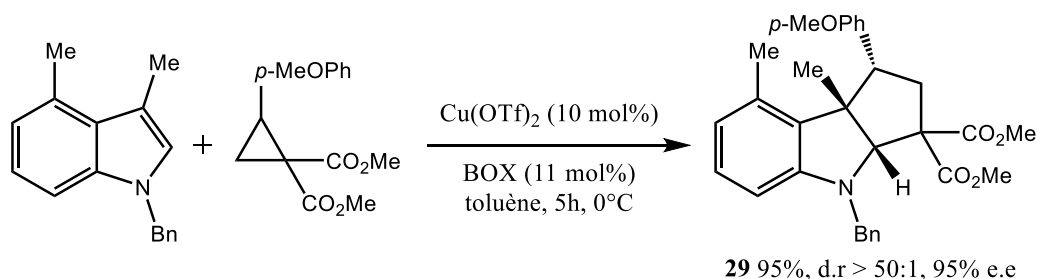


Schéma 21

1.3.4 Cycloaddition (5+2)

Lorsque le groupement électro-donneur (EDG) d'un cyclopropane D-A est un vinyle, on parle alors de vinylcyclopropane, dont la réactivité est guidée par la délocalisation de la charge positive dans l'intermédiaire zwitterionique ouvert. Ces composés sont notamment des substrats de choix pour l'obtention de cycles à sept membres *via* une cycloaddition (5+2). Il est à noter que, contrairement aux cycloadditions (3+2) décrites ci-dessus, les (5+2) utilisent comme partenaire des doubles/triples liaisons carbone-carbone.

Le groupe pionnier dans ce domaine est sans conteste celui de Wender qui a rapporté la plupart des développements majeurs sur le sujet. Ils sont les premiers à avoir décrit la formation d'un cycle à sept depuis un cyclopropane par une cycloaddition [5+2] intramoléculaire, à l'aide d'un catalyseur de Wilkinson.^[34] Par la suite, ils ont démontré que la régiosélectivité de la rupture du cyclopropane peut être guidée par un choix judicieux de catalyseur (Schéma 22).^[35] L'adduit-1,5 **30** ou l'adduit-1,4 **31** peuvent ainsi être obtenus.

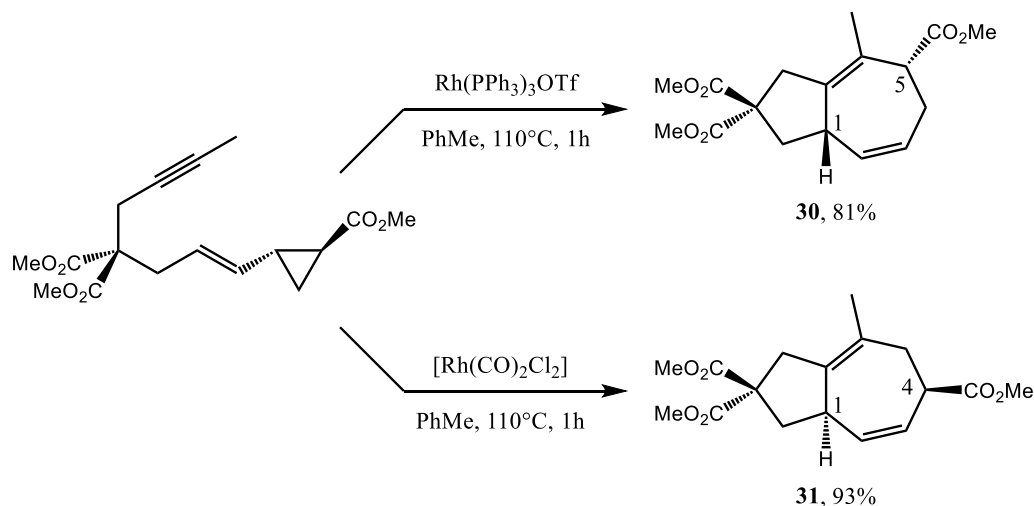


Schéma 22

Une version énantiosélective a également été développée (Schéma 23).^[36] Un screening de ligand a mis en évidence que l'utilisation d'une diphosphine chirale (BINAP) menait au meilleur compromis entre taux de conversion et énantiosélectivité. Les excès énantiomériques, excellents dans le cas d'alcènes substitués **32**, deviennent modeste (<55%) avec des alcènes non-substitués ou des alcynes.

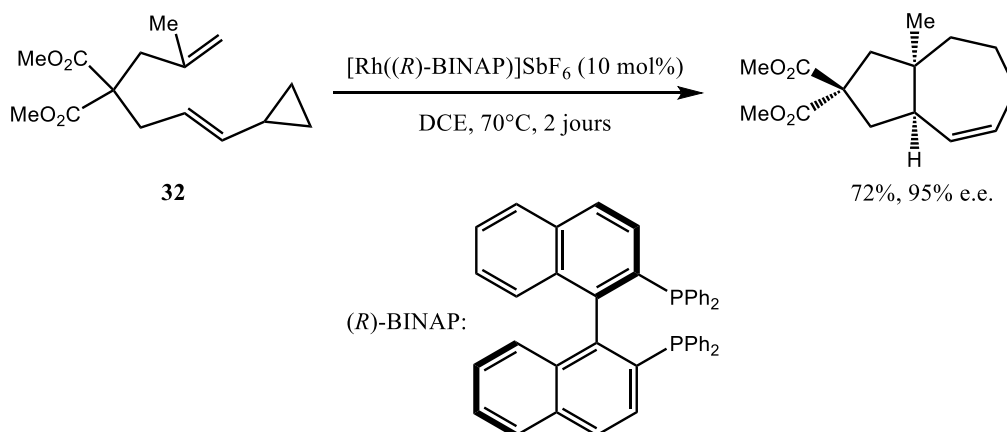


Schéma 23

Le même groupe a élaboré une version intermoléculaire du procédé (Schéma 24).^[37] Une large gamme de dérivés de l'acétylène **33** réagissent avec un vinylcyclopropane siloxy **34**. Le cycloadduit **35** formé mène après un work-up acide à des cycloheptones **36**. La réaction se déroule avec succès dans une variété de solvants (THF, toluène, EtOH) mais des conditions de réaction plus douces et plus rapide sont atteintes dans des solvants faiblement coordonnant tels que le dichlorométhane ou le chloroforme.

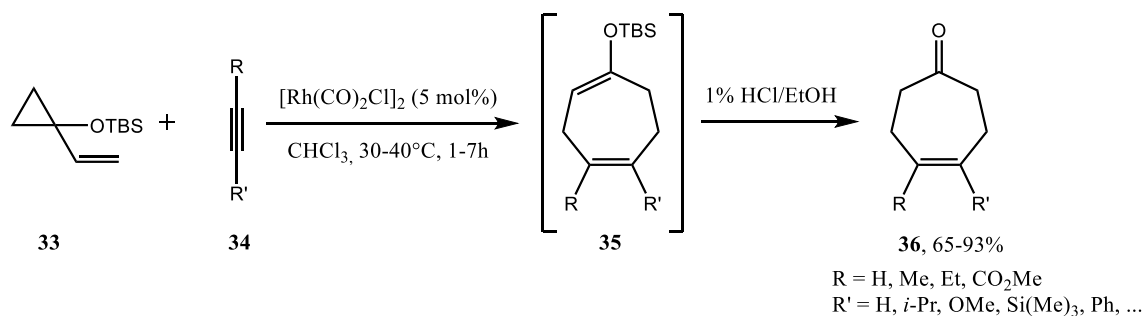


Schéma 24

1.3.5 Réarrangement de vinylcyclopropanes

Le réarrangement en cyclopentène (CP) a attiré sur les vinylcyclopropanes une vive attention de la part des chimistes. Ce sont les expériences de Neuriter en 1959 ont inauguré les recherches sur ce type de réarrangement.^[38] Sa réaction requérait un chauffage à 500°C et une faible pression, des conditions limitant fortement son potentiel en tant que méthode synthétique. L'équipe de Frey a passé les années suivantes à étudier la pyrolyse des petits cycles carbonés. Le réarrangement du vinylcyclopropane lui a permis d'isoler, en plus du cyclopentène majoritaire, une série de produits secondaires, parmi lesquels le diène-1,4 ou skipped diène **36** (Schéma 25).^[39]

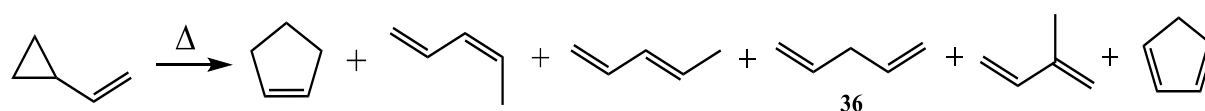


Schéma 25

Le mécanisme de formation de ce cyclopentène a été sujet à débat pendant les décennies qui suivirent. Deux théories s'affrontaient :^[40]

- Le passage par un intermédiaire biradicalaire (Schéma 26, **A**). Cette théorie est soutenue par la différence entre les énergies d'activation de la pyrolyse du cyclopropane et celle du vinylcyclopropane. Cette différence, de ~13kcal/mol, est en effet très proche de la stabilisation apportée par un radical allylique (12,6 kcal/mol).

- Un mécanisme concerté (Schéma 26, **B**). L'argument majeur en faveur de cette théorie est la rétention de configuration lors du réarrangement de vinylcyclopropanes substitués

optiquement actifs. Cette stéréospécificité lors de la formation des cyclopentènes est typique d'un mécanisme concerté.

Dans un effort visant à adoucir les conditions de réarrangement, des groupements électrocapteurs ont été ajoutés aux vinylcyclopropanes pour profiter de l'effet push-pull propre aux cyclopropanes D-A. Une réaction en deux étapes passant par un intermédiaire ouvert zwitterionique où les charges se comportent comme une paire d'ions liés (Schéma 26, C) permet également d'expliquer la stéréospécificité du réarrangement. Le consensus moderne est que les intermédiaires biradicalaire et zwitterionique sont possibles, tout comme (occasionnellement) le mécanisme concerté. La nature du chemin réactionnel emprunté dépend de la substitution du vinylcyclopropane.

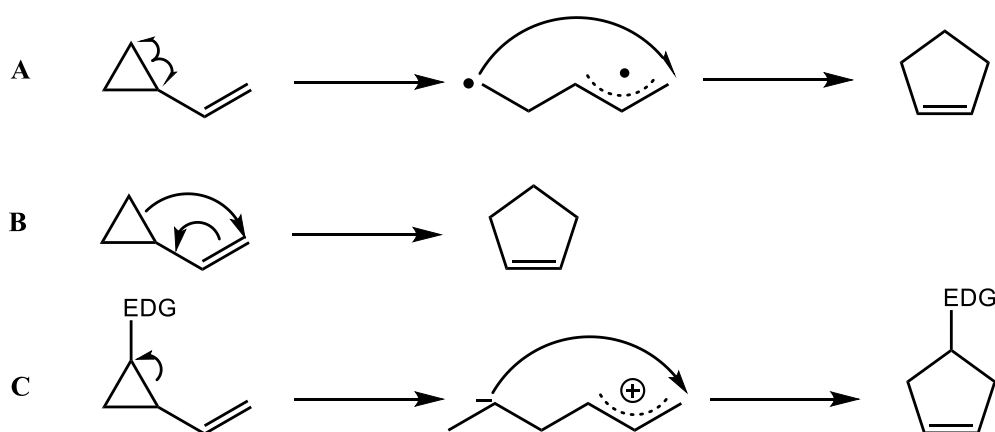


Schéma 26

Des réactions catalysées, par des métaux de transition ou par des acides de Lewis, ont également vu le jour. Des études ont mis en évidence que l'oxydation de l'intermédiaire zwitterionique en cation radicalaire ($^{+•}$) permet d'abaisser sa barrière de réarrangement à ~ 20 kcal/mol, soit une trentaine de kcal sous la barrière standard.^[41] Cette observation a mené à l'idée que les métaux de transition pourraient efficacement catalyser le réarrangement. Parmi tous les métaux ayant permis l'activation du réarrangement VCP-CP (Rh, Pd, Ni, Cu, Cr, Mo, Fe), seul le rhodium, le palladium et le nickel ont pu le faire de façon catalytique.^[42]

1.3.5.1 Catalyseur au palladium

Le Pd(0) a été utilisé par Oshima *et al.*, mais leur exploration du champs d'application a limité la méthode au cyclopropanes porteur de deux groupes électroattracteurs et d'un diène (Schéma 27).^[43] Le réarrangement de divers diénycyclopropanes **37**, cycliques ou acycliques, en vinylcyclopentènes **38** avec des rendements autour des 80%, mais des d.r. inintéressants.

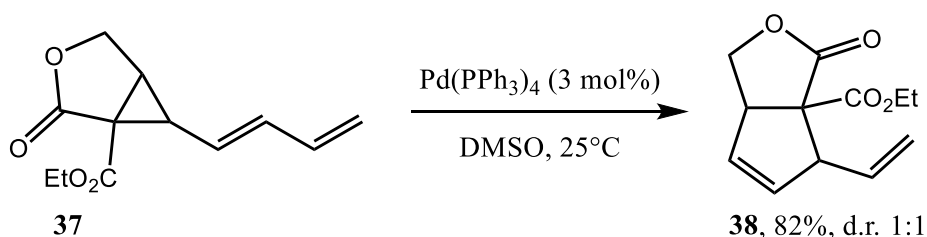


Schéma 27

Une version asymétrique a été développée par Hiroi et son équipe au départ de diénylcyclopropanes portant un groupement sulfonyle chiral **39** (Schéma 28).^[44a] De manière intéressante, lorsque la réaction est prématurément interrompue, le cyclopropane est récupéré sous forme racémique. L'activité optique du produit ne vient donc pas d'une résolution cinétique dynamique, mais bien d'une participation directe du sulfonium stéréogénique lors de la formation du complexe π -allyle. Une méthode similaire a permis d'utiliser des vinylcyclopropanes comme substrat de départ, mais le réarrangement s'effectue avec un rendement et un d.r. inférieurs.^[44b]

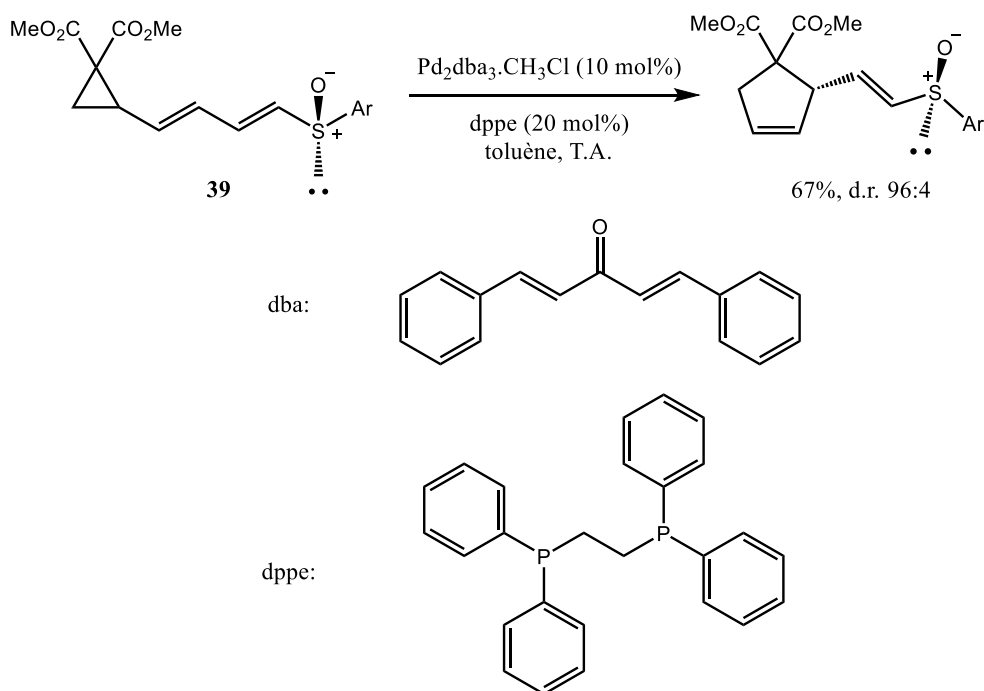


Schéma 28

Le mécanisme du réarrangement passe par l'attaque nucléophile du palladium sur le diényle, induisant la rupture du cyclopropyle. L'intermédiaire zwitterionique **40** résultant présente une charge négative stabilisée par les EWG, ainsi qu'un cation pentadiényle stabilisé par complexation avec le palladium (Schéma 29).^[42] Une substitution allylique de l'intermédiaire permet de libérer le vinylcyclopentène.

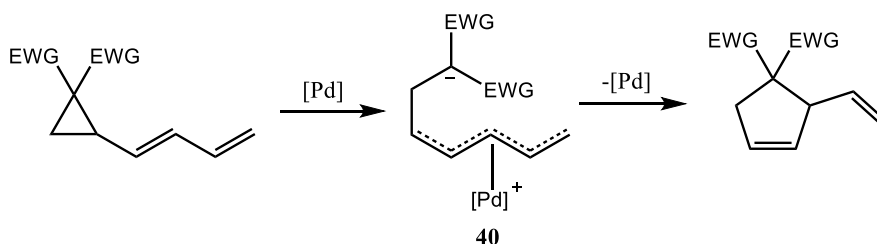


Schéma 29

1.3.5.2 Catalyseurs au rhodium et au nickel

Le Rh(I) a été utilisé à plusieurs reprises avec succès pour provoquer le réarrangement VCP-CP. On peut citer notamment les travaux de Saigo sur les allénycyclopropanes **41** (Schéma 30).^[45] Les méthylènecyclopentènes **42** et **43** sont formés avec une régiosélectivité élevée, contrôlée par la nature du catalyseur. Les catalyseurs au rhodium amènent souvent à la formation de nombreux sous-produits issus de l'isomérisation des VCP en diène.

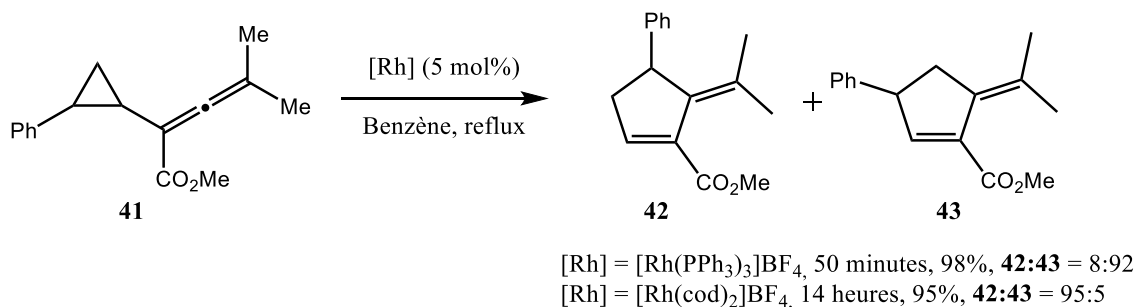


Schéma 30

Murakami a été le premier à réaliser le réarrangement VCP-CP à l'aide du catalyseur Ni(0)/P(*t*-Bu)₃.^[46] Un système π étendu (diène, styrène) est nécessaire sur le VCP. La méthode est limitée par la diversité des VCP acceptés, et par l'isomérisation du produit en son équivalent conjugué (méthylènecyclopentène) sous les conditions de réaction. Grâce au travail de Ryu et de son équipe, les vinylcyclopropanes silylés **44** ont également été réarrangés en présence de Ni(0)-phosphine (Schéma 31).^[47] Bien que cette méthode est une voie efficace vers les siloxycyclopentènes **45**, elle nécessite une température relativement élevée et une charge catalytique importante.

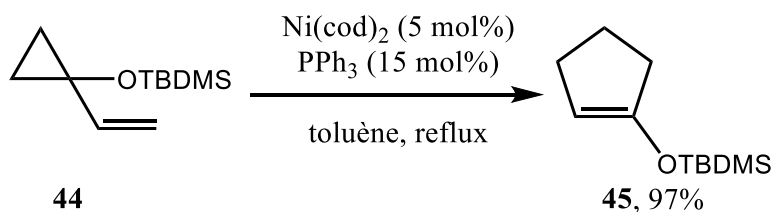


Schéma 31

Plus récemment, Louie *et al.* ont mis au point une méthodologie de réarrangement à plus basse température, avec une charge catalytique moins lourde et applicable à un vaste panel de VCP (Schéma 32).^[48] Le nickel-cyclooctadiène est combiné à un ligand hautement σ -donneur, un carbène N-hétérocyclique dérivé de l'imidazole **46**. Ce ligand enrichi le nickel en électron, facilitant ainsi l'attaque nucléophile sur le VCP et donc le clivage du cyclopropane.

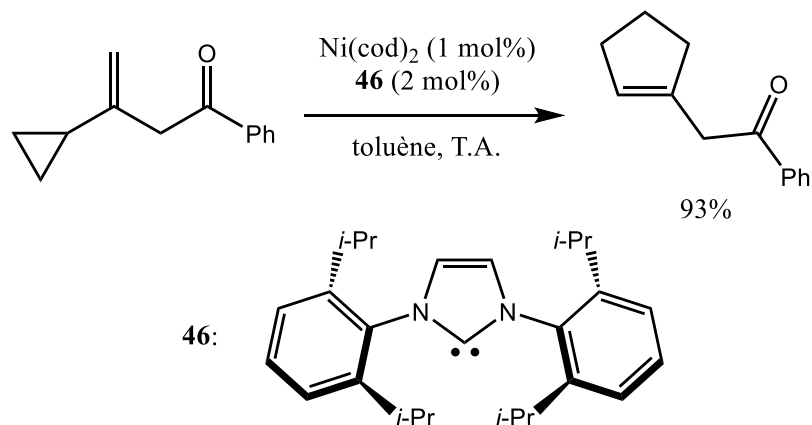


Schéma 32

Le rhodium(I) et le nickel(0) partagent le même chemin réactionnel (Schéma 33). Une complexation précède la formation d'un métallacyclobutane par addition oxydante **47**. L'interconversion en métallacyclohexène **49** peut être directe, ou passer par un intermédiaire η_1 -alkyle/ η_3 -allyle **48**. Une élimination oxydante sépare le cyclopentène du catalyseur métallique.

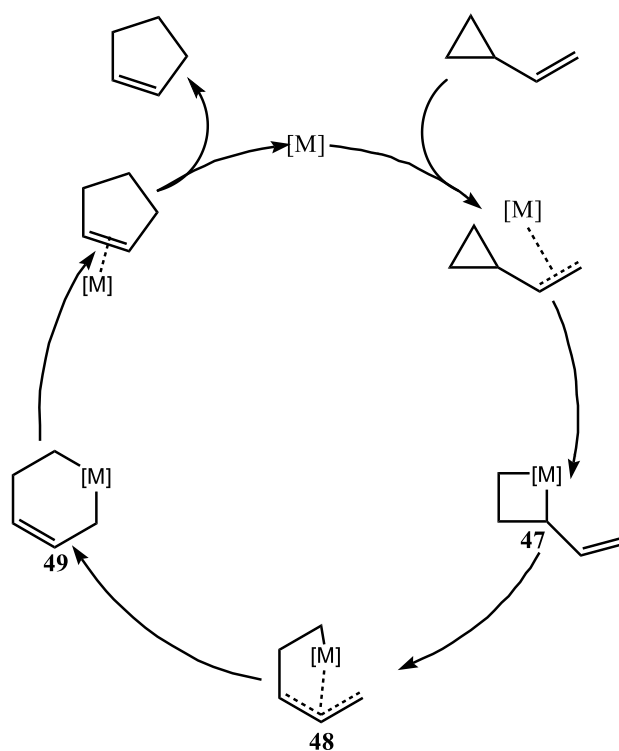


Schéma 33

1.3.5.3 Utilisation des acides de Lewis

La complexation du/des groupe(s) EWG d'un vinylcyclopropane par un acide de Lewis favorise la rupture du cycle en stabilisant d'avantage la charge négative qui se développe dans l'intermédiaire zwitterionique. Le groupe de Suzukamo a été le premier à avoir étudié ce type de procédé mais son réarrangement catalysé par le tribromure de bore ne s'applique qu'à un nombre très réduit de substrats.^[50] Des résultats plus prometteurs ont été obtenus par l'équipe de Davies avec du chlorure de diéthylaluminium (Schéma 34).^[51] Les alkoxyvinylcyclopropanes donneurs-accepteurs **50** sont réarrangés en CP avec des rendements allant de bons à excellents, et une très bonne diastéréosélectivité.

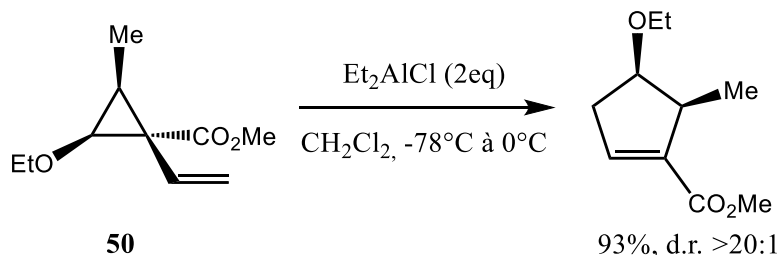


Schéma 34

Le groupe de Davies a poursuivi ses recherches avec la volonté de développer une version énantiosélective de leur méthode (Schéma 35).^[52] Tandis que le réarrangement de VCP monocycliques optiquement enrichis (e.e. > 90%) s'accompagne de la perte presque totale de l'information chirale (e.e. cyclopentènes < 9%), l'utilisation de VCP bicycliques fusionnés **51** a permis d'atteindre des excès énantiomériques élevés.

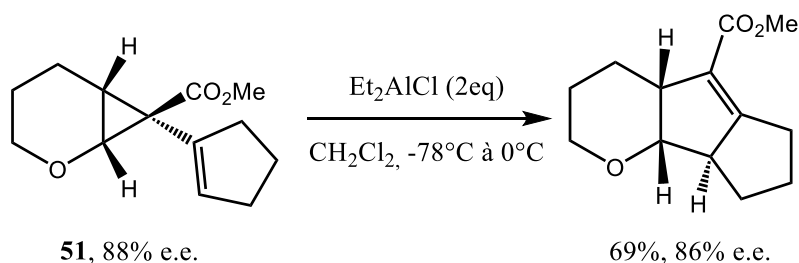
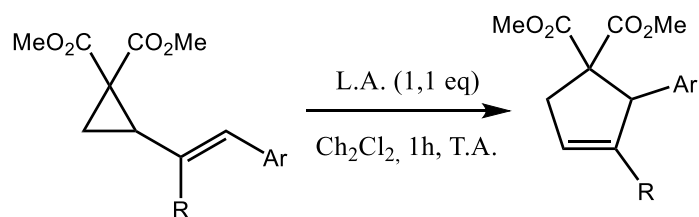


Schéma 35

Récemment, le groupe de Trushkov a publié un excellent article où la capacité de onze acides de Lewis à déclencher le réarrangement VCP-CP est testée.^[53] Tandis que les acides de Lewis faible (ex : $\text{Sn}(\text{OTf})_2$) ne parviennent pas à provoquer le réarrangement, les acides de Lewis fort (ex : AlCl_3) mènent à un mélange complexe de produits non-identifiés. Les acides de Lewis modérés tels que GaCl_3 ou TiCl_4 ont, par contre, efficacement déclenché le réarrangement attendu (Schéma 36). La nature de l'aryle porté par le VCP influence grandement la facilité d'obtention du cyclopentène. Un aryle riche favorise l'ouverture du cyclopropane en stabilisant d'avantage la charge positive résultante, et les rendements peuvent atteindre 95%. Dans ces cas, des acides de Lewis moins puissants, comme le triflate de scandium, permet au réarrangement de s'opérer. Dans le cas d'un substituant phényle portant un groupement nitro en position *ortho*, aucune conversion n'est par contre observée.



Ar = Ph, R = H, GaCl₃, 81%
 Ar = *m*-ClPh, R = H, GaCl₃, 86%
 Ar = 2-furyl, R = H, Ni(ClO₄)₂, 51%
 Ar = Ph, R = Me, TiCl₄, 71%

Schéma 36

1.4 Les diènes-1,4

1.4.1 Généralités

Le motif diène-1,4 est caractérisé par deux doubles liaisons séparées par un carbone hybridé sp³. Il est présent dans un certain nombre de produit naturel d'intérêt biologique (Figure 3).

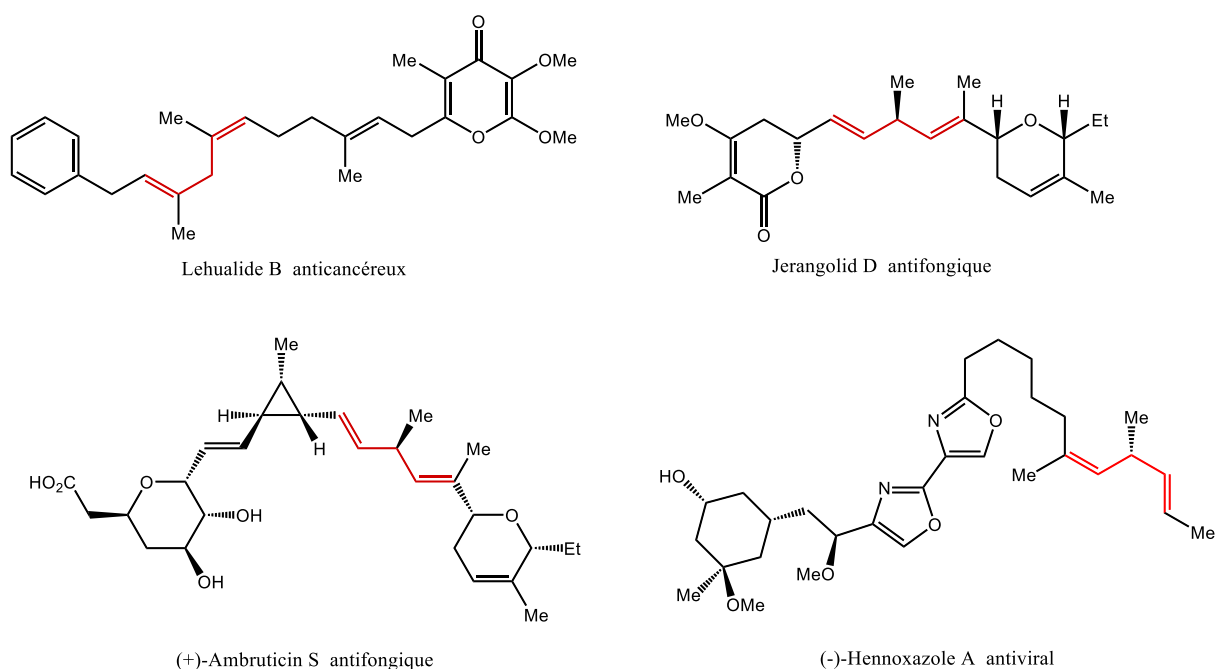


Figure 3

Les méthodes de synthèse de diène-1,4 aboutissent souvent à une double liaison terminale, et la possibilité de substitution sur le carbone sp³ central est très réduite. On remarque pourtant la présence régulière d'un méthyle à cette position dans les produits naturels contenant un motif diène-1,4. Le degré de substitution des doubles liaisons et le contrôle de la stéréochimie restent également un challenge à l'heure actuelle.

1.4.2 Voies de synthèse des diènes-1,4

1.4.2.1 Couplage croisé entre un alcène organométallique et une électrophile allylique

L'efficacité des couplages croisés pour former des liens carbone-carbone n'est plus à démontrer. Ces réactions catalysées par les métaux de transition ont trouvés leur application dans la synthèse de diène-1,4, comme démontré par Riant *et al.* lors de l'allylation cuprocatalysée de vinylsilanes (Schéma 37).^[54] Leur méthode permet l'obtention, avec de très bon rendements, de diènes-1,4 présentant une substitution sur le carbone central. L'activation du silane **52** par un excès de TBAT facilite la formation du vinylcuprate, et donc l'attaque sur le partenaire électrophile **53**.

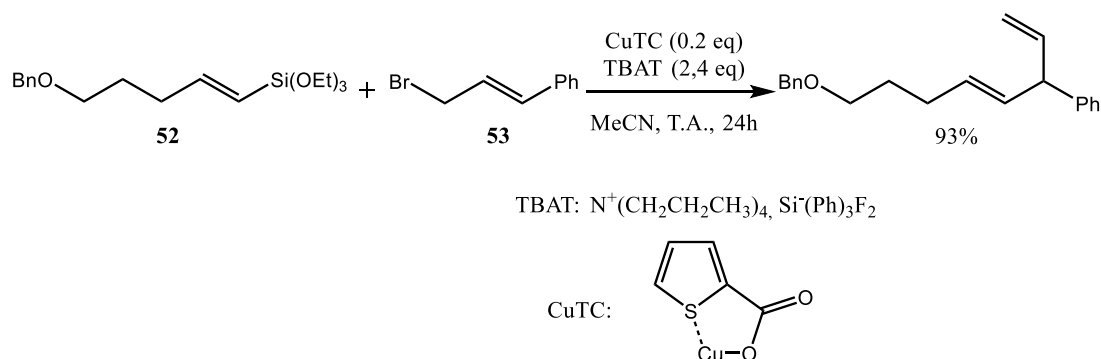


Schéma 37

Bien que la méthode précédente permette la substitution du carbone centrale, la stéréochimie de celui-ci n'est pas contrôlée et le produit est obtenu sous forme de racémique. L'équipe de Carreira a étudié la version asymétrique de cette substitution allylique au départ de trifluoroborates vinyliques **54** (Schéma 38).^[55] La faible solubilité du borate dans les solvants organiques nécessite l'utilisation d'un agent de transfert de phase, l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium, dont l'acidité sert également à activer l'alcool allylique **55**. Le catalyseur d'iridium, associé à son ligand chiral, permet d'obtenir le diène-1,4 substitué avec des e.e. excellents. Néanmoins, la méthode est limitée aux substitutions par des aryles, et les diènes formés sont terminaux.

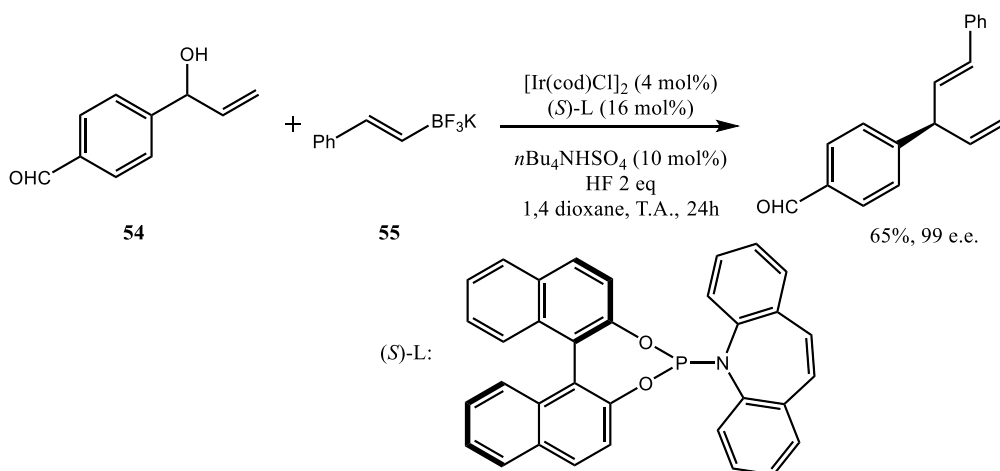


Schéma 38

1.4.2.2 Hydrovinylation-1,4 de diènes 1,3

Les réactions d'hydrovinylation-1,4, généralement catalysées par le fer ou le cobalt, présente l'avantage de ne pas nécessiter la fonctionnalisation préalable des réactifs, contrairement aux couplages croisés. Un exemple illustrant avec brio cette méthode est issu des travaux du groupe de Hilt (Schéma 39).^[56] Alors que l'utilisation du cobalt associé au dppe (structure détaillée au Schéma 28) fourni le diène-1,4 branché **56**, présentant une double liaison terminale, le ligand SchmalzPhos mène avec une très haute régiosélectivité au diène non-conjugué linéaire **57**. Le produit final ne présente néanmoins que des hydrogènes sur le carbone central.

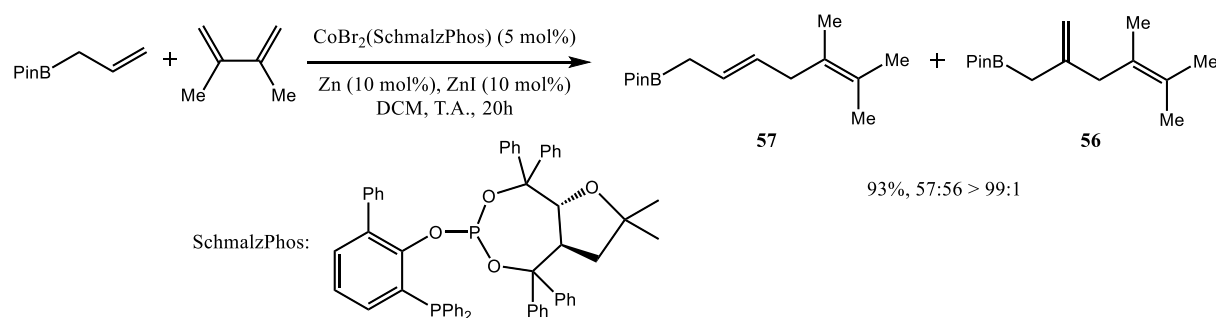


Schéma 39

1.4.2.3 Hydroallylation d'alcynes

Cette méthode de formation de diènes-1,4 est une des plus répandues, de nombreuses variantes ayant été développées pour répondre à des besoins synthétiques spécifiques. Une procédure particulièrement élégante est la combinaison one-pot d'une bromoallylation et d'un couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 40).^[57] Le catalyseur au palladium, encore actif après l'allylation, est mis à profit pour augmenter d'avantage le degré de substitution du diène. Ces recherches, effectuées par Thadani et Rawal, permettent de substituer une des doubles liaisons du diène-1,4 par un vaste panel de groupement, néanmoins l'autre double liaison est terminale, et le carbone central n'est pas substitué.

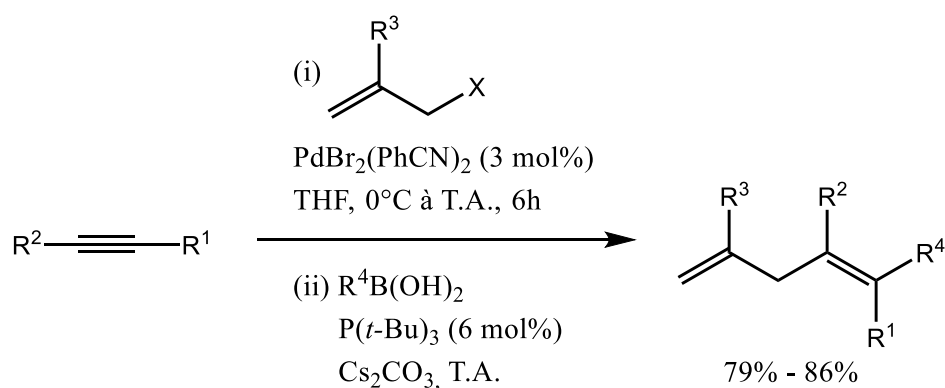


Schéma 40

Une autre variation de l'hydroallylation est l'allylboration décrite par Fañanás-Mastral et son équipe (Schéma 41).^[58] La borylation régio- et stéréosélective d'un alcyne par un catalyseur au cuivre forme un intermédiaire β -borylalcène cuivre. Dans un second cycle catalytique, le cation π -allylique est produit par la complexation du palladium sur l'allyle. La régiosélectivité de la substitution allylique du borylalcène sur le cation allylique est gouvernée par le catalyseur au palladium.

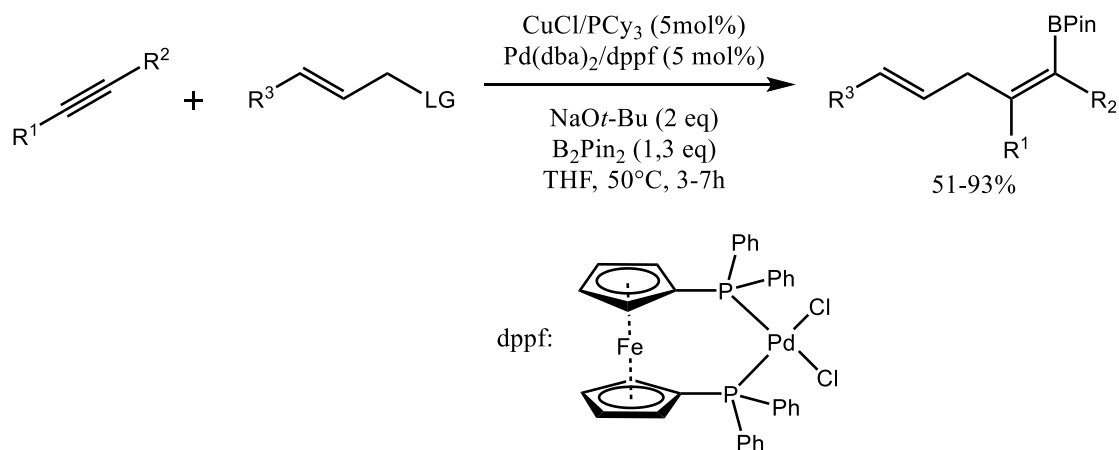


Schéma 41

1.4.2.4 Oléfination

L'oléfination est sans doute la méthode de synthèse de diène-1,4 la moins générale. Oléfination d'aldéhydes β,γ insaturés, double oléfination, réaction de Wittig utilisant un sel de phosphonium insaturé, ... les nombreuses possibilités font de l'oléfination une méthode à appliquer au cas par cas. Une double oléfination de Julia a notamment été exploitée par Pospíšil et Markó lors de la synthèse totale du jerangolid D (Figure 4).^[59]

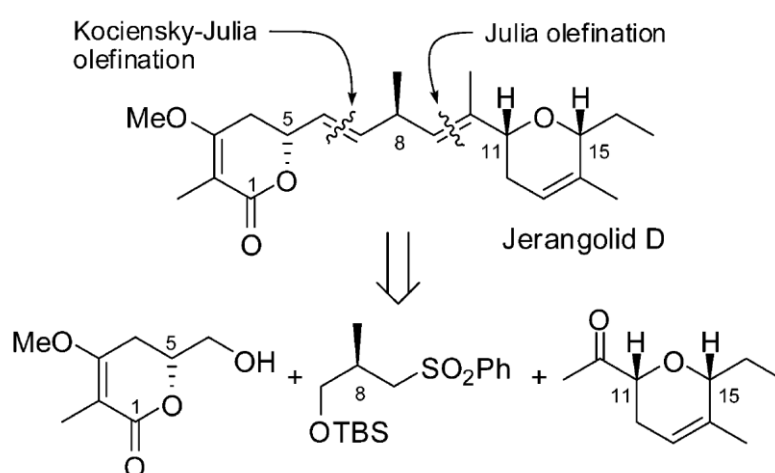


Figure 4

On peut également citer en exemple la séquence one-pot allylation S_N2' -Wittig réalisée par Dou et son équipe (Schéma 42).^[60] La réaction est efficace pour un grand nombre de substituant aryle ou styryle, sur l'aldéhyde comme sur le carbonate. La régiosélectivité de la S_N2' permet d'éviter la formation du diène-1,4 terminal et le rendement, tout comme la sélectivité Z/E , sont excellents.

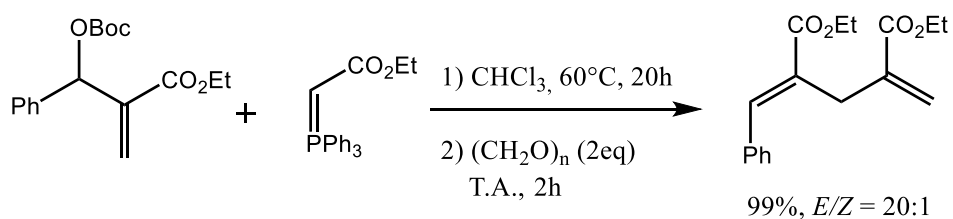


Schéma 42

2 Résultats préliminaires de notre groupe de recherche

Ces dernières années, le laboratoire du Professeur R. Robiette s'est intéressé à la synthèse de VCP à partir d'ylures de sulfonium et d'oléfines activées, et leur réarrangement. Dans ce cadre, les docteurs O. Rousseau et S. Clergue ont développé une méthode de synthèse de cyclopentènes durant leur thèse de doctorat respective.^[61] Selon cette méthodologie, un ylure de sulfonium **58** obtenu par déprotonation du sel benzylique correspondant et un diène 1,3 activé par deux EWG (**59**) s'associent pour former un VCP qui se réarrange en cyclopentène **60** sous l'action de MgI_2 (Schéma 43). Le bilan de cette procédure one-pot est une annulation (4+1) formelle.^[62] Les rendements pour cette réaction se situent entre 40% et 60%. Une version énantiosélective a également été mise au point, l'utilisation d'un sel de sulfonium chiral **61** permettant d'atteindre des e.e. supérieurs à 90%.

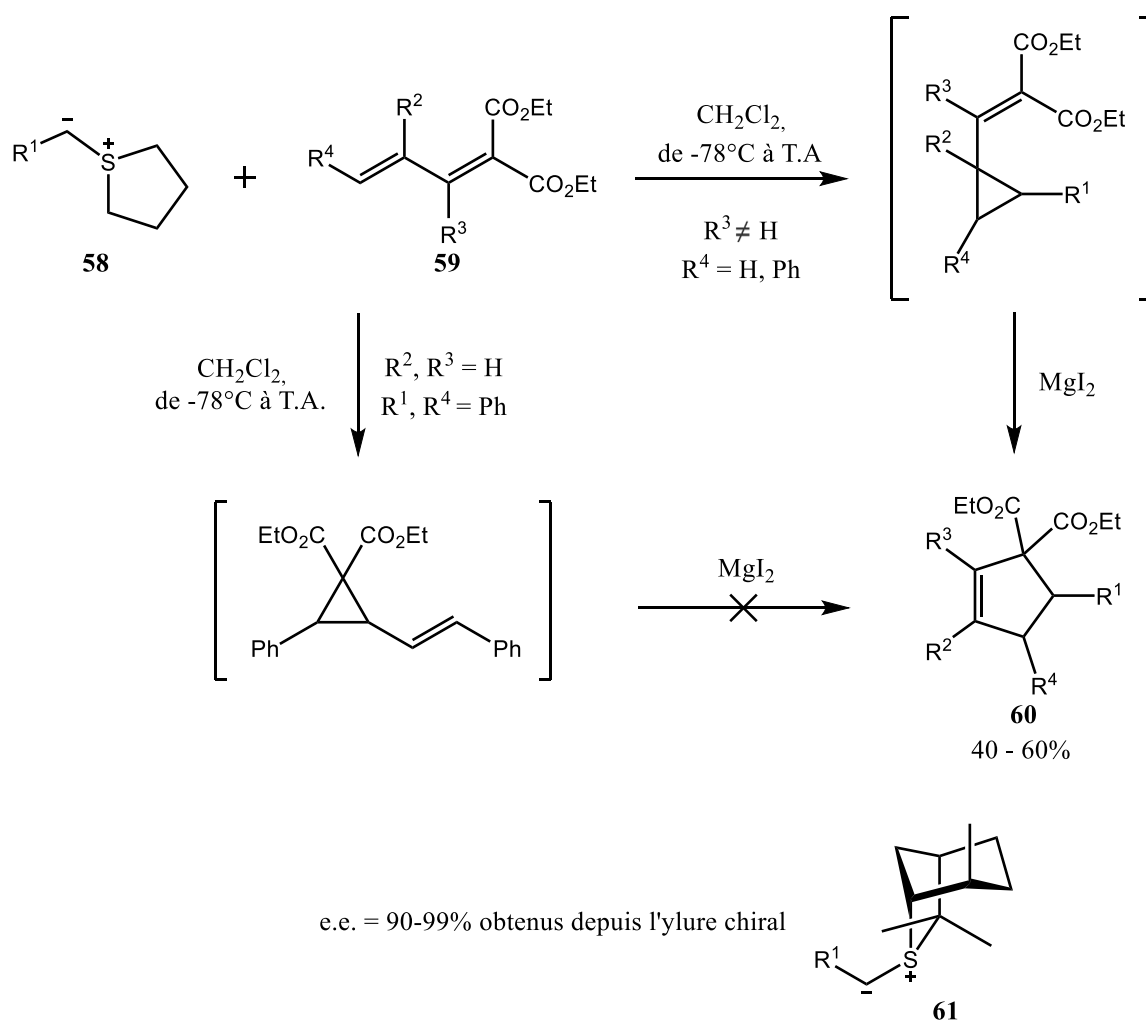
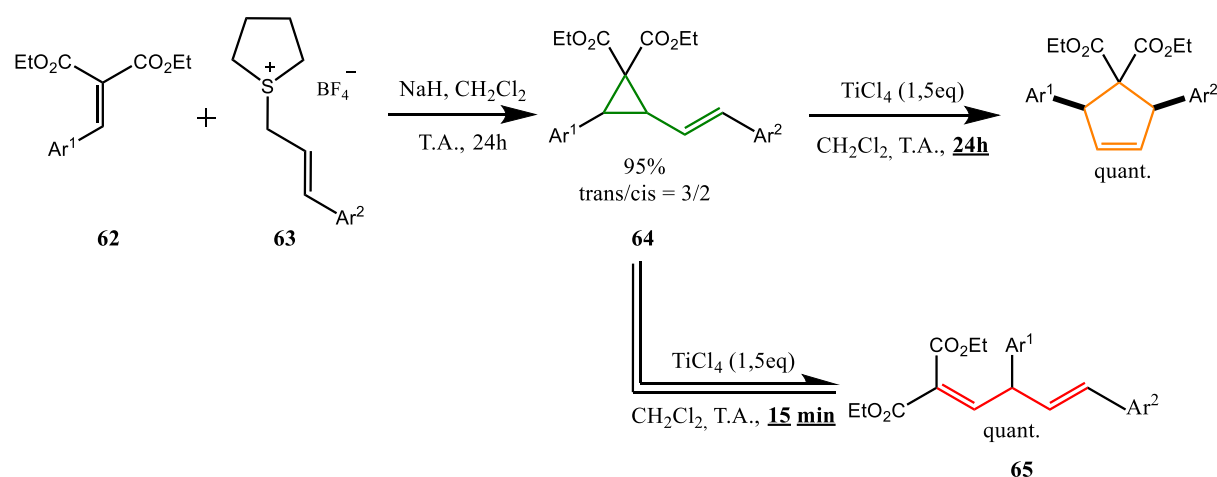


Schéma 43

La synthèse des diènes-1,3 **59** s'est révélée compliquée dans certains cas. De plus, l'attaque de l'ylure fait apparaître des problèmes de régiosélectivité dépendant des substituants présents sur le diène. En effet, la cyclopropanation sur la double liaison terminale n'est favorisée que si l'autre double liaison est encombrée par un substituant ($R^3 \neq H$).

Pour pallier à ces inconvénients, les docteurs G. Dequierez et M. Richald ont travaillé au développement d'une annulation (3+2) (Schéma 44).^[63] Ils ont montré que l'utilisation d'un alcène activé **62** avec un sel de sulfonium allylique **63** permet l'obtention du VCP **64** correspondant. L'utilisation du chlorure de titane (IV) permet ensuite le déclenchement du réarrangement VCP-CP ; le bilan des deux étapes représentant une annulation (3+2) formelle.

De manière inattendue mais très intéressante, au cours des études d'optimisation du réarrangement, M. Richald a observé qu'un changement de conditions expérimentales conduit dans certains cas à la formation d'un autre produit, un diène-1,4 **65** (Schéma 44). Il a même été possible de dégager des conditions de réaction permettant l'obtention de ce diène-1,4 de manière exclusive : l'utilisation d'un équivalent de $TiCl_4$ pendant 15 minutes à température ambiante (Conditions A) ou 1 équivalent de $FeCl_3$ pendant 24h à la même température (Conditions B).



Ces observations sont très intéressantes étant donné le challenge que représente la synthèse de diène-1,4 en chimie organique, en particulier lorsque le carbone central doit être substitué (voir 1.4.2). Le réarrangement de VCP observé par M. Richald pourrait constituer une méthode générale et douce permettant la synthèse de diènes-1,4 substitués au niveau du carbone central sp^3 . Le mécanisme proposé débute par l'ouverture du cyclopropane assistée par la complexation du chlorure de titane. Deux chemins réactionnels peuvent ensuite être imaginés (Schéma 45):

- ouverture hétérolytique côté vinyle suivi de la migration du phényle (Chemin A),
- ouverture hétérolytique côté phényle suivi de la migration du groupement styryle (Chemin B).

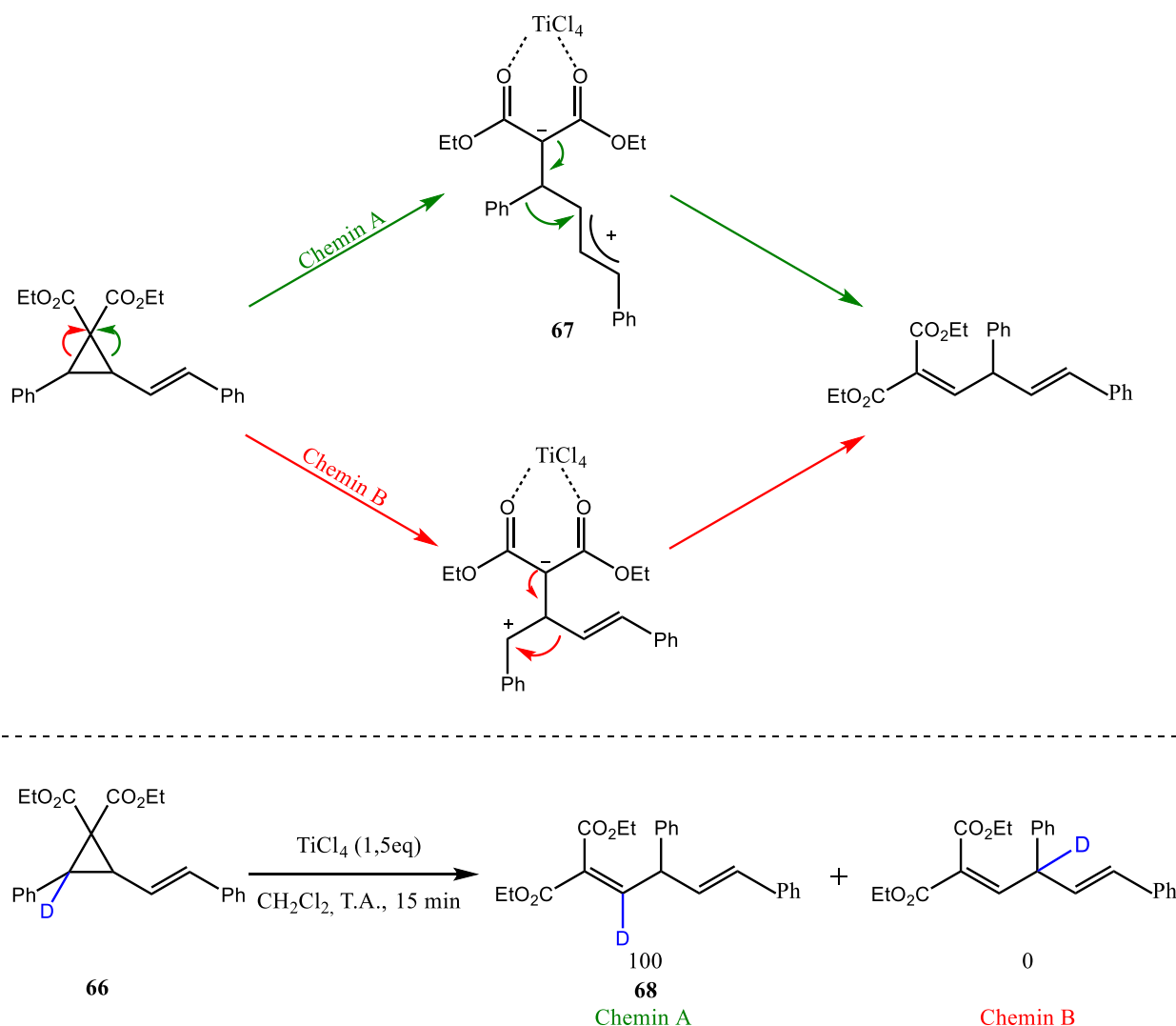


Schéma 45

Une expérience de deutériation effectuée par Maximilien Richald a permis de discriminer les deux mécanismes (Voir Schéma 45). En effet, la mise en réaction du VCP deutérié **66** avec 1,5 équivalent de chlorure de titane(IV) pendant 15 minutes a mené exclusivement au diène-1,4 possédant un deutérium en β des deux esters **68**, obtenu par une ouverture côté styryle **67**.

Les conditions de réactions semblent suggérer que le diène-1,4, obtenu plus rapidement, est le produit cinétique, tandis que le cyclopentène est le produit thermodynamique. Ceci est corroboré par le fait que, lorsque le diène-1,4 est remis en conditions de réaction, le cyclopentène est obtenu, prouvant ainsi la réversibilité de la formation du diène-1,4. Il est donc proposé que les produits sont formés à partir d'un intermédiaire zwitterionique ouvert commun. L'attaque de la charge négative sur le carbone (e) mène à la cyclisation, tandis que la migration du phényle sur le carbone (c) fournit le diène-

1,4 (Schéma 46). La migration et la cyclisation sont donc en compétition depuis un même intermédiaire ouvert.

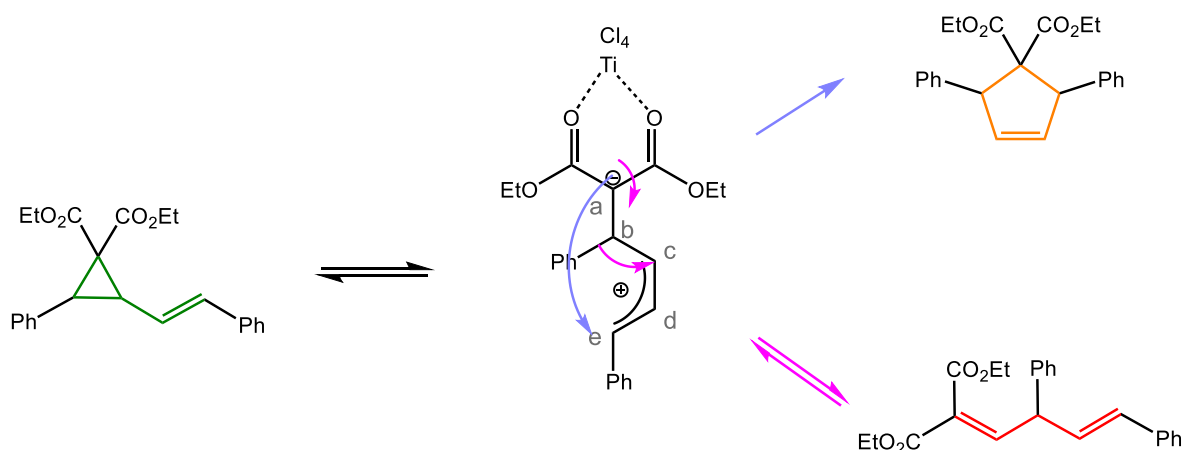


Schéma 46

Cette proposition est soutenue par les études théoriques menées par le doctorant A. Delbrassinne (Schéma 47). Le diène-1,4 est identifié comme étant le produit cinétique, tandis que le cyclopentène est le produit thermodynamique. Cette observation correspond aux conditions expérimentales : 15 minutes de réaction pour favoriser le diène contre 24h pour compléter la synthèse du cyclopentène.

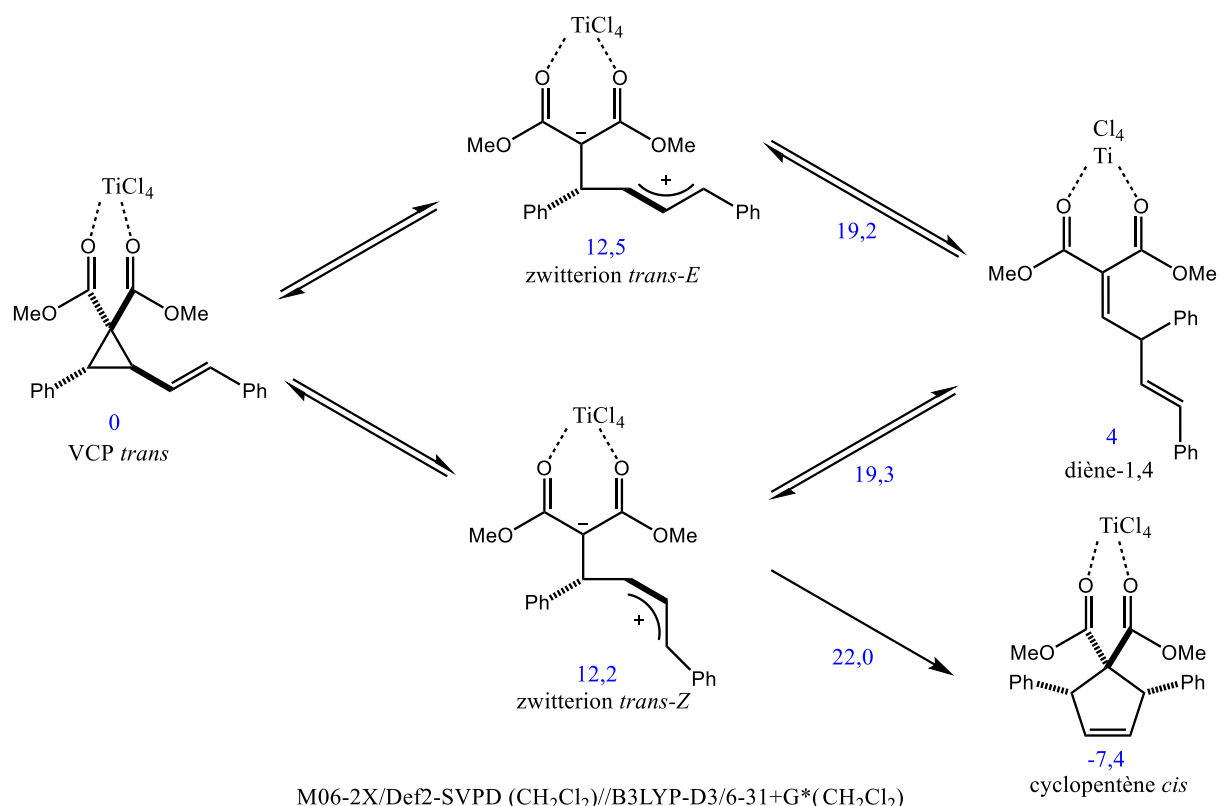
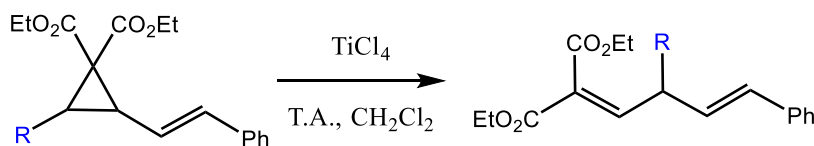


Schéma 47 (énergies libre relatives exprimées en kcal/mol)

Durant leurs travaux, le docteur M. Richald et A. Delbrassinne ont élargi le champ d'application de la méthode à divers groupes migrants.^[65] Le Tableau 1 présente une liste non-exhaustive des diènes-1,4 obtenus.

Tableau 1:



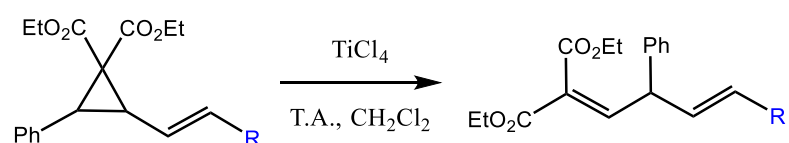
Entrée	R	Eq. TiCl ₄	Rendement
1	Ph	1	95%
2	<i>p</i> -MePh	1	95%
3	<i>p</i> -MeOPh	0,4	Quant.
4	<i>p</i> -CO ₂ MePh	1	0% ^(a)
5	<i>p</i> -FPh	1	71%
6	2-furyle	1	Quant.
7	(CH ₃) ₂ CH	1	0% ^(a)

Le temps de réaction varie en fonction du substrat^[63] (a) seul le cyclopentène est obtenu, même après des temps de réaction très courts.

Les rendements sont excellents dans les cas de migrations de cycles riches en électrons (entrées 1-3, 6 ; Tableau 1). Un cycle légèrement électro-déficient, le *para*-fluorophényle, permet d'obtenir le diène-1,4 avec un rendement inférieur (entrée 5). La migration d'alkyles (entrée 7) ou de cycles fortement appauvris en électron (entrée 4) n'a par contre pas eu lieu, à la place c'est le cyclopentène correspondant qui a été isolé. Ceci peut s'expliquer par le fait ces groupes présentent une aptitude migratoire trop faible, qui défavorise la migration et rendent de ce fait la cyclisation non seulement thermodynamiquement et mais également cinétiquement favorisée.

La substitution de la partie vinyle, apportée par l'ylure, a également été étudiée lors de la thèse de M. Richald et des travaux d'A. Delbrassinne (Tableau 2).^[65]

Tableau 2:



Entrée	R	Eq. TiCl ₄	Rendement
1	<i>p</i> -MeOPh	1	0% (a)
2	2-furyl	1	0% (a)
3	<i>p</i> -CO ₂ MePh	1,5	Quant.
4	<i>p</i> -MePh	1,5	40%
5	<i>i</i> -Pr	1,5	90% (b)
6	H	1,5	41% (b)

(a) seul le CP a été obtenu. (b) rendement déterminé par RMN ¹H du produit brut à l'aide d'un standard interne (DMT)

Le réarrangement de VCP présentant un aryle riche en électron sur la partie vinyle mène à la formation exclusive du cyclopentène correspondant (entrées 1-2, Tableau 2). Ces groupements affectent peu la migration, tout en accélérant la cyclisation. Les autres substituants testés ont permis d'obtenir le diène-1,4 avec des rendements allant jusqu'à quantitatif (entrées 3-6).

3 Objectifs et stratégies

3.1 Migration de groupes alkyles

Nous avons vu que notre laboratoire a découvert et développé un nouveau réarrangement de vinylcyclopropanes en diènes-1,4 catalysé par un acide de Lewis (voir 2.). Cette méthodologie souffre cependant encore à ce stade de sérieuses limitations. En particulier, toutes les tentatives de migration de groupes alkyles effectuées par le docteur M. Richald se sont soldées par des échecs. Pourtant, la plupart des motifs diènes-1,4 présents dans les composés naturels présentent un groupement alkyle sur leur carbone sp^3 central. La migration de groupe alkyle est donc notre objectif premier.

La stratégie envisagée pour obtenir des diènes-1,4 résultants de la migration d'alkyles est de ralentir la réaction compétitive de cyclisation. La synthèse des VCP suivra la stratégie mise en place pour la voie (3+2) (voir 2.), via un sel de sulfonium allylique et une oléfine activée (Schéma 48). Notre hypothèse est qu'en faisant varier les substituants du sel de sulfonium il sera possible de défavoriser la cyclisation en encombrant la double liaison ($R^2 = R^3 = \text{Ph}$ ou Me) ou en exploitant les règles de Baldwin (voir 4.2.2. pour plus de détails). L'oléfine activée portera les différents groupes migrants. Les conditions de réarrangement seront étudiées en variant le temps de réaction et la nature de l'acide de Lewis.

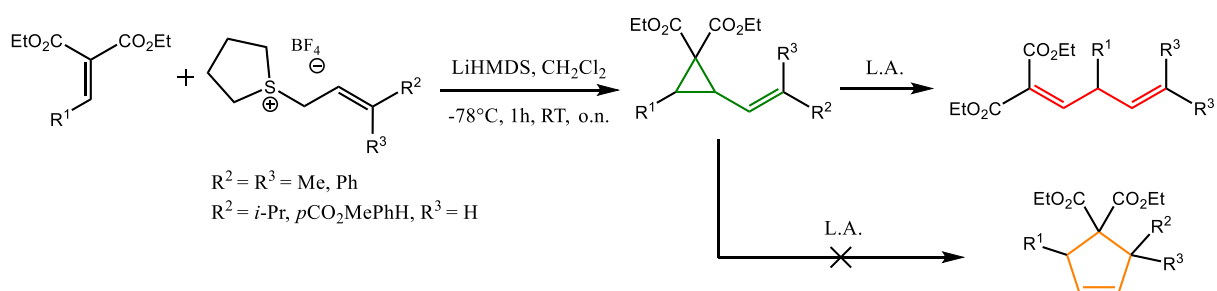


Schéma 48

3.2 Homologations d'oléfines activées

Fort des résultats obtenus lors du réarrangement de vinylcyclopropanes en diènes-1,4 et de la compréhension du mécanisme associé, nous nous proposons de développer une nouvelle méthodologie apparentée.

En démarrnant d'une oléfine activée de la méthode (3+2) et d'un sel de sulfonium benzylique de la méthode (4+1) (voir 2.), les conditions de synthèse des VCP mèneraient à un cyclopropane D-A (Schéma 49). Sous l'action d'un acide de Lewis, nous pouvons nous attendre à l'ouverture de ces cyclopropanes suivie par la migration-1,2 d'un des substituants. La séquence complète correspond à une homologation de l'oléfine activée de départ. En partant de la réaction de référence ($R^1 = \text{Ar} = \text{Ph}$) nous optimiserons les conditions de réaction de cette transformation, et ensuite explorerons son champ d'application.

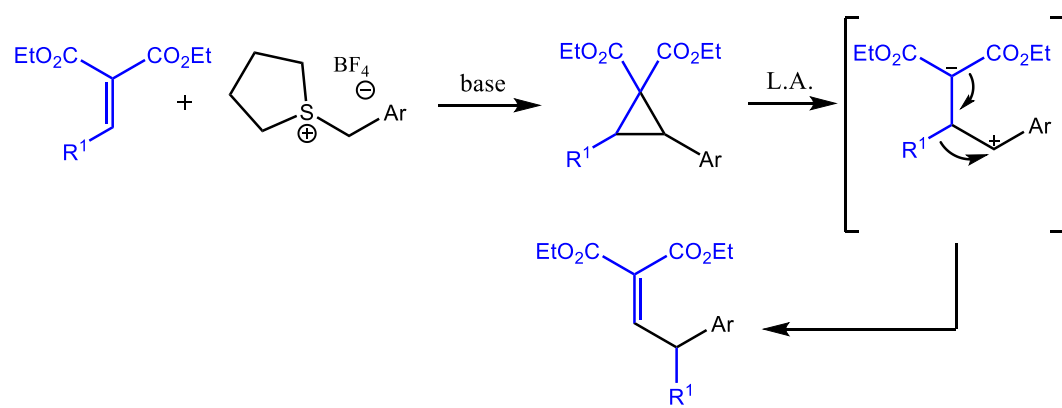


Schéma 49

4 Résultats et discussions

4.1 Synthèse des réactifs

4.1.1 Sels de sulfonium

Les sels de sulfonium ont été obtenus à partir des dérivés bromés ou des alcools correspondants. Dans cette stratégie, le soufre, sous forme de THT (tétrahydrothiophène), agit comme un nucléophile au cours d'une S_N2 sur un substrat possédant un bon groupe partant (Schéma 50).

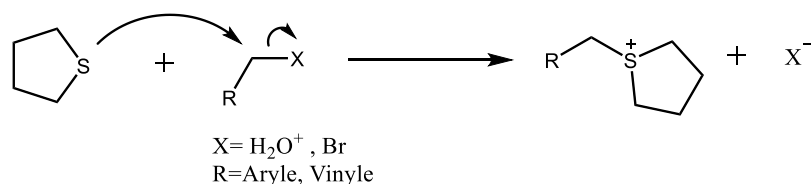


Schéma 50

4.1.1.1 Sels de sulfonium benziliques

Les deux sels benzyliques utilisés lors de nos recherches étaient disponibles en quantité suffisante au laboratoire. Leur synthèse a été effectuée par la voie suivante depuis un composé bromé commercial (Schéma 51).

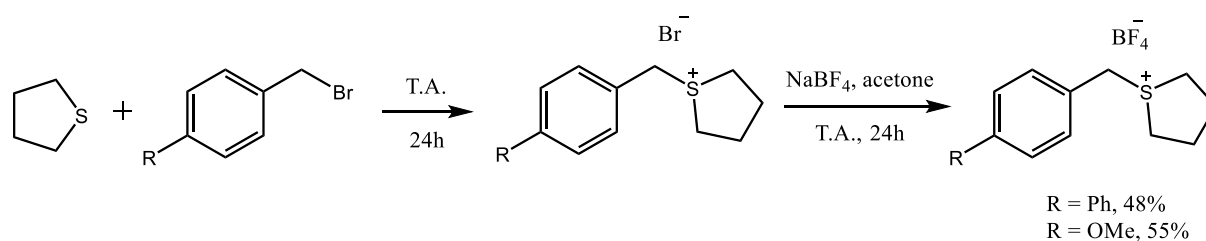


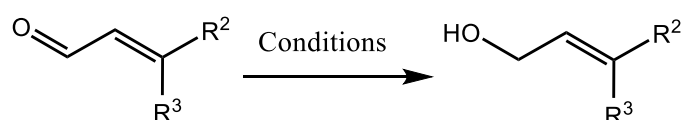
Schéma 51

L'échange bromure/tétrafluoroborate permet d'obtenir un sel moins hygroscopique et plus soluble dans les solvants de réaction.^[64]

4.1.1.2 Sels de sulfonium allyliques

Dans cette méthode mise au point par l'équipe d'Aggarwal,^[66] la formation des sels nécessite un alcool allylique possédant les substituants souhaités. Ces alcools sont obtenus par réduction des aldéhydes correspondants, dans des conditions de réactions reprises ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3:



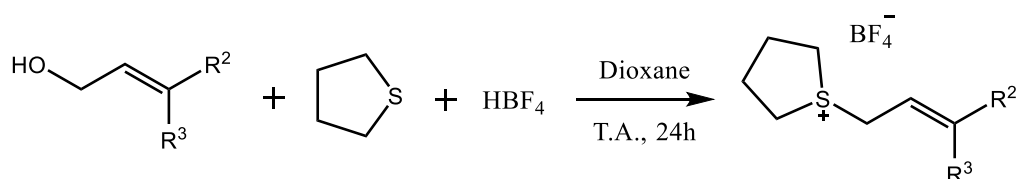
Entrée	Produit	R ²	R ³	Conditions	Rendement
1	1a	<i>i</i> -Pr	H	LiAlH ₄ , Et ₂ O, 0°C 1h, T.A. 1h	73%
2	1b	Me	Me	LiAlH ₄ , Et ₂ O, 0°C 1h, T.A. 1h	45%
3	1c	Ph	Ph	NaBH ₄ , MeOH, 0°C 3h	88%

Le premier rendement obtenu pour le (*E*)-4-méthylpent-2-ène-1-ol **1a** (R² = *i*-Pr) était de 15%. Ce produit s'est avéré être instable, il doit être engagé rapidement dans la synthèse du sel de sulfonium correspondant. Les produits de la dégradation étant volatils, la formation de ceux-ci est favorisée à pression réduite. Le séchage du produit se doit donc d'être sommaire afin d'atteindre des rendements plus élevés, comme celui indiqué dans le Tableau 3.

Le LiAlH₄ a pu être utilisé sans soucis dans deux des cas (**1a** et **1b**) malgré son fort pouvoir réducteur. Néanmoins, lors de la réduction du 3,3-diphényl-acétaldéhyde un problème de chimiosélectivité est apparu, le seul produit obtenu étant du 3,3-diphényl-1-propanol issu de la réduction simultanée du carbonyle et de la double liaison. Cette difficulté a été contournée en utilisant le NaBH₄ comme agent réducteur. Le protocole au NaBH₄ fourni l'alcool avec un rendement plus élevé, probablement dû au traitement plus facile du brut réactionnel comparé à celui issu de la réaction avec LiAlH₄, et aucune trace de la réduction de la double liaison n'a été observée.

Les sels de sulfonium allyliques sont ensuite obtenus par S_N2 du THT sur l'alcool, qu'il soit commercial ou obtenu par réduction (Tableau 4). Cette réaction se fait en présence d'un acide qui déterminera la nature de la partie anionique du sel. L'hexafluorophosphate permet de faciliter la purification par précipitation, mais dans certains cas le sel de sulfonium produit est insoluble dans les solvants de réaction. Le tétrafluoroborate a donc été privilégié, malgré sa tendance à former des sels sous forme de liquides ioniques, donc non-purifiables par précipitation.

Tableau 4:



Entrée	Produits	R ²	R ³	Rendement
1	2a	<i>i</i> -Pr	H	28%
2	2b	Me	Me	46%
3	2c	Ph	Ph	55%
4	2d	Ph	H	40%

Les faibles rendements sont inhérents à la méthode de synthèse et à la purification complexe des sels de sulfonium allyliques. Ceux-ci sont stables des mois dès lors qu'ils sont conservés dans un dessiccateur.

Le sel **2e** utilisé dans ce travail était disponible au laboratoire et n'a pas dû être synthétisé dans le cadre de ces recherches (Figure 5).

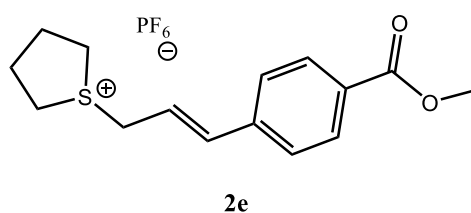


Figure 5

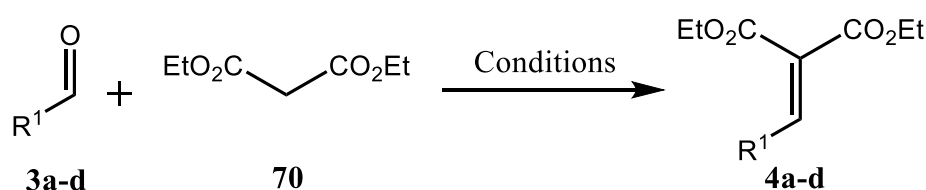
Pour des raisons pratiques, le contre-ion est dans ce cas-ci l'hexafluorophosphate, le sel tétrafluoroborate n'étant pas soluble dans les solvants de réaction.^[63]

4.1.2 Oléfines activées

Etant donné qu'elles sont impliquées dans les deux parties de ce projet, les oléfines activées sont d'une importance majeure. De plus, la double liaison est porteuse du groupe destiné à la migration, leur substitution est donc capitale. Leur méthode de synthèse se devait d'être aussi courte et performante que possible et permettant une grande diversité de substitution.

Les oléfines activées **4a-f** sont issues d'une réaction de Knoevenagel entre un aldéhyde substitué **3a-d** et le malonate de diéthyle **70**. Les différentes conditions de réaction expérimentées sont reprises dans le Tableau 5.

Tableau 5 :



Entrée	R ¹	Eq. Aldéhyde	Conditions	Produit (rendement)
1	<i>i</i> -Propyle	1	Pipéridine (0,1 éq.), toluène, T.A., 16h	Oléfine 4a et malonate (1/2,17) ^(a)
2	<i>t</i> -Butyle	1	Pipéridine (0,2 éq.), toluène, T.A., 36h	Malonate uniquement
3	<i>t</i> -Butyle	1	Pipéridine (0,2 éq.), AcOH (0,2 éq.), EtOH, T.A., 24h	Malonate uniquement
4	Cyclopropyle	1	Pipéridine (0,2 éq.), AcOH (0,2 éq.), EtOH, T.A., 24h	Oléfine 4c et malonate (1/0,2) ^(a)
5	Cyclopropyle	1,37	Pipéridine (0,2 éq.), AcOH (0,2 éq.), toluène, T.A., 36h	Oléfine 4c (87%)
6	Phényle (deutééré)	1	Pipéridine (0.15 éq.), AcOH (0.15 éq.), EtOH, 48h, reflux	Oléfine 4d (26%)

(a) rapport des produits estimé par RMN¹H

Pour l'entrée 1, des conditions similaires à celles ayant fait leurs preuves lors de la synthèse de diènes-1,3 activés par A. Delbrassinne ont été testées (voir 2.).^[64] Le brut réactionnel obtenu montre dans ce cas une conversion incomplète, tout comme avec les conditions de l'entrée 4. Le malonate de diéthyle présent dans le brut réactionnel est, de plus, difficile à éliminer. La purification qui a été effectuée pour l'entrée 6 se fait par distillation sous vide pendant 8 heures, suivie quand c'est nécessaire par une chromatographie flash. C'est un processus qui présente des risques de dégradation pour les oléfines. Les conditions décrites à l'entrée 5 nécessitent un excès d'aldéhyde, mais elles permettent de s'affranchir de la purification.

Le pivaldéhyde **3b** (entrée 2 et 4) s'est montré particulièrement inerte vis-à-vis de la réaction de Knoevenagel. Un protocole différent a donc dû être mis en place pour obtenir l'oléfine activée portant un *tert*-butyle (Schéma 52).^[67]

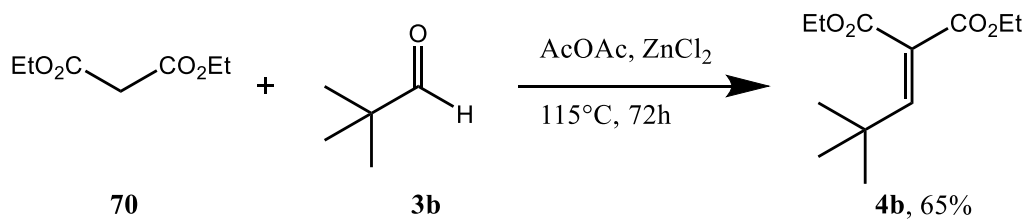


Schéma 52

Trois oléfines n'ont pas nécessité de synthèse pour ce travail (Figure 6) : **4f** et **4e** sont commerciales, tandis que **4a** était déjà disponible en quantité suffisante au laboratoire (synthèse effectuée par O. Rousseau).

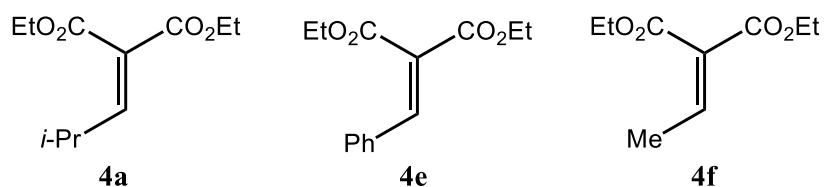
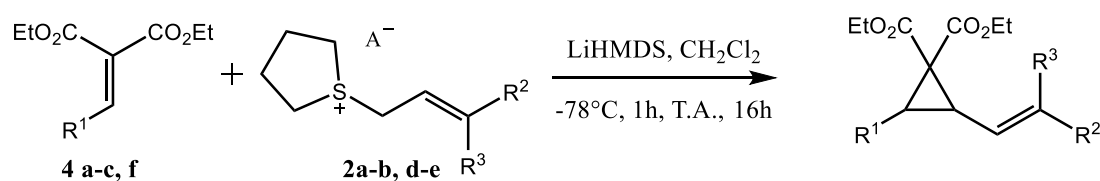


Figure 6

4.1.3 Synthèse de VCP

Les vinylcyclopropanes sont au cœur de ce travail, leur synthèse en constitue la première difficulté. Une large gamme de VCP a été obtenue en vue de réaliser leur réarrangement (Tableau 6). La diversité de substitution, sur l'oléfine activée comme sur le sel de sulfonium, a permis de produire une série de vinylcyclopropanes à la réactivité variée.

Tableau 6 :



Entrée	R^1	R^2	R^3	Produit	Rendement	d.r. (<i>cis/trans</i>)
1	<i>t</i> -Bu	Ph	H	5bd	75%	0/1
2	Cyclopropyle	Ph	H	5cd	88%	1/1
3	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -Pr	H	5aa	90%	4/6
4	Me	<i>i</i> -Pr	H	5fa	91%	4/6
5	<i>t</i> -Bu	<i>i</i> -Pr	H	5ba	quant.	0/1
6	<i>i</i> -Pr	Me	Me	5ab	89%	2/5
7	<i>i</i> -Pr	Ph	H	5ad	78%	3/7
8	<i>i</i> -Pr	<i>p</i> -CO ₂ MePh	H	5ae	48%	4/5
9	<i>t</i> -Bu	<i>p</i> -CO ₂ MePh	H	5be	76%	0/1
10	Cyclopropyle	<i>i</i> -Pr	H	5ca	41%	1/2

Les rendements sont dans l'ensemble très bons, à l'exception de **5ae** et **5ca** qui ont cependant nécessités une purification par chromatographie flash.

Les rapports diastéréoisomériques penchent dans tous les cas en faveur l'isomère *trans*. Dans le cas du *t*-butyl, seul le VCP *trans* est obtenu tandis que le VCP substitué par un cyclopropyle est obtenu sous forme d'un mélange 1:1 des isomères *cis* et *trans*. Néanmoins, le d.r. des VCP n'a que peu d'importance, M. Richald ayant démontré que la mise en réaction des VCP avec un acide de Lewis s'accompagne de l'isomérisation quasi instantanée du composé *cis* en *trans*.

Il est à noter qu'à l'heure actuelle, un seul VCP utilisant le sel de sulfonium diméthyle **2b** a pu être obtenu (**5ab**) alors qu'aucun VCP possédant une double substitution par des groupes phényle ($R^2 = R^3 = Ph$) n'a pu être préparé. En effet, la purification compliquée des sels allyliques correspondants (**2b** et **2c**) limite grandement leur utilisation. La substitution de la partie vinylique est donc limitée lors de la synthèse de VCP par la voie (3+2).

4.2 Réarrangements en diènes-1,4

4.2.1 Migration de groupements alkyles

Dans le prolongement des travaux de M. Richald, l'investigation de la synthèse de diène-1,4 par migration d'un groupement alkyle a été approfondie ; le réarrangement d'un VCP porteur d'un *iso*-propyle ou d'un *iso*-butyle n'ayant jusqu'à présent mené qu'au CP *cis* correspondant (voir 2.). Dans ce but, deux nouveaux VCP **5bd** et **5cd** porteurs d'un

groupement alkyle ont été synthétisés avant d'être réarrangés dans des conditions similaires à celles de M. Richald. Dans le cas du VCP portant un groupement *tert*-butyle, seul le cyclopentène *cis* **6bd** correspondant a été obtenu (Schéma 53).

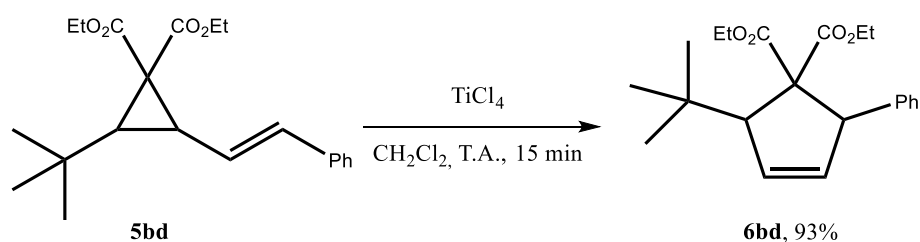


Schéma 53

En effet, malgré que l'échelle de pouvoir migratoire intrinsèque¹ calculée par A. Delbrassinne (Figure 7) montrait un groupement *tert*-butyle possédant un pouvoir migratoire supérieur à celui de l'*iso*-propyle utilisé par M. Richald, la cyclisation reste le chemin le plus favorisé.

Pouvoir migratoire relatif (calculé avec M06-2X/Def2-SVPD (DCM)//B3LYP-D3/6-31+G*(DCM))

$p\text{MeOPh} > p\text{MePh} > \text{Styryle} > \text{Ph} > p\text{ClPh} > p\text{CO}_2\text{MePh} > \text{Cyclopropyle} > \text{H} > t\text{Bu} > i\text{Pr} > \text{Me}$

Figure 7

Lorsque le réarrangement est poursuivi au-delà de 15 minutes, des traces de diène-1,4 sont détectées. De nouvelles conditions réactionnelles ont donc été élaborées, et le diène-1,4 **8ba** a été obtenu de manière quantitative (Schéma 54). Dans le cas du système *tert*-butyle/phényle, le cyclopentène est donc le produit cinétique formé de manière réversible, et le diène-1,4, dans lequel le groupement *tert*-butyle encombrant est plus éloigné des esters, est le produit thermodynamique.

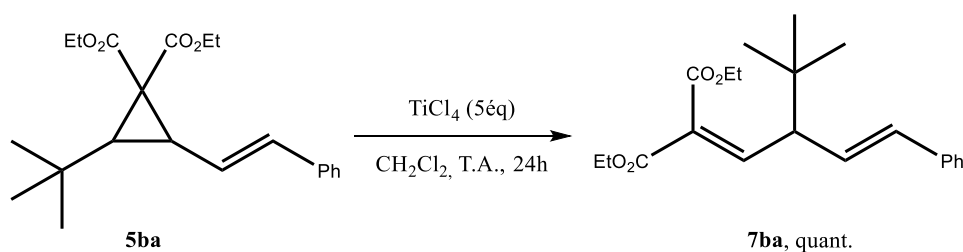


Schéma 54

¹ La barrière de migration a été calculée à partir de l'intermédiaire zwitterionique présentant le groupement migrant en bonne position (perpendiculaire au plan du carbocation) pour la migration, de manière à exclure l'influence des équilibres conformationnels.

De manière intéressante, le réarrangement du VCP porteur d'un cyclopropyle **5cd** a, lui, mené, en présence d'un équivalent de TiCl_4 à température ambiante, à un mélange diène-1,4/cyclopentène dans les proportions 4/1 (calculé sur le spectre RMN ^1H du produit brut) (Schéma 55). La même réaction effectuée à -78°C pendant une heure et une deuxième heure à température ambiante a permis d'amener le rapport diène-1,4/cyclopentène à 16/1, avec un rendement en diène-1,4 **7cd** isolé de 50%. Le diène-1,4 est donc dans ce la produit cinétique, sa formation étant favorisée à basse température.

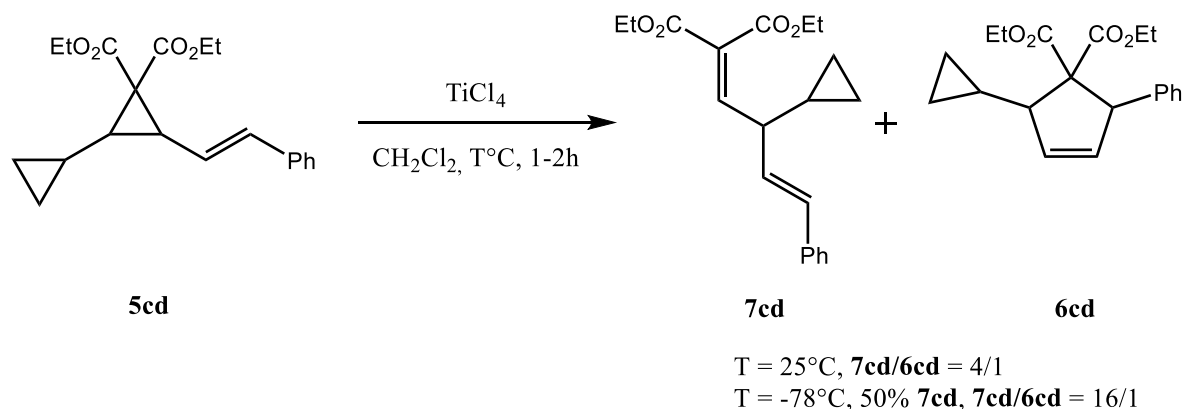


Schéma 55

La formation du diène-1,4 **7cd** dans le cas du dérivé cyclopropyle alors que le VCP substitué par un *tert*-butyle ne conduit qu'au CP est cohérente étant donné le pouvoir migratoire attendu plus élevé pour le groupement cyclopropyle (voir Figure 7). La formation du diène-1,4 dans le cas de **7cd** pourrait cependant également s'expliquer par l'ouverture hétérolytique du cyclopropane côté cyclopropyle, et non côté styryle (Schéma 56). Le carbocation ainsi formé est en effet stabilisé de par sa nature 'non-classique'.^[68] La migration-1,2 du styryle mène ensuite au diène-1,4. La discrimination de ces deux mécanismes pourrait se faire à l'aide d'une réaction de deutériation similaire à celle effectuée par M. Richald (voir 2.). L'obtention du cyclopentène en tant que produit minoritaire ne peut par contre être issue que de l'ouverture côté styryle. L'ouverture côté cyclopropyle et l'ouverture côté styryle seraient donc quoiqu'il en soit en compétition.

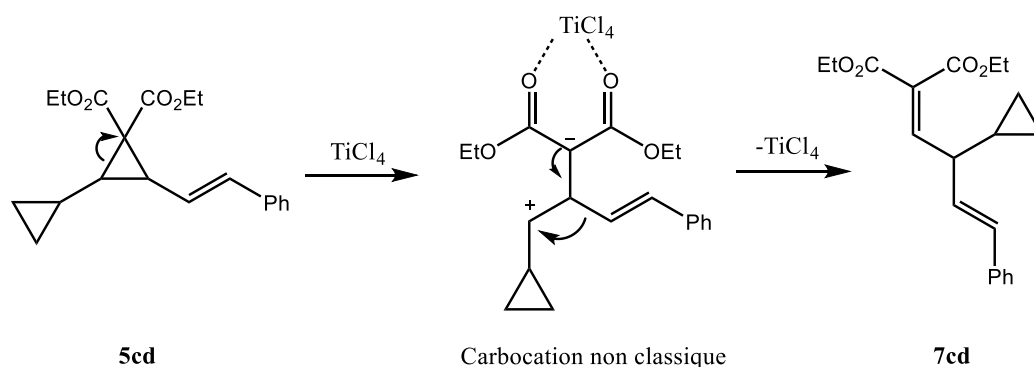


Schéma 56

Nos études ont montré que l'accès à un diène-1,4 porteur d'un groupement alkyle (autre que cyclopropyle) sur le carbone central sp^3 du motif n'était pas possible avec un groupement styryle, la réaction de cyclisation vers le CP étant thermodynamiquement et cinétiquement favorisée dans ces cas. Ralentir la réaction de cyclisation est donc un point crucial dans ce projet.

4.2.2 Stratégie favorisant la migration

Le Schéma 56 représente quatre formes de résonance du zwitterion à partir duquel la cyclisation vers le CP se déroule (Schéma 57).

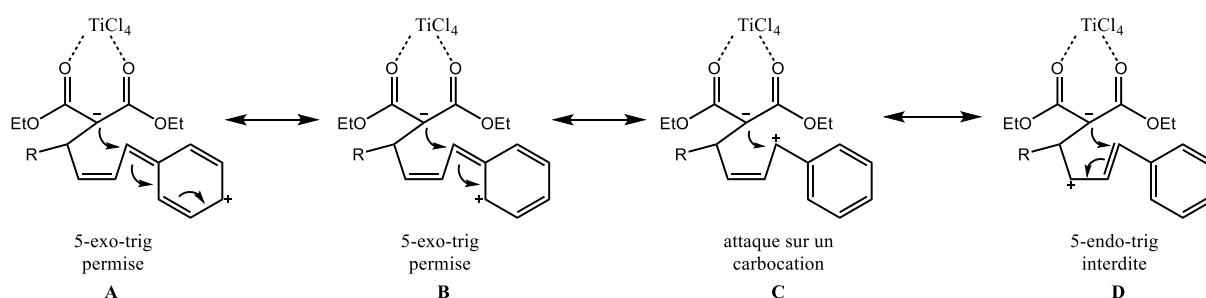


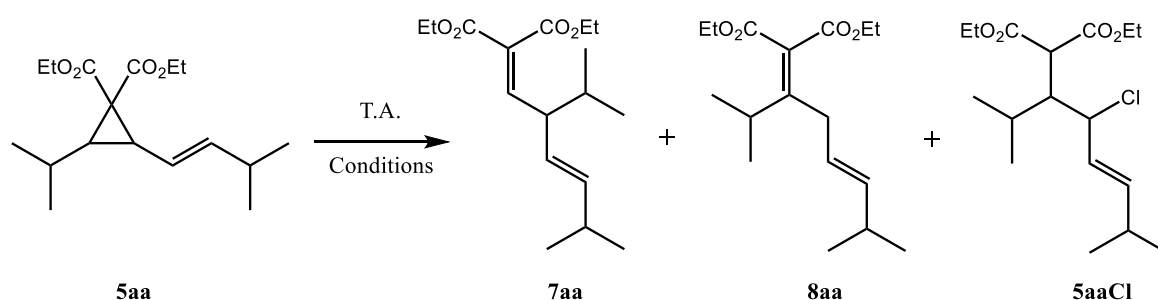
Schéma 57

Une analyse de la cyclisation vers le CP nous indique que celle-ci n'est permise que par la nature aromatique du substituent de la double liaison. En effet, la charge positive de l'intermédiaire ouvert est délocalisée à la fois dans le système allylique (**D**) et dans le noyau aromatique (**A-B**) (Schéma 56). Selon la forme de résonance, la cyclisation vers le cyclopentène peut être décrite comme une cyclisation 5-endo-trig ou 5-exo-trig. Alors que ce dernier type de cyclisation est permis d'après les règles de Baldwin, les cyclisations 5-endo-trig sont, elles, interdites selon ces mêmes règles. D'après les règles de Baldwin, la cyclisation vers le cyclopentène n'est donc permise que grâce à la délocalisation de la charge positive dans le cycle aromatique, permettant les formes de résonance **A-B**.

Dans le cas d'un groupement vinyle substitués cette fois par un aryle électro-déficient, la délocalisation de la charge positive dans le cycle est moins stabilisante. Les formes mésomères menant à une cyclisation permise sont donc sous-représentées dans la résonance. On peut donc, dans ce cas, s'attendre à ce que la cyclisation s'en trouve moins favorisée, ralentie. Cet effet devrait être encore plus marqué avec des groupements vinyliques substitués non plus par un aromatique mais par un groupement alkyle. Dans ce cas, aucune forme mésomère ne mène à une cyclisation 5-exo-trig permise.

Afin de ralentir la cyclisation et favoriser la synthèse des diènes-1,4, la substitution de la partie vinyle a donc été modifiée. Bien que l'optimisation de la réaction aurait été plus simple avec un meilleur groupe migrant comme le tert-butyle, seul l'oléfine iso-propyle **4a** était disponible au début de nos recherches. Le cyclopropane **5aa** a donc été sélectionné comme système de référence. Le Tableau 7 détaille les conditions expérimentées lors du réarrangement de ce VCP.

Tableau 7 :



Entrée	Conditions	Rendement 7aa	Rendement 8aa	Rendement 5aaCl
1	TiCl ₄ , 15 min	0	0	23% ^(a)
2	TiCl ₄ , 1 h	0	0	58% ^(b)
3	TiCl ₄ , 4 h	0	0	59% ^(a)
4	TiCl ₄ , 16 h	0	0	56% ^(a)
5	FeCl ₃ , 1 h	0	13% ^(a)	0
6	FeCl ₃ , 2 h 30	0	26% ^(b)	0
7	FeCl ₃ , 16 h	0	25% ^(a)	0

(a) rendement calculé sur base du spectre RMN ¹H du brut réactionnel en utilisant le DMT comme standard interne, (b) rendement en produit isolé.

Du cyclopentène n'a été détecté dans aucune des réactions nécessaires à l'étude des conditions de réarrangement (Tableau 7), en bon accord avec notre raisonnement (voir ci-dessus) et confirmant l'efficacité de notre stratégie pour défavoriser la cyclisation.

Aucune des conditions testées n'a cependant permis d'obtenir le diène-1,4 souhaité. La réaction en présence de TiCl₄ est complète après une heure et un temps de réaction plus long ne change pas la composition du milieu réactionnel. La formation du produit chloré **5aaCl** dans ce cas peut être expliquée par l'attaque d'un ion chlorure (fournit par l'acide de Lewis) sur l'intermédiaire zwitterionique ouvert. Ce type de réactivité a déjà été observé dans notre laboratoire.^[64] Le mécanisme de formation de ce produit n'a pas été investigué d'avantage.

Changer la nature de l'acide de Lewis n'a pas permis d'obtenir le diène-1,4 souhaité, mais un autre produit intéressant (**8aa**) a été détecté. Ce type de composé, appelé « diène secondaire », avait été observé à une seule occasion par M. Richald, sous forme de traces. Après purification, il a été possible d'obtenir le diène secondaire avec un rendement isolé de 26% (Tableau 7, entrée 6). Le mécanisme expliquant la formation de ce produit est présenté au Schéma 58. Le mécanisme proposé implique la migration-1,2 d'un hydruure, à la place du groupement *isopropyle*. Les hydruures sont en effet connus pour avoir un pouvoir migratoire similaire, ou meilleur, que les groupements alkyles (voir Figure 7).

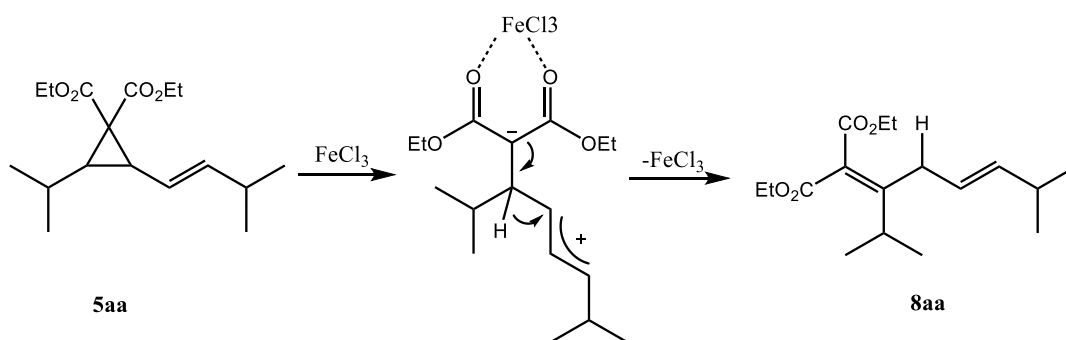
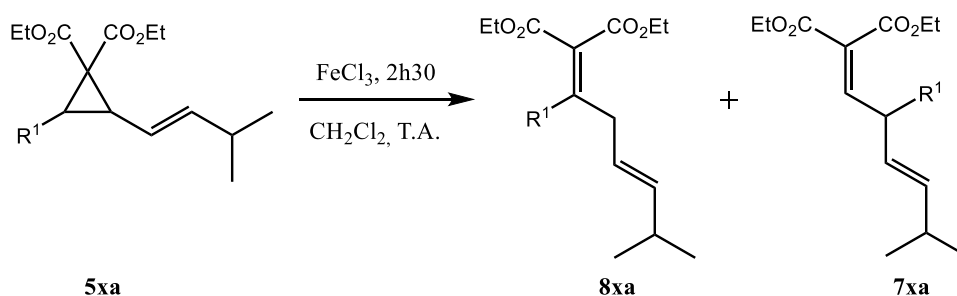


Schéma 58

La migration d'isopropyle semble donc limitée par le pouvoir migratoire supérieur de l'hydrogène. Dès lors, d'autres alkyles ont été utilisés pour obtenir des diènes-1,4. Les résultats les plus intéressants ayant été obtenus avec le chlorure de fer(III), c'est donc cet acide de Lewis qui a été utilisé pour l'élargissement de la méthode tout en évitant la formation de sous-produits chlorés (Tableau 8).

Tableau 8 :



Entrée	R ¹	VCP	Rendement 8xa	Rendement 7xa
1	Me	5fa	39%	0
2	cyclopropyle	5ca	0	54%
3	<i>t</i> -butyle	5ba	0	57%

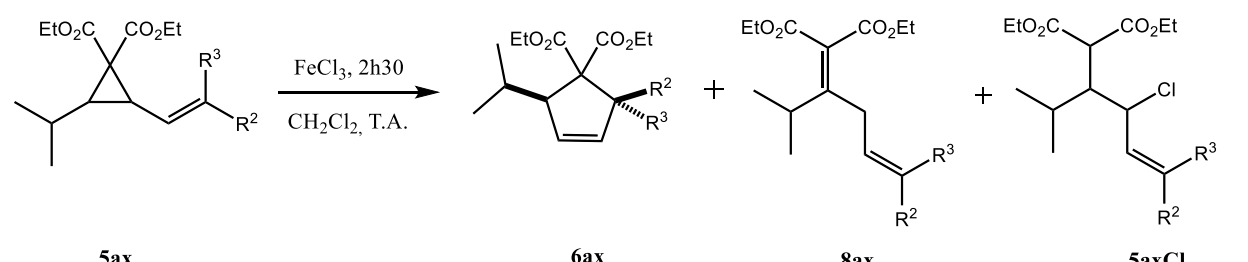
Le premier groupement qui a été investigué est le groupement méthyle (R¹ = Me). Dans ce cas, le réarrangement en présence de FeCl₃ a permis d'obtenir le diène secondaire **8fa** avec 39% de rendement. Néanmoins, le diène-1,4 souhaité n'a pas été formé. Le pouvoir migrateur du méthyle étant également inférieur à celui de l'hydrogène (voir Figure 7). L'utilisation d'un meilleur groupement migrant a donc été notre objectif suivant. Le réarrangement du VCP **5ca** portant un cyclopropyle a permis d'obtenir le diène-1,4 **7ca** attendu, avec un rendement moyen de 54%.

Une fois la synthèse de l'oléfine portant le groupement *tert*-butyle accomplie la cyclopropanation et le réarrangement subséquent du VCP **5ba** a été une priorité. L'activation au chlorure de fer n'a pas fourni le diène secondaire (**8ab**). A la place, c'est le diène-1,4 (**7ba**) résultant de la migration du *tert*-butyle qui a été obtenu avec un rendement de 57%. La migration préférentielle du groupement *tert*-butyle par rapport à l'hydrogène est a priori surprenante étant donné le pouvoir migratoire intrinsèque plus élevé de ce dernier. Il est possible que les aptitudes migratoires relatives calculées ne soient pas suffisamment précises. Une autre explication pourrait être que la migration du groupement *tert*-butyle est favorisée pour des raisons conformationnelles. En effet, afin de migrer, le groupement migrant doit se positionner de manière perpendiculaire au plan du carbocation (pour que la liaison C-R¹ soit bien alignée avec l'orbitale p vide du carbocation). Il se pourrait donc que l'encombrement stérique important du groupement *tert*-butyle favorise son positionnement en cette position et/ou défavorise celui de l'hydrogène en cette position.

4.2.3 Champ d'application de la méthode

Afin d'étendre le champ d'application de la méthodologie, nous avons ensuite fait varier la substitution de la partie vinyle, avec à l'esprit la nécessité de ralentir la cyclisation vers le cyclopentène (Tableau 9).

Tableau 9 :



Entrée	R ³	R ²	VCP	Rendement 6ax (<i>cis:trans</i>)	Proportion 5axCl	Proportion 8ax
1	Me	Me	5ab	/	/	/
2	H	<i>p</i> CO ₂ MePh	5ae	0	9	10
3	H	Ph	5ad	86% (1:0)	0	0

Le réarrangement du VCP **5ad** porteur d'un groupement styryle aboutit à nouveau uniquement à la formation du CP correspondant (Entrée 3, Tableau 9). Le changement d'acide de Lewis ne permet pas de favoriser la migration par rapport à la cyclisation.

La réaction à partir du VCP substitué par deux méthyles géminaux (**5ab**) est un échec : elle a mené à un mélange complexe de produits non-identifiés (entrée 1). L'utilisation d'un aryle électroappauvri sur la partie vinyle a permis d'efficacement défavoriser la cyclisation vers le CP. Malheureusement, le produit brut est composé presque à moitié de produit chloré, une première en ce qui concerne l'utilisation du chlorure de fer comme acide de Lewis. L'autre produit issu de ce réarrangement est le diène secondaire **8ae**.

L'utilisation d'un groupe migrant ayant fait ses preuves tel que *t*-Bu, en combinaison avec une partie vinyle porteuse du *para*-esterphényle a fourni le diène-1,4 **7be** correspondant dans les mêmes conditions de réaction (Schéma 59). Ceci qui confirme l'efficacité des groupement aryles électrodéficients pour favoriser la migration par rapport à la formation de cyclopentène. La réaction est récente et n'a pas encore été purifiée, le rendement n'est donc pas disponible actuellement, mais le diène-1,4 a été identifié par RMN comme étant le produit majoritaire de la réaction. Le produit secondaire principal est le produit chloré correspondant **5beCl**.

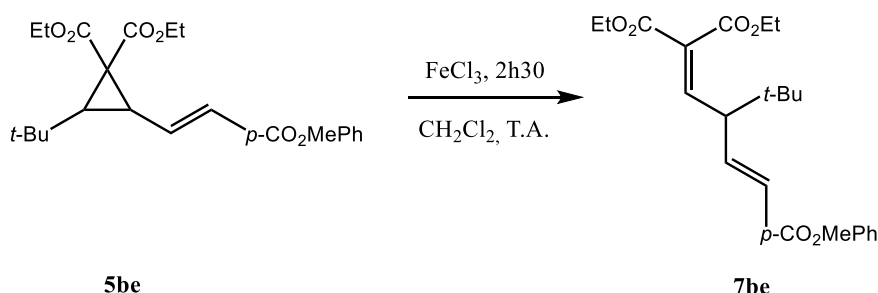


Schéma 59

4.3 Homologation des oléfines activées

L'utilisation de nos oléfines activées avec les sels de sulfonium benzyliques, développés dans notre laboratoire dans le cadre des études sur l'annulation (4+1), devrait mener à un autre type de cyclopropanes D-A. Dans ce cas, le groupement donneur n'est plus un vinyle, mais un aryle, menant donc à des biarylcyclopropanes. Le réarrangement de ces cyclopropanes en présence d'un acide de Lewis en oléfines homologuées sera investigué dans cette partie du travail.

4.3.1 Système de référence

Le système diphenyle **10ea** a été choisi comme substrat de référence (Schéma 60).

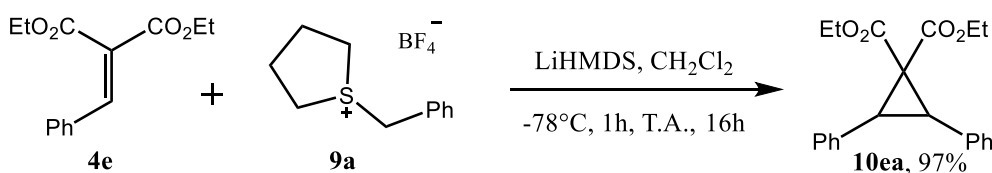
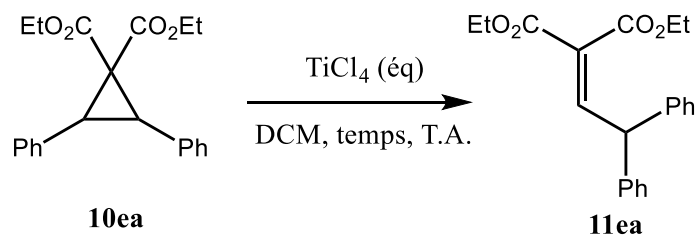


Schéma 60

Les conditions de cyclopropanation exploitées lors de la synthèse de vinylcyclopropanes se sont révélées également efficaces pour obtenir le biarylcyclopropane. Les rapports diastéréoisomériques restent anecdotiques, 5:4 (*cis:trans*), dans le cas de **10ea** repris ci-dessus, avec tout de même un excellent rendement de 97%.

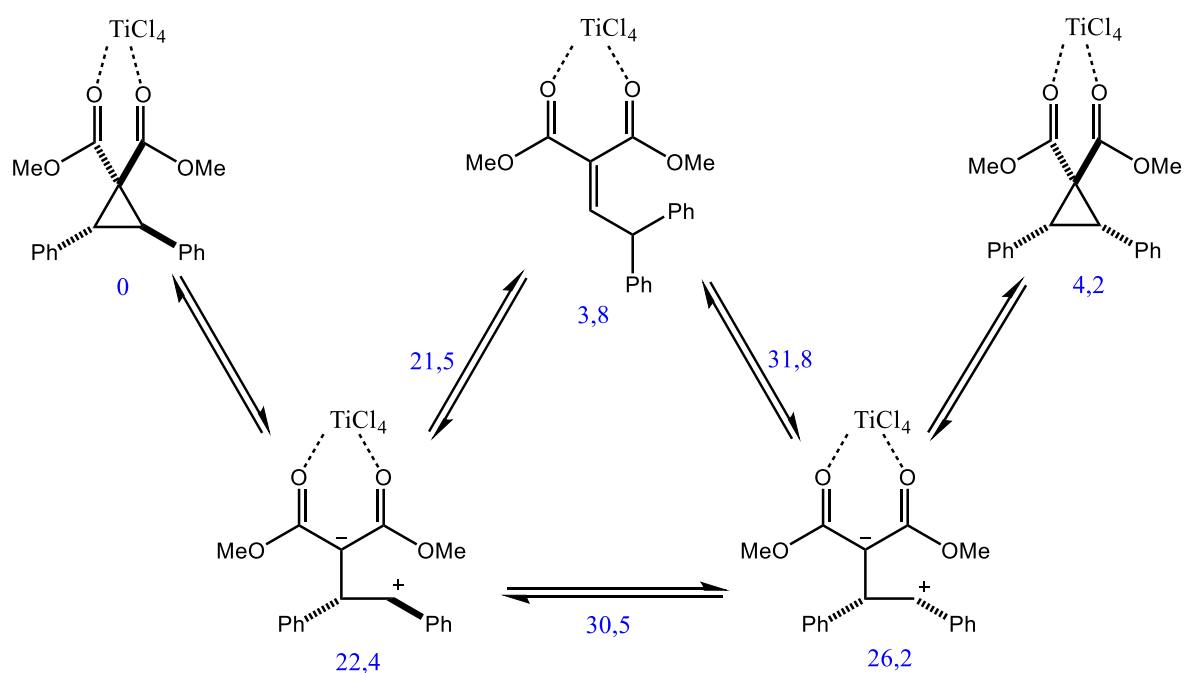
Nous avons ensuite procédé à l'étude du réarrangement de **10ea** dans différentes conditions, en présence de TiCl_4 (Tableau 10).

Tableau 10 :



Entrée	Eq TiCl ₄	Temps	Conversion	Rendement
1	1	40 min	9%	/
2	1	4h	54%	/
3	1	16h	77%	/
4	3	72h	100%	91%

Le taux de conversion, estimé d'après l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel, indique que la réaction n'est complète qu'après 3 jours et en présence d'un excès d'acide de Lewis. Des calculs théoriques menés par Arnaud Delbrassinne dans le cadre de ce travail ont permis de rationaliser cette observation (Schéma 61).



M06-2X/Def2-SVPD (DCM)//B3LYP-D3/6-31+G*(DCM)
 Valeurs d'énergies libres relatives, exprimés en kcal/mol

Schéma 61

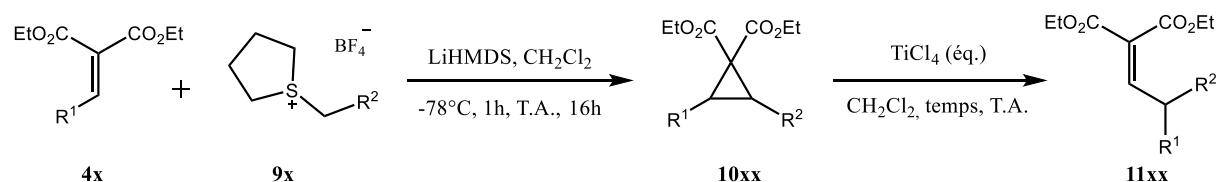
Les calculs prédisent une barrière d'énergie libre très élevée de 31,8 kcal/mol pour la migration d'un phényle depuis l'intermédiaire ouvert *cis*. Pour l'isomère *cis*, le chemin de réaction le plus favorable passe par une isomérisation *cis-trans* suivie par la migration d'un phényle, menant au produit d'homologation.

On peut aussi noter que les intermédiaires ouverts (*cis* et *trans*) sont relativement haut en termes d'énergie libre. Ceci s'explique par la moins bonne stabilisation de la charge positive par un phényle que par un groupement vinyle, se traduisant par des temps de réaction plus long que ceux nécessaires aux réarrangements de vinylcyclopropanes.

4.3.2 Champ d'application de l'homologation

La synthèse et le réarrangement d'arylcyclopropanes présentant des substituants différents ont permis l'élargissement du champ d'application de notre méthode d'homologation (Tableau 11).

Tableau 11 :



Entrée	R ¹	R ²	Rendement 10	d.r. (<i>cis/trans</i>)	Eq TiCl ₄	temps	Rendement 11
1	<i>p</i> -MeOPh	<i>p</i> -MeOPh	Quant.	2/1	0,4	1h	90%
2	Ph	<i>p</i> -MeOPh	Quant.	2/1	0,4	1h	quant. ^(a)
3	cyclopropyle	Ph	47%	2/3	1	30 min	95%
4	<i>t</i> -Bu	Ph	65%	0/1	1	24h	74%

(a) rendement brut, en attente de purification.

Tous comme les vinylcyclopropanes dont la synthèse menait avec une sélectivité plus ou moins marquée à l'isomère *trans*, les alkylcyclopropanes D-A **10ca** (entrée 3, Tableau 11) et **10ba** (entrée 4) sont obtenus dans leur forme *trans* majoritaire. A l'inverse, les cyclopropanations menant à des biarylcyclopropanes, **10ea** mais aussi **10gb** (entrée 1) et **10eb** (entrée 2), fournissent majoritairement l'isomère *cis*. La mise en réaction de ces biarylcyclopropanes avec du chlorure de titane(IV) provoque la conversion immédiate et complète de l'isomère *cis* en *trans*. L'isomère *trans* reste donc bien le plus stable thermodynamiquement, en minimisant les interactions stériques dans la molécule. La cyclopropanation serait dès lors sous contrôle cinétique. Une hypothèse serait qu'une interaction stabilisante favorise l'approche du sulfonium sur l'oléfine lorsque les substituants

aryles sont situés du même côté. Cette interaction, supposée de type π -stacking T-shape, n'a pas pu être mise en évidence par des prédictions computationnelles.

Les conditions permettant d'obtenir l'oléfine homologuée **11gb** (entrée 1) sont plus douces que celles utilisées dans le cadre du réarrangement du biarylcyclopropane **10ea** porteur de deux groupement phényles. La présence du groupement méthoxy sur les deux aryles permet en effet d'en faire de meilleurs groupements migrants mais aussi de stabiliser l'intermédiaire ouvert. Ceci amène à une isomérisation plus rapide de l'isomère *cis* en son équivalent *trans* à partir duquel la migration semble fortement favorisée. Les mêmes conditions douces ont pu être utilisées pour obtenir l'oléfine homologuée **11eb** (entrée 2), ceci suggère que l'isomérisation *cis-trans* se déroule via le mécanisme suivant (Schéma 62).

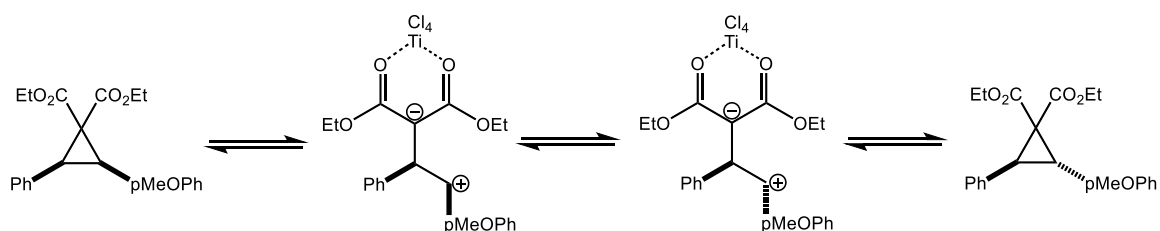


Schéma 62

Deux mécanismes peuvent par contre expliquer la formation du produit homologué correspondant (Schéma 63). Le chemin 1 passe par l'ouverture côté *p*MeOPh et la migration du groupement phényle. Le chemin 2 passe à l'inverse par l'ouverture côté phényle, menant à un intermédiaire où le carbocation est moins stabilisé. Par contre, le produit homologué résulte alors de la migration du *para*-méthoxyphényle qui a une meilleure aptitude migratoire que le phényle. Nos études expérimentales ne permettent pas de déterminer quel mécanisme est opérant dans ce cas, ou si les deux le sont. Pour différencier ces deux chemins, il a fallu réaliser une étude de deutériation similaire à celle effectuée par M. Richald dans le cadre du réarrangement VCP-diène-1,4 (voir 2.).

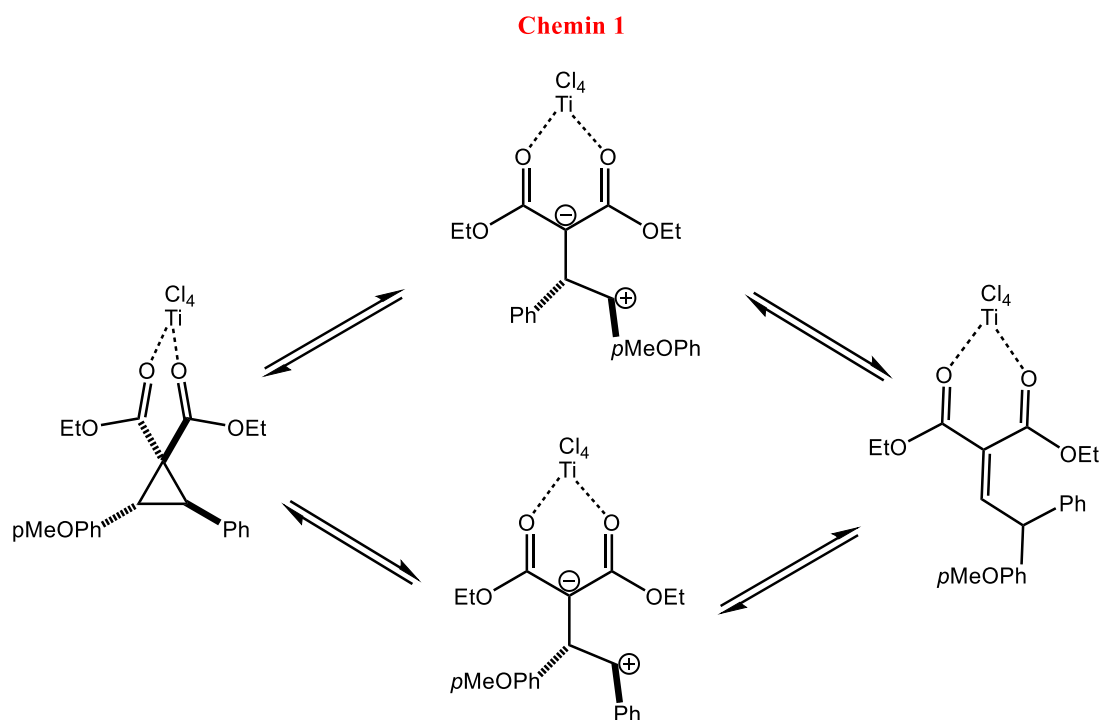


Schéma 63

Lorsque le cyclopropane deutérié **10db**, synthétisé au départ de benzaldéhyde deutérié, est mis en solution en présence de chlorure de titane(IV), seul le régioisomère **11db** est obtenu (Schéma 64). La réaction passe donc par l'ouverture côté *para*-méthoxyphényle suivi de la migration du phényle (Chemin 1). Cette observation permet de déduire que la stabilisation de l'intermédiaire zwitterionique est prioritaire sur le pouvoir migratoire du groupe migrant lors du choix du chemin réactionnel.

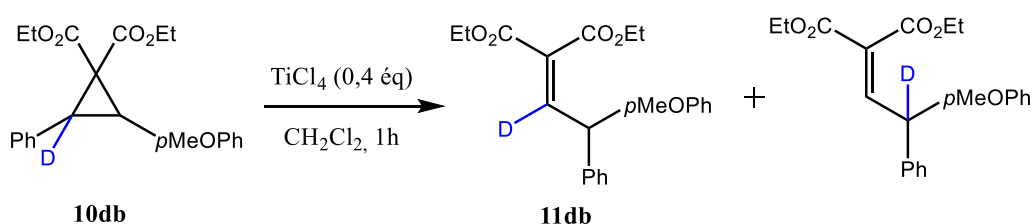
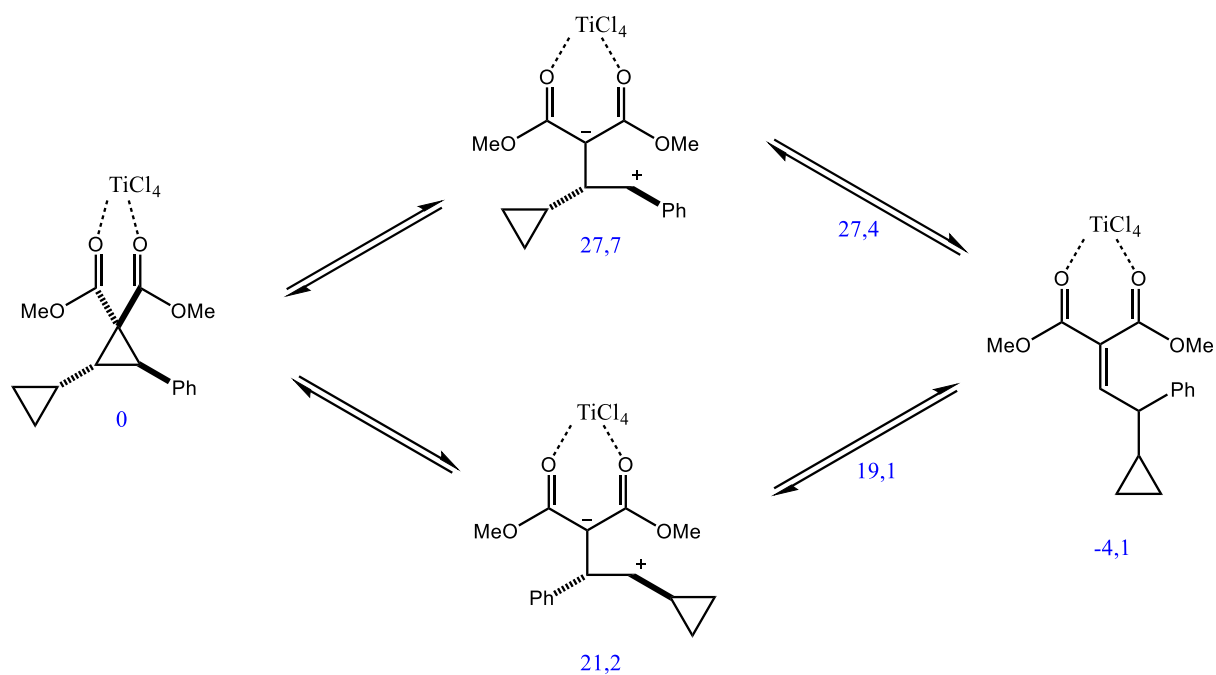


Schéma 64

Le réarrangement du cyclopropane **10ba** nécessite 24h, alors que dans le cas de l'arylcyclopropane portant un substituant cyclopropyle **10ca**, le temps de réaction est nettement plus faible que pour le système de référence **10ae**. Le mécanisme proposé passe par l'ouverture du cycle côté cyclopropyle, et non côté phényle. Les études computationnelles effectuées par A. Delbrassinne ont en effet permis de soutenir cette hypothèse (Schéma 65). La forme ouverte est mieux stabilisée par le cyclopropyle (21,2 kcal/mol) que par le phényle (27,7 kcal/mol). De plus, la barrière énergétique menant à la formation de l'oléfine

homologuée est plus faible lors de la migration du phényle (19,1 kcal/mol) que lors de la migration du cyclopropyle (27,4 kcal/mol). Ces valeurs sont en adéquation avec notre échelle d'aptitude migratoire des groupements (voir Figure 7).



M06-2X/Def2-SVPD (DCM)//B3LYP-D3/6-31+G*(DCM)
Valeurs d'énergies libres relatives, exprimés en kcal/mol

Schéma 65

5 Conclusions et perspectives

Les travaux de M. Richald ont ouvert une nouvelle voie vers la synthèse de diènes-1,4. Les possibilités de substitution du carbone central étaient cependant limitées jusqu'ici aux aryles enrichis ou légèrement appauvris en électrons. Or, la synthèse de produits naturels d'intérêt biologique portant un alkyle sur le carbone central reste un challenge. Dans le cadre de ce travail, la stratégie mise en place afin de défavoriser la formation du cyclopentène a permis d'obtenir cinq nouveaux diènes-1,4 issus de la migration de *tert*-butyle ou de cyclopropyle (Figure 8).

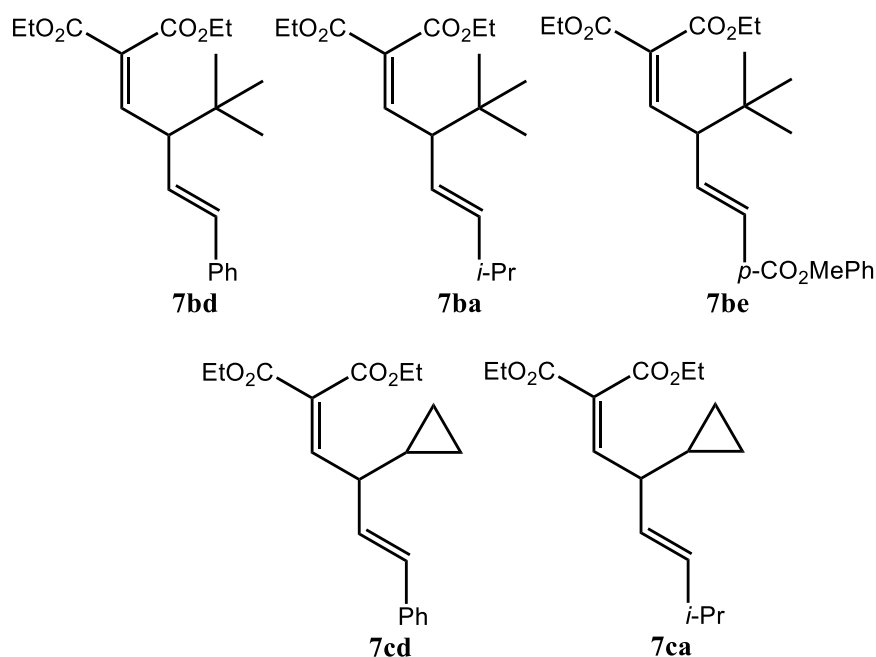


Figure 8

Les tentatives visant à synthétiser les diènes-1,4 substitués par un méthyle ou un *isopropyle* se sont révélées infructueuses. Dans ces cas, le produit obtenu est un diène-1,4 «secondaire» non substitué sur le carbone central (Schéma 66). Le mécanisme proposé pour expliquer la formation de ces composés passe par l'ouverture du vinylcyclopropane suivi de la migration d'un hydrogène. Le pouvoir migratoire de l'hydrogène, supérieur à celui du méthyle et de l'*isopropyle*, constitue la limitation majeure de cette méthode. L'échelle de pouvoir migratoire définie par A. Delbrassinne prédit que le diène secondaire est le seul produit que l'on peut espérer lors du réarrangement de VCP portant un groupe éthyle ou *isobutyle* par exemple. Ce motif diène conjugué portant deux hydrogènes sur son carbone central est moins attractif que sa contrepartie substituée. Ce motif est néanmoins présent dans certains produits naturels d'intérêt biologique (lehualide B par exemple, voir 1.4.1). Notre méthode, caractérisée par son économie d'atome, constitue dès lors une alternative aux voies de synthèse existantes, souvent dépendantes des métaux de transition.

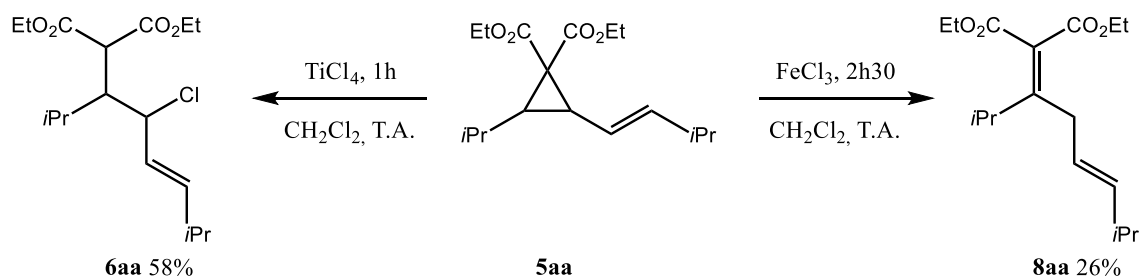


Schéma 66

Les substitutions de la partie vinyle permettant de ralentir la formation du cyclopentène en exploitant les règles de Baldwin incluent l'isopropyle et le *para*-méthylesterphényle. Les tentatives de réarrangement de VCP substitué sur la partie vinyle par l'encombrement stérique de deux méthyles ou deux phényles n'ont pas été concluantes. La pureté des sels de sulfonium allyliques correspondants a été mise en cause. L'amélioration des techniques de purification de ces sels permettraient d'élargir le champ d'application de notre méthode. Dans le même esprit, une partie vinyle substituée par des halogènes ou des groupements silylés pourrait, en plus de ralentir la formation du cyclopentène, présenter une réactivité intéressante en vue d'une fonctionnalisation ultérieure du diène-1,4.

La formation de sous-produits chlorés a déjà été observée par notre groupe. L'utilisation de chlorure de fer(III) en tant qu'acide de Lewis, en remplacement du chlorure de titane(IV) a permis d'éviter ce problème dans certains cas. Les composés chlorés ont néanmoins été rencontrés sous forme de sous-produits minoritaire lors de la synthèse de diènes non conjugués en présence de chlorure de fer(III). L'utilisation d'un acide de Lewis présentant des ligands moins nucléophiles, comme des triflates, pourrait permettre de s'affranchir totalement de ce problème.

Une seconde méthode basée sur le réarrangement de cyclopropanes D-A a été étudiée durant ce travail. L'utilisation de sels benzyliques nous a permis d'effectuer l'homologation de cinq oléfines activées portant des groupes alkyles ou des aryles suffisamment riches (Figure 9). L'étude mécanistique réalisée sur base d'une réaction de deutériation a permis de définir la stabilisation de l'intermédiaire zwitterionique comme étant le facteur principal de la régiosélectivité du réarrangement.

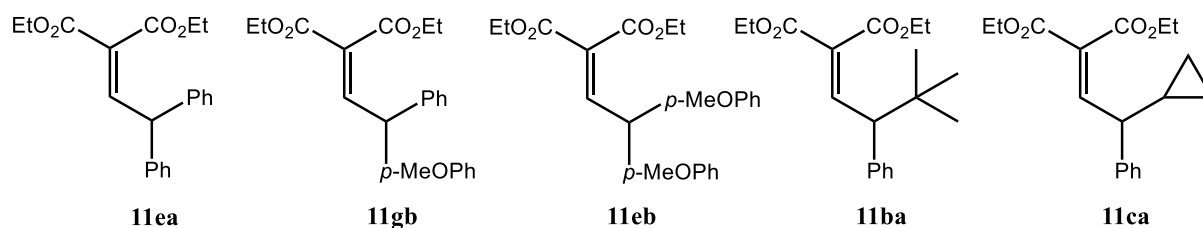


Figure 9

Le prolongement logique de ce travail serait d'exemplifier cette réaction d'homologation sur une gamme de cyclopropanes D-A présentant des propriétés électroniques variées (Schéma 67).

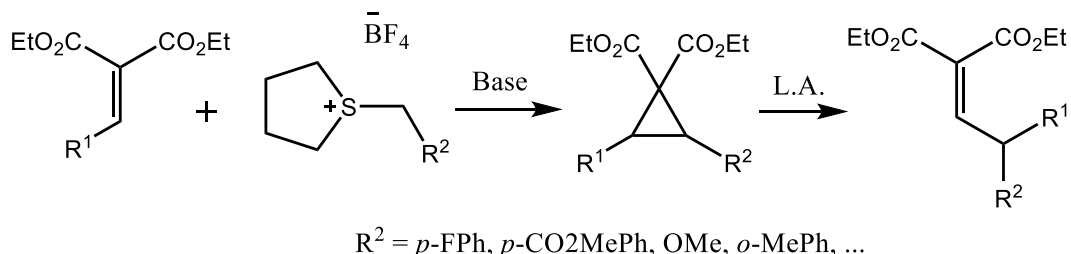


Schéma 67

La stéréochimie des réarrangements n'a pas fait l'objet d'étude au cours de ce travail. La synthèse de diènes non conjugués, tout comme l'homologation d'oléfines activées, mène à la création d'un nouveau carbone asymétrique. Le contrôle de la stéréochimie de ces réarrangements apporterait une plus-value conséquente à nos méthodes. Le réarrangement de cyclopropanes énantioenrichis sera étudié. La stratégie sélectionnée est basée sur l'utilisation de sels de sulfonium (allyliques ou benzyliques) portant une copule chirale (Figure 10).

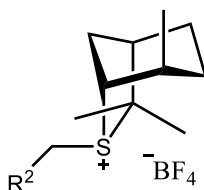


Figure 10

6 Parties expérimentales

6.1 Techniques

Toutes les réactions se sont déroulées sous agitations magnétiques.

La verrerie utilisée lors des réactions en conditions anhydres a été préalablement séchées sous pression réduite à l'aide d'un bec Bunsen avant d'être refroidie sous atmosphère d'argon. Un ballon de boudruche rempli d'argon a été ajouté pour maintenir la verrerie sous une atmosphère inerte.

Pour les réactions nécessitant d'être effectuées à -78°C, un bain d'acétone-carboglace a été utilisé. Les réactions à 0°C ont été effectuées à l'aide d'un bain eau-glace.

Les réactions à reflux ont été chauffées en utilisant un bain d'huile de silicone muni d'un agitateur magnétique. La température est réglée par une plaque chauffante équipée d'une thermosonde.

Les chromatographies sur couches minces ont été effectuées sur des plaques en aluminium couverte d'une silice Merk 60 F₂₃₄ et révélées grâce à une lampe UV et/ou à une solution de permanganate de potassium.

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

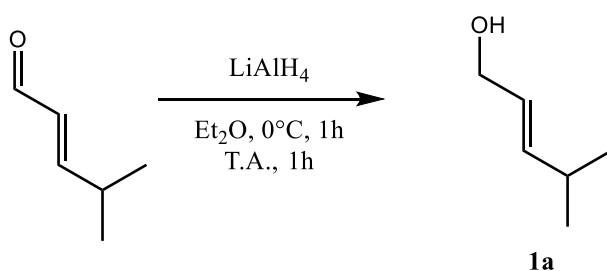
6.2 Appareillages

L'enregistrement des spectres RMN a été réalisé sur un spectromètre Bruker Avance II 300, soit dans le chloroforme deutérié soit dans l'acétone deutériée, à une fréquence de 300 MHz pour les ¹H et 75 MHz pour les ¹³C. Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport à la référence interne (TMS, 0 ppm) ou au pic résiduel du solvant (CHCl₃ : 7,26 ppm; CD₃COCD₂H : 2,09 ppm). L'attribution des signaux a nécessité dans certains cas l'usage d'expérience supplémentaire de RMN 1D (¹³C DEPT-Q) ou RMN 2D (COSY, HMQC, HMBC).

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

6.3 Réductions d'alcools

6.3.1 (E)-4-Méthylpent-2-ène-1-ol – 1a



Composé	V(ml)	d	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
Aldéhyde	2,5	0,844	2,110	98,14	21,500	1
LiAlH ₄			1,073	28,01	38,308	1,78
Et ₂ O	40	0,714		74,12		solv

Deux bicolis sont séchés à la flamme sous vide avant d'être maintenus sous atmosphère d'argon. Dans le premier bicol, le LiAlH₄ est mis en suspension dans 30 ml d'éther diéthylique anhydre. La solution est placée dans un bain à 0°C. Dans le second bicol, l'aldéhyde est également dissout dans 10 ml d'éther diéthylique anhydre. Cette dernière solution est ajoutée au contenu du premier bicol. La réaction est laissée sous agitation, 1h à 0°C, puis 1h à température ambiante. Le milieu réactionnel est remplacé dans un bain de glace avant que la réaction ne soit stoppée par l'ajout de 20 ml d'une solution de sel de Rochelle (tartrate de sodium potassium), puis d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 1,596 g d'une huile incolore.

Formule brute: C₆H₁₂O

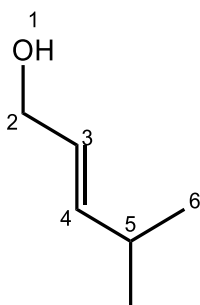
Masse molaire: 100,16 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 73%

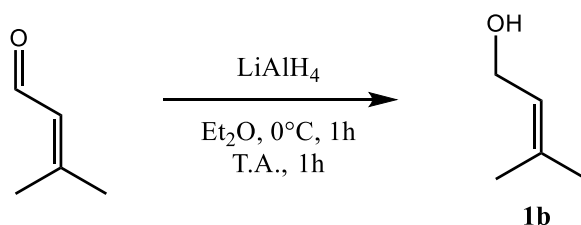
Aspect: huile incolore

CAS : 69143-05-1



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5,57 (m, 2H, H^3 et ^{4}), 4,04 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H, H^2), 2,27 (m, 1H, H^5), 2,07 (bs, 1H, H^1), 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H, H^6).

6.3.2 3-Méthylbut-2-ène-1-ol – **1b**



Composé	V(ml)	d	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
Aldéhyde	2,3	0,878	2,019	84,12	24,006	1
LiAlH_4			1,002	28,01	35,777	1,49
Et_2O	40	0,714		74,12		solv

Deux bicolis sont séchés à la flamme sous vide avant d'être maintenus sous atmosphère d'argon. Dans le premier bicol, le LiAlH_4 est mis en suspension dans 30 ml d'éther diéthylique anhydre. La solution est placée dans un bain à 0°C . Dans le second bicol, l'aldéhyde est également dissout dans 10 ml d'éther diéthylique anhydre. Cette dernière solution est ajoutée au contenu du premier bicol. La réaction est laissée sous agitation, 1h à 0°C , puis 1h à température ambiante. Le milieu réactionnel est remplacé dans un bain de glace avant que la réaction ne soit stoppée par l'ajout de 20 ml d'une solution de sel de Rochelle (tartrate de sodium potassium), puis d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure, puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 0,936 g d'une huile incolore.

Formule brute: C₅H₁₀O

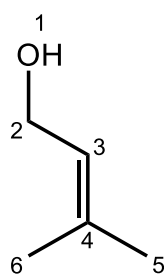
Masse molaire: 86,13 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 45%

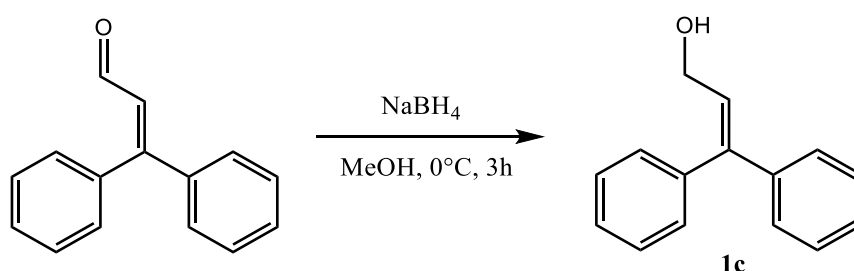
Aspect: huile incolore

CAS : 556-82-1



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,46 – 5,37 (m, 1H, H³), 4,13 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H, H²), 1,74 (s, 3H, H⁵ ou ⁶), 1,67 (s, 3H, H⁶ ou ⁵), 1,36 (s, 1H, H¹).

6.3.3 3,3-Diphénylprop-2-ène-1-ol – 1c



Composé	V(ml)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
Aldéhyde		1,004	208,26	4,82	1
NaBH ₄		0,370	37,83	9,78	2,03
MeOH	20		32,04		solv

Un bicol est séché à la flamme sous vide avant d'être maintenu sous atmosphère d'argon. L'aldéhyde est dissout dans 20 ml de méthanol. La solution est placée dans un bain à 0°C, puis le NaBH₄ est ajouté. Le bicol est fermé par un septum percé par une aiguille. La réaction est laissée remonter à température ambiante sous agitation pendant 3h. De l'eau distillée est ajoutée pour stopper la réaction. Le méthanol est évaporé sous pression réduite. Le mélange réactionnel est repris à l'éther diéthylique et lavé à l'eau. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois à l'éther diéthylique. Les phases organiques rassemblées

sont lavées à la saumure, puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 0,892 g de solide blanc.

Formule brute: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}$

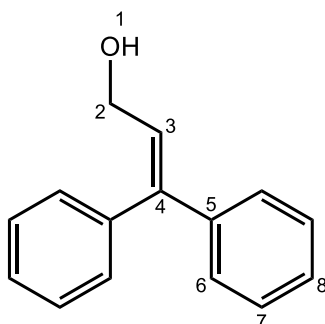
Masse molaire: 210,28 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 88%

Aspect: solide blanc

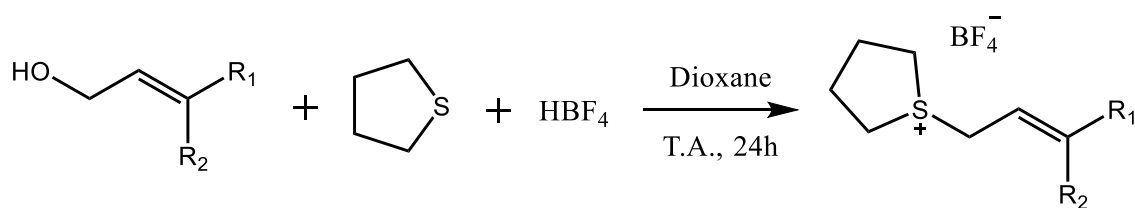
CAS : 4801-14-3



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,42 – 7,12 (m, 10H, H^{arom}), 6,25 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H, H^3), 4,22 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H, H^2), 1,44 (s, 1H, H^1).

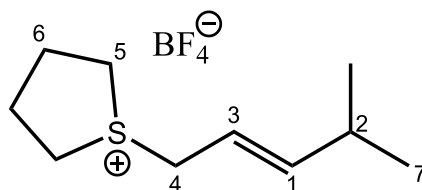
6.4 Formations de sels de sulfonium allyliques

6.4.1 Procédure générale



Dans un ballon monocol, l'alcool est dissout dans le dioxane. La solution est placée dans un bain à 0°C , puis le THT et l'acide tétrafluoroborique sont ajoutés. La réaction est laissée sous agitation 24 heures à température ambiante. Le mélange brut est concentré sous pression réduite. Une évaporation azéotropique est réalisée 3 fois à l'aide d'éthanol. Le traitement dépend de l'état physique du sel de sulfonium. Les sels solides sont purifiés par précipitation, les sels liquides sont repris au DCM et lavés à la saumure.

6.4.2 Tétrahydro-1*H*-thiophène-1-ium (E)-1-(4-méthylpent-2-èn-1-yl) – 2a



Composé	V(ml)	d	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
1a				1,578	100,161	15,755	1
HB F_4	1,8	1,40	50%	1,260	87,81	17,483	1,11
THT	1,4	1,05	0	1,471	88,17	16,684	1,06
dioxane	4	1,03			88,11		solv

Formule brute: $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{SBF}_4$

Masse molaire: 258,13 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 28%

Aspect: huile brune

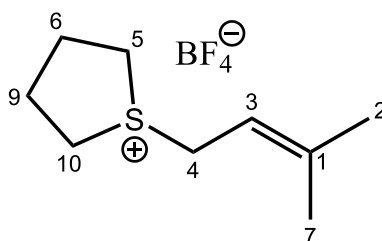
^1H NMR (300 MHz, acétone- d_6) δ 6,11 (ddt, $J = 15,3; 6,7; 1,0$ Hz, 1H, H^1), 5,55 (ddt, $J = 15,4; 7,6; 1,3$ Hz, 1H, H^3), 4,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H^4), 3,66 – 3,44 (m, 4H, H^5), 2,41 – 2,19 (m, 4H, H^6), 0,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H, H^7).

Le signal de H^2 est recouvert par le signal résiduel de l'acétone.

^{13}C NMR (75 MHz, acétone- d_6) δ 152,2 (C^1), 113,0 (C^3), 44,5 (C^5), 41,6 (C^4), 31,5 (C^2), 28,8 (C^6), 21,8 (C^7).

HRMS (ESI) calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{19}^{32}\text{S}^+$: 171,12020. Mesurée : 171,12024.

6.4.3 Tétrahydroborate de 1-(3-méthylbut-2-èn-1-yl)tétrahydro-1*H*-thiophèn-1-ium – **2b**



Composé	V(ml)	d	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
1b				0,936	86,13	10,870	1
HB F_4	1,3	1,40	50%	0,910	87,81	11,663	1,07
THT	0,9	1,05	0	0,946	88,17	10,728	0,99
dioxane		1,03			88,11		solv

Formule brute: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{SBF}_4$

Masse molaire: 244,10 g/mol

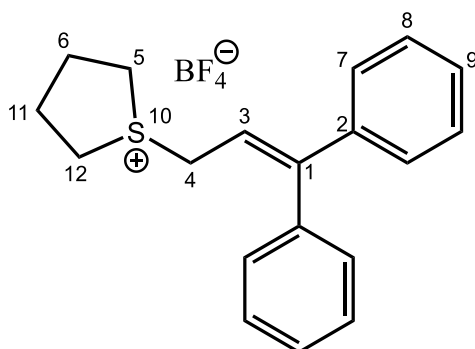
Purification : non nécessaire

Rendement: 46%

Aspect: huile brune

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5,26 (tq, $J = 8,2$; 2,8 Hz, 1H, H^3), 3,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, H^4), 3,64 – 3,50 (m, 2H, H^{5a} et ^{10a}), 3,44 – 3,27 (m, 2H, H^{5b} et ^{10b}), 2,35 (m, 4H, H^6 et ^{9}), 1,85 (s, 3H, H^7), 1,81 (d, $J = 0,9$ Hz, 3H, H^2).

6.4.4 Tétrahydroborate de 1-(3-méthylbut-2-èn-1-yl)tétrahydro-1*H*-thiophèn-1-ium – **2c**



Composé	V(ml)	d	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
1c				0,891	210,28	4,239	1
HBF ₄	0,48	1,40	50%	0,336	87,81	4,306	1,02
THT	0,38	1,05		0,399	88,17	4,530	1,07
dioxane	8	1,03			88,11		solv

Formule brute: C₁₉H₂₁SBF₄

Masse molaire: 368,24 g/mol

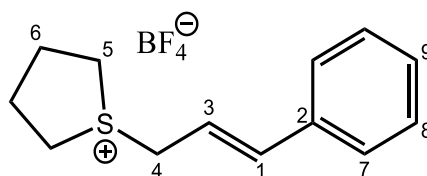
Purification : non nécessaire

Rendement: 55%

Aspect: solide beige

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 – 7,08 (m, 10H, H^{arom}), 6,21 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, H³), 4,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H⁴), 3,61 – 3,48 (m, 2H, H^{5a} et ^{12a}), 3,32 – 3,18 (m, 2H, H^{5b} et ^{12b}), 2,29 – 2,13 (m, 2H, H^{6a} et ^{11a}), 2,02 – 1,91 (m, 2H, H^{5b} et ^{11b}).

6.4.5 Tétrahydroborate de 1-cinnamyltétrahydro-1*H*-thiophène-1-ium - 2d



Composé	V(ml)	d	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
alcool	1	1,034		1,034	134,178	7,706	1
HBF ₄	1	1,4	50%	0,700	87,81	7,972	1,03
THT	0,7	1,051		0,736	88,17	8,344	1,08
dioxane	6	1,03			88,11		solv

Formule brute: C₁₃H₁₇SBF₄

Masse molaire: 292,14 g/mol

Purification : précipitation dans l'éther diéthylique

Rendement: 40%

Aspect: solide blanc

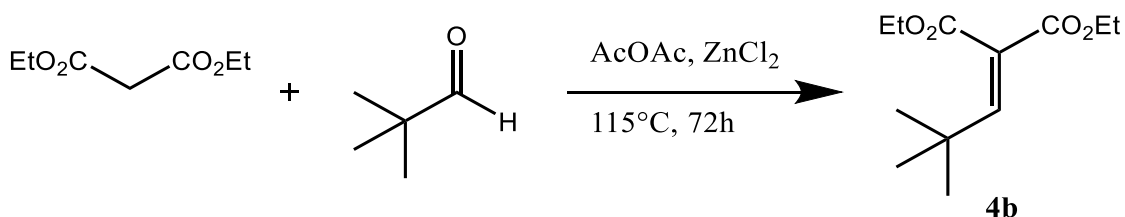
¹H NMR (300 MHz, acétone-d⁶) δ 7,62 – 7,33 (m, 5H, H^{arom}), 7,11 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H¹), 6,41 (dt, *J* = 15,7; 7,8 Hz, 1H, H³), 4,38 (dd, *J* = 7,8; 1,0 Hz, 2H, H⁴), 3,78 – 3,72 (m, 4H, H⁵), 2,53 – 2,37 (m, 4H, H⁶).

¹³C NMR (75 MHz, acétone-d⁶) δ 141,1 (C¹), 135,9 (C⁹), 129,2 (C^{7 ou 8}), 129,1 (C²), 127,4 (C^{8 ou 7}), 116,1 (C³), 44,7 (C⁵), 42,3 (C⁴), 28,9 (C⁶).

HRMS (ESI) calculée pour C₁₃H₁₇³²S⁺ : 205,10455. Mesurée : 205,10456.

6.5 Formations d'oléfines activées

6.5.1 2-(2,2-diméthylpropylidène)malonate de diéthyle – 4b



Composé	V(ml)	d	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
Aldéhyde	2,2	0,78	0,78	86,134	19,922	1
Malonate	3,03	1,05	1,47	160,17	19,863	1
Anhydride	2,35	1,08	2,54	102,09	24,860	1,25
ZnCl ₂			0,384	136,30	2,817	0,14

Un bicol surmonté d'un tube réfrigérant est séché à la flamme sous vide avant d'être maintenu sous atmosphère d'argon. Le malonate de diéthyle, le pivaldéhyde et l'anhydride acétique sont introduits successivement. Le chlorure de zinc est additionné en une fois sous forte agitation. La réaction est chauffée à reflux durant le week-end. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dissout dans du toluène et lavé trois fois à l'eau distillée. Les phases aqueuses combinées sont extraites deux fois au toluène. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄ puis filtrées sur un pad de silice. La solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 2,9485 g d'une huile jaune.

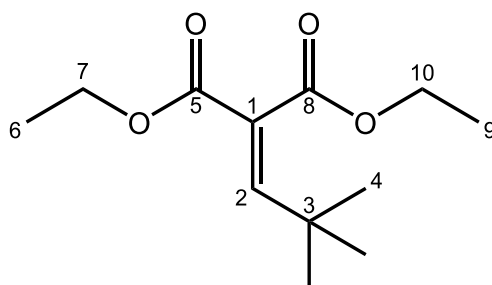
Formule brute: C₁₂H₂₀O₄

Masse molaire: 228,29 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 65%

Aspect: huile jaune

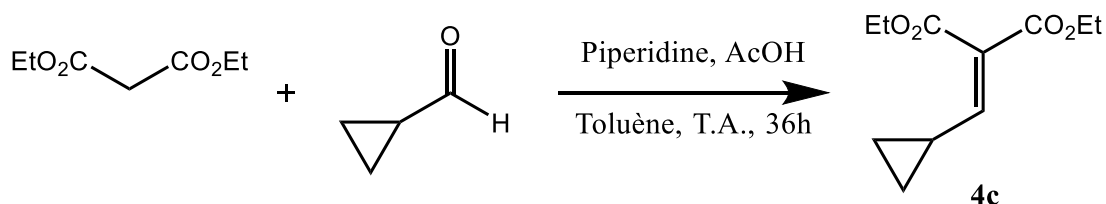


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6,86 (s, 1H, H^2), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H^7 ou ^{10}), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, H^{10} ou ^{7}), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H^6 ou ^{9}), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, H^9 ou ^{6}), 1,13 (s, 9H, H^4).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166,9 et 164,5 (C^5 et ^{8}), 155,0 (C^2), 125,3 (C^1), 61,4 et 61,3 (C^7 et ^{10}), 34,2 (C^3), 28,9 (C^4), 14,0 et 13,9 (C^6 et ^{9}).

HRMS (APCI) calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 229,14363. Mesurée : 229,14344.

6.5.2 2-(Cyclopropylméthylène)malonate de diéthyle – 4c



Composé	V(ml)	d	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
Aldéhyde	1,4	0,938	1,313	70,09	18,736	1
Malonate	2,1	1,05	2,205	160,17	13,767	0,73
Acide acétique	0,22	1,05	0,231	60,05	3,847	0,21
Pipéridine	0,35	0,862	0,302	85,15	3,543	0,19
Toluène	6	0,867		92,14		solv

Dans un ballon monocol, le malonate de diéthyle, le pivaldéhyde, la pipéridine et l'acide acétique sont ajoutés dans cet ordre à 6 ml de toluène. Le mélange est laissé sous agitation 36h à température ambiante. Le produit brut est concentré sous pression réduite, avant d'être repris à l'acétate d'éthyle. La solution est lavée à l'acide hydrochlorique 1M, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure, puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 3,051g d'une huile jaune.

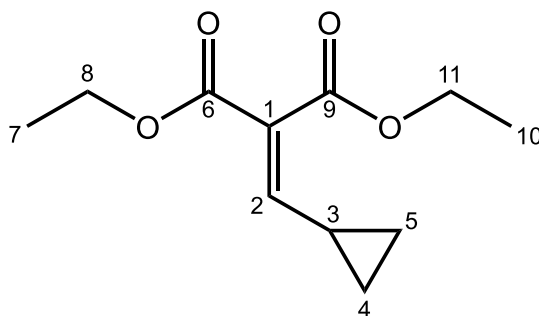
Formule brute: C₁₁H₁₆O₄

Masse molaire: 212,26 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 87%

Aspect: huile jaune

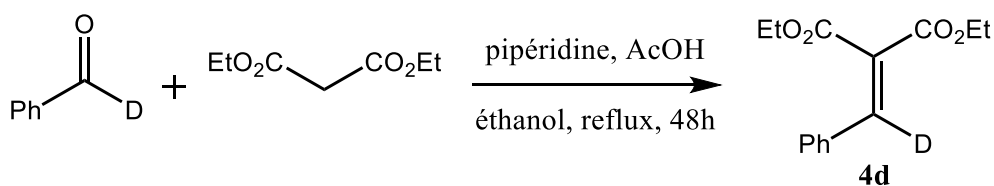


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,34 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, H²), 4,31 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H⁸ ou ¹¹), 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹¹ ou ⁸), 2,04 – 1,86 (m, 1H, H³), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H⁷ ou ¹⁰), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁰ ou ⁷), 1,07 (m, 2H, H^{4a} et ^{5a}), 0,78 – 0,70 (m, 2H, H^{4b} et ^{5b}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,8 et 164,3 (C⁶ et ⁹), 156,1 (C²), 125,5 (C¹), 61,1 et 61,0 (C⁸ et ¹¹), 14,1 et 14,1 (C⁷ et ¹⁰), 13,0 (C³), 9,8 (C⁴ et ⁵).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₁H₁₆O₄: 213,11214. Mesurée : 213,11244.

6.5.3 2-(Phénylméthylène-*d*)malonate de diéthyle – 4d



Composé	V(ml)	d	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
Aldéhyde	0	0	0,146	107,13	1,361	1
Malonate	0,23	1,05	0,242	160,17	1,508	1,11
Acide acétique	0,01	1,05	0,011	60,05	0,175	0,13
Pipéridine	0,02	0,86	0,017	85,15	0,202	0,15
Éthanol	10					solv

L'aldéhyde, le malonate de diéthyle, la pipéridine, l'acide acétique glacial et l'éthanol absolu sont introduits dans un ballon surmonté d'un réfrigérant. Le mélange est porté à reflux pendant 48h à l'aide d'un bain d'huile de silicone. Le solvant est ensuite évaporé, et le mélange brut est distillé 8h sous pression réduite (bain à 200°C). Le produit souhaité est le résidu de distillation. 88 mg d'une huile brune est obtenu.

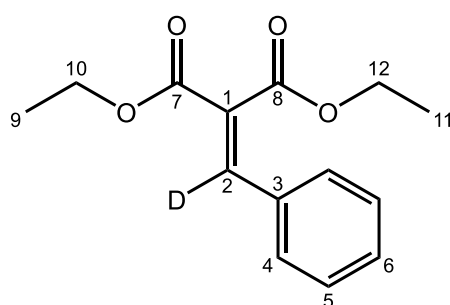
Formule brute: C₁₄H₁₅DO₄

Masse molaire: 249,28 g/mol

Purification : distillation sous vide, 8h à 200°C

Rendement: 26%

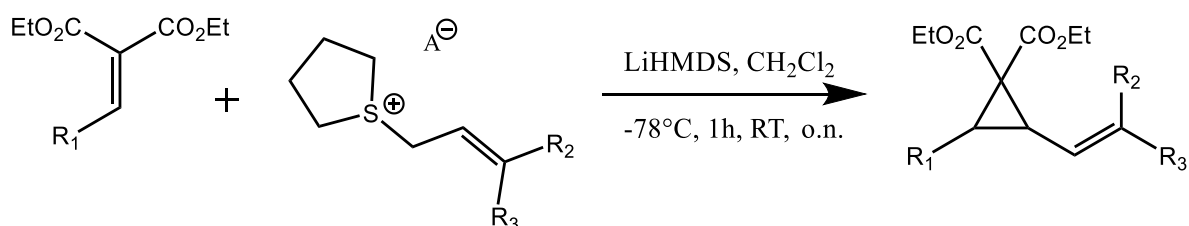
Aspect: huile brune



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 – 7,35 (m, 5H, H^{arom}), 4,34 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H^{10 ou 12}), 4,31 (q, J = 7,1 Hz, 2H, H^{12 ou 10}), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 11}), 1, 29 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H^{11 ou 9}).

6.6 Formations de vinylcyclopropanes

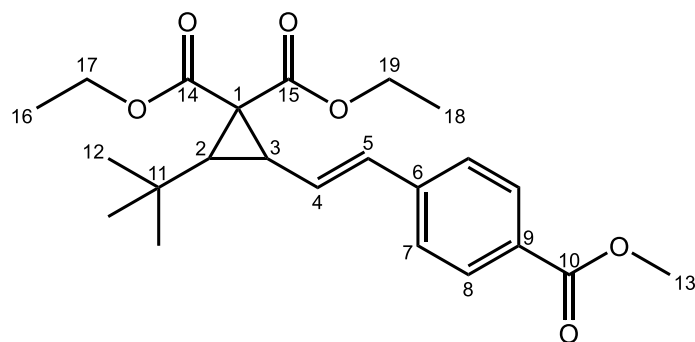
6.6.1 Procédure générale



Deux bicol sont séchés à la flamme sous vide avant d'être maintenus sous atmosphère d'argon. Dans le premier bicol, le sel de sulfonium est dissout dans du DCM anhydre. La solution est placée dans un bain à -78°C. Dans le second bicol, l'oléfine est également dissoute dans du DCM anhydre. Le LiHMDS est ajouté goutte à goutte à la solution de sel de sulfonium. Après 10 minutes, la solution d'oléfine est ajoutée au contenu du premier bicol. Le bain froid est laissé en place, et le mélange réactionnel remonte lentement à température ambiante durant la nuit. La réaction est stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques

rassemblées sont lavées à l'acide hydrochlorique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir le produit brut.

6.6.2 (*E*)-2-Tertbutyl-3-(4-(méthoxycarbonyl)styryl)-1,1-dicarboxylate de diéthyle – **5be**



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
4b	0	0	0,1	228,29	0,438	1
2e	0	0	0,24	408,33	0,588	1,34
LiHMDS	0,66	1	0	167,33	0,66	1,51
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₂₃H₃₀O₆

Masse molaire: 402,49 g/mol

Purification : flash chromatographie, 95/5 Hexane/AcOEt

Rendement: 76%

d.r.: 0/1 (*cis/trans*)

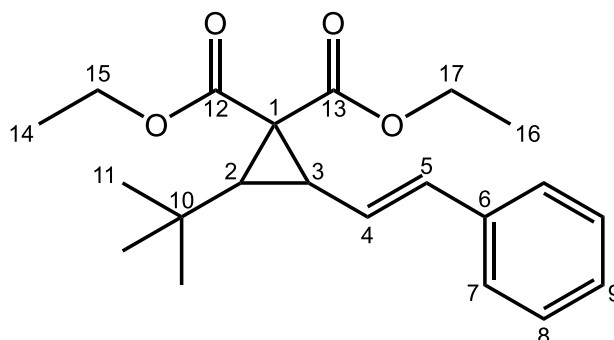
Aspect: solide blanc

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H⁸), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H⁷), 6,69 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H H⁵), 6,10 (dd, *J* = 15,8; 8,8 Hz, 1H, H⁴), 4,31 – 4,09 (m, 4H, H¹⁷ et ¹⁹), 3,90 (s, 3H, H¹³), 2,71 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H, H³), 2,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, H²), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁶ ou ¹⁸), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁸ ou ¹⁶), 0,97 (s, 9H, H¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168,3 et 168,0 (C¹⁴ et ¹⁵), 141,5 (C⁹), 131,8 (C⁵), 129,9 (C⁸), 128,9 (C⁴), 128,7 (C⁶), 125,9 (C⁷), 61,7 et 61,6 (C¹⁷ et ¹⁹), 52,0 (C¹³), 44,6 (C² ou ³), 42,0 (C¹), 31,7 (C³ ou ²), 31,0 (C¹¹), 28,5 (C¹²), 14,1 et 14,0 (C¹⁶ et ¹⁸).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₀H₂₇O₄: 403,21152. Mesurée : 403,21202.

6.6.3 (E)-2-Tertbutyl-3-styrylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5bd



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4b			0,149	228,29	0,657	1
2d			0,251	292,14	0,856	1,30
LiHMDS	1	1		167,33	1	1,52
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₂₁H₂₈O₄

Masse molaire: 344,45 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: quant.

d.r.: 0/1 (*cis/trans*)

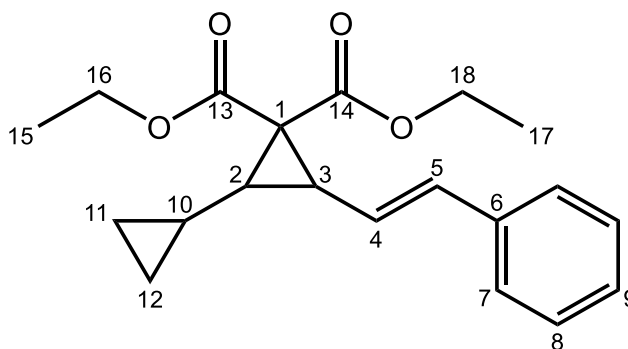
Aspect: huile orangée

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,16 (m, 5H, H^{arom}), 6,66 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H⁵), 5,96 (dd, *J* = 15,8; 8,7 Hz, 1H, H⁴), 4,33 – 4,05 (m, 4H, H¹⁵ et ¹⁷), 2,70 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H, H³), 2,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H, H²), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁴ ou ¹⁶), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁶ ou ¹⁴), 0,97 (s, 9H, H¹¹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168,3 et 168,2 (C¹² et ¹³), 137,0 (C⁵), 132,7 (C⁹), 128,5 (C⁷ ou ⁸), 127,2 (C⁴), 126,0 (C⁸ ou ⁷), 125,8 (C⁶), 61,6 et 61,4 (C¹⁵ et ¹⁷), 44,4 (C² ou ³), 41,8 (C¹), 31,6 (C³ ou ²), 30,8 (C¹⁰), 28,5 (C¹¹), 14,1 et 13,9 (C¹⁴ et ¹⁸).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₁H₂₈O₄: 345,20604. Mesurée : 345,20633.

6.6.4 (E)-3-Styryl-[1,1'-bi(cyclopropane)]-2,2-dicarboxylate de diéthyle – 5cd



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4c			0,15	212,25	0,707	1
2d			0,25	292,14	0,856	1,21
LiHMDS	0.86	1		167,33	0,860	1,22
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₂₀H₂₄O₄

Masse molaire: 328,41 g/mol

Purification : pad de silice 7/3 Hexane/AcOEt

Rendement: 82%

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

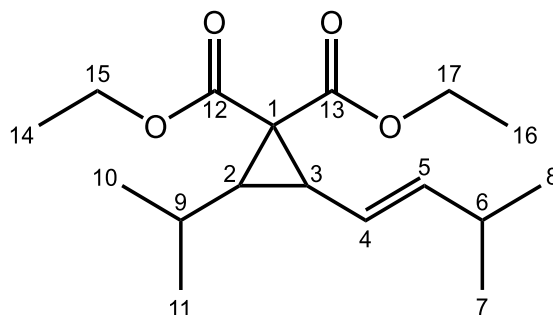
Aspect: huile jaune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 – 7,12 (m, 10H, H^{arom}), 6,70 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H⁵_{cis}), 6,63 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H⁵_{trans}), 6,25 (dd, *J* = 15,8; 9,8 Hz, 1H, H⁴_{cis}), 5,85 (dd, *J* = 15,8; 9,0 Hz, 1H, H⁴_{trans}), 4,39 – 4,03 (m, 8H, H¹⁶ et ¹⁸_{cis et trans}), 2,71 (dd, *J* = 8,9; 7,6 Hz, 1H, H³_{trans}), 2,56 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H, H³_{cis}), 2,06 – 1,80 (m, 1H, H²_{trans}), 1,44 (t, *J* = 9,5 Hz, 1H, H²_{cis}), 1,36 – 1,17 (m, 12H, H¹⁵ et ¹⁷_{cis et trans}), 0,87 – 0,55 (m, 4H, H^{11a} et ^{12a}), 0,57 – 0,47 (m, 2H, H¹⁰), 0,47 – 0,25 (m, 4H, H^{11b} et ^{12b}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,2 et 165,3 (C¹³ et ¹⁴_{cis et trans}), 137,3 et 136,9 (C⁵_{cis et trans}), 133,7 – 126,0 (C^{arom}_{cis et trans}), 124,9 et 123,6 (C⁴_{cis et trans}), 61,7 – 61,1 (C¹⁶ et ¹⁸_{cis et trans}), 42,5 (C¹_{cis et trans}), 37,4 et 36,4 (C² ou ³_{cis et trans}), 35,2 et 34,8 (C³ ou ²_{cis et trans}), 14,2 et 14,0 (C¹⁵ et ¹⁷_{cis et trans}), 8,4 (C¹⁰_{cis}), 6,4 (C¹⁰_{trans}), 5,2 et 5,0 (C¹⁰ et ¹¹_{trans}), 4,3 et 4,0 (C¹⁰ et ¹¹_{cis}).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₀H₂₄O₄: 329,17474. Mesurée : 329,17489.

6.6.5 (E)-2-Isopropyl-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5aa



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4a			0,100	214,26	0,467	1
2a			0,146	258,12	0,566	1,21
LiHMDS	0,57	1		167,33	0,570	1,22
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₁₇H₂₈O₄

Masse molaire: 296,40 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 90%

d.r.: 4/6 (*cis/trans*)

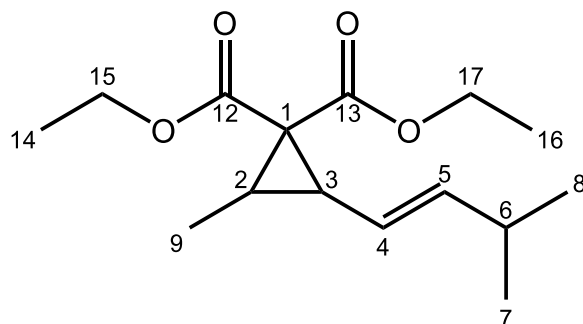
Aspect: huile orange

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,73 (dd, *J* = 15,3; 6,6 Hz, 1H, H⁵_{cis ou trans}), 5,66 (ddd, *J* = 15,5; 6,6; 0,6 Hz, 1H, H⁵_{trans ou cis}), 5,17 (ddd, *J* = 15,4; 10,2; 1,3 Hz, 1H, H⁴_{cis ou trans}), 5,03 (ddd, *J* = 15,4; 8,1; 1,3 Hz, 1H, H⁴_{trans ou cis}), 4,35 – 4,09 (m, 8H, H^{15 et 17}_{cis et trans}), 2,44 – 2,16 (m, 2H, H³_{cis et trans}), 1,78 (dd, *J* = 10,4; 7,8 Hz, 1H, H²_{trans}), 1,70 – 1,49 (m, 1H, H²_{cis}), 1,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 6H, H^{14 et 16}_{cis ou trans}), 1,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 6H, H^{14 et 16}_{trans ou cis}), 1,15 – 0,87 (m, 12H, H^{7, 8, 10 et 11}).

Les signaux de H^{6 et 9}_{cis et trans} sont recouvert par les signaux de H^{14 et 16}_{cis et trans}.

HRMS (APCI) calculée pour C₁₇H₂₈O₄: 297,20604. Mesurée : 297,20665.

6.6.6 (E)-2-Méthyle-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5fa



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4f			0,050	186,21	0,270	1
2a			0,097	258,12	0,380	1,4
LiHMDS	0,38	1		167,33	0,380	1,4
DCM	8			84,96		solv

Formule brute: C₁₅H₂₄O₄

Masse molaire: 268,35 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 91%

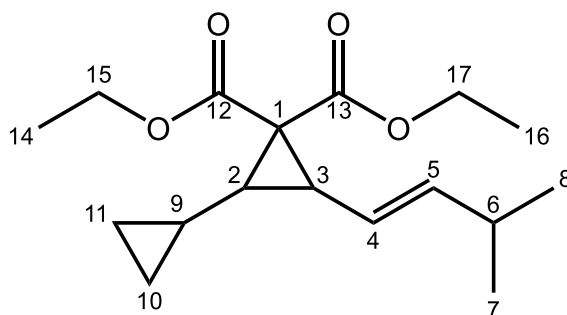
d.r.: 4/6 (*cis/trans*)

Aspect: huile orange

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,73 (dd, *J* = 15,5; 6,6 Hz, 1H, H⁵_{cis}), 5,68 (dd, *J* = 15,5; 6,6 Hz, 1H, H⁵_{trans}), 5,16 (ddd, *J* = 15,4; 9,7; 1,3 Hz, 1H, H⁴_{cis}), 5,03 (ddd, *J* = 15,4; 8,5; 1,3 Hz, 1H, H⁴_{trans}), 4,30 – 4,11 (m, 8H, H¹⁵ et ¹⁷_{cis et trans}), 2,40 – 2,17 (m, 4H, H³_{cis et trans}), 2,03 (dq, *J* = 7,5; 6,3 Hz, 1H, H²_{trans}), 1,90 (dq, *J* = 9,6; 6,7 Hz, 1H, H²_{cis}), 1,33 – 1,21 (m, 12H, H¹⁴ et ¹⁶_{cis et trans}), 1,19 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H, H⁹_{cis}), 1,13 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, H⁹_{trans}), 1,02 – 0,91 (m, 12H, H⁶_{cis et trans}).

Le signal de H⁶_{cis et trans} est recouvert par ceux de H¹⁴ et ¹⁶.

6.6.7 (*E*)-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)-[1,1'-bi(cyclopropane)]-2,2-dicarboxylate de diéthyle – 5ca



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4c			0,150	212,25	0,707	1
2a			0,260	258,12	1,007	1,43
LiHMDS	1	1		167,33	1,000	1,42
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₁₇H₂₆O₄

Masse molaire: 294,18 g/mol

Purification : chromatographie flash, *n*-hexane/AcOEt (98/2)

Rendement: 41%

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

Aspect: huile jaune

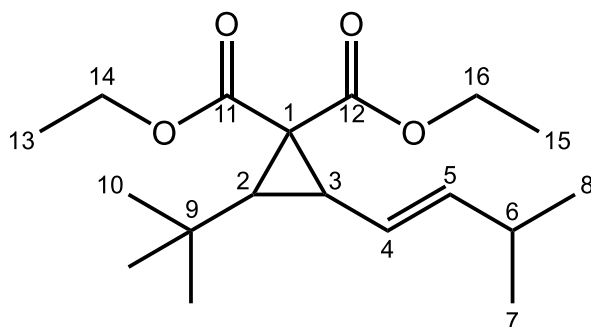
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,76 (dd, *J* = 15,6; 6,4 Hz, 1H, H⁵_{trans}), 5,67 (ddd, *J* = 15,5; 6,6; 0,6 Hz, 1H, H⁵_{cis}), 5,35 (ddd, *J* = 15,4; 9,5; 1,3 Hz, 1H, H⁴_{trans}), 5,01 (ddd, *J* = 15,4; 8,3; 1,3 Hz, 1H, H⁴_{cis}), 4,23 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹⁵ ou ¹⁷_{trans}), 4,19 (C¹⁵ et ¹⁷_{cis}) 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, H¹⁷ ou ¹⁵_{trans}), 2,51 (dd, *J* = 9,3; 7,1 Hz, 1H, H³_{cis}), 2,42 – 2,33 (m, 1H, H³_{trans}), 2,36 – 2,28 (m, 1H, H²_{trans}), 2,22 (ddd, *J* = 13,4; 6,7; 1,3 Hz, 1H, H²_{cis}), 1,71 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁴ ou ¹⁶_{trans}), 1,26 (m, 6H, H¹⁴ et ¹⁶_{cis}), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁶ ou ¹⁴_{trans}), 1,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, H⁷ et ⁸_{trans}), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, H⁷ et ⁸_{cis}), 0,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H, H⁸ ou ⁷_{cis}), 0,80 – 0,55 (m, 4H, H^{10a} et ^{11a}_{cis} et ^{trans}), 0,52 – 0,43 (m, 2H, H⁹_{cis} et ^{trans}), 0,43 – 0,20 (m, 4H, H^{10b} et ^{11b}_{cis} et ^{trans}).

Le signal de H⁶_{cis} et ^{trans} est recouvert par ceux de H¹⁴ et ¹⁶.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,4 et 166,9 (C¹² et ¹³_{cis} et ^{trans}), 142,4 (C⁵_{trans}), 141,8 (C⁵_{cis}), 121,5 (C⁴_{cis}), 120,0 (C⁴_{trans}), 61,5 (C¹⁵ ou ¹⁷_{trans}), 61,2 et 61,2 (C¹⁵ et ¹⁷_{cis}), 60,9 (C¹⁷ ou ¹⁵_{trans}), 38,4 (C¹_{cis} et ^{trans}), 37,0 et 35,9 (C² ou ³_{cis} et ^{trans}), 34,6 et 34,3 (C³ ou ²_{cis} et ^{trans}), 31,3 et 31,0 (C⁶_{cis} et ^{trans}), 22,4 (C⁷ et ⁸_{trans}), 22,3 (C⁷ et ⁸_{cis}), 14,2 et 14,0 (C¹⁴ et ¹⁶), 8,3 (C⁹_{cis}), 6,4 (C⁹_{trans}), 5,0 (C¹⁰ et ¹¹_{trans}), 4,4 et 3,9 (C¹⁰ et ¹¹_{cis}).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₇H₂₆O₄: 295,19039. Mesurée : 295,19097.

6.6.8 (E)-2-Tertbutyle-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5ba



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4b			0,043	228,29	0,190	1
2a			0,068	258,12	0,260	1,4
LiHMDS	0,26	1		167,33	0,260	1,4
DCM	8			84,96		solv

Formule brute: C₁₈H₃₀O₄

Masse molaire: 310,43 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: quant.

d.r.: 0/1 (*cis/trans*)

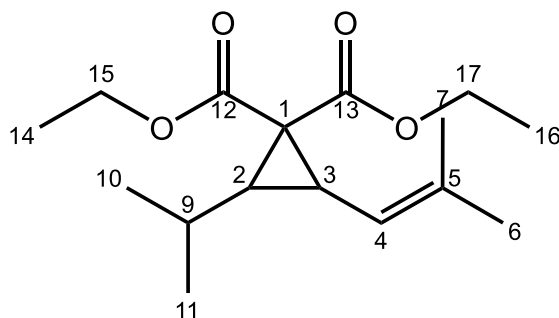
Aspect: huile jaune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,69 (ddd, *J* = 15,4; 6,6; 0,6 Hz, 1H, H⁵), 5,12 (ddd, *J* = 15,4; 7,9; 1,3 Hz, 1H, H⁴), 4,30 – 4,07 (m, 4H, H¹⁴ et ¹⁶), 2,50 (dd, *J* = 9,1; 8,1 Hz, 1H, H³), 1,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H²), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H¹⁶ ou ¹⁴), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, H¹⁴ ou ¹⁶), 0,97 – 0,91 (m, 15H, H⁷, ⁸ et ¹⁰).

Le signal de H⁶ est recouvert par ceux de H¹⁴ et ¹⁶.

HRMS (APCI) calculée pour C₁₈H₃₀O₄: 311,22169. Mesurée : 311,22157.

6.6.9 (E)-2-Isopropyl-3-(3-méthylbut-1-èn-1-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5ab



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4a			0,063	214,26	0,290	1
2b			0,100	244,10	0,410	1,4
LiHMDS	0,41	1		167,33	0,410	1,4
DCM	6			84,96		solv

Formule brute: C₁₇H₂₈O₄

Masse molaire: 282,38 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 89%

d.r.: 2/5 (cis/trans)

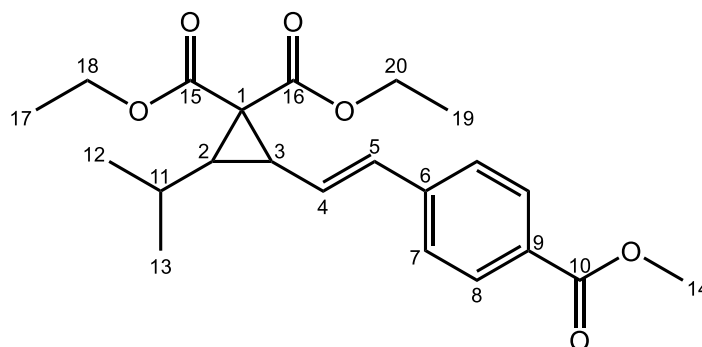
Aspect: huile orange

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,97 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H, H⁴_{cis}), 4,78 – 4,69 (m, 1H, H⁴_{trans}), 4,28 – 4,11 (m, 8H, H¹⁵ et ¹⁷_{cis} et _{trans}), 2,50 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H, H³_{trans}), 2,45 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H, H³_{cis}), 1,74 (s, 3H, H⁶ ou ⁷_{trans}), 1,67 (s, 3H, H⁷ ou ⁶_{trans}), 1,27 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, H¹⁴ ou ¹⁶_{trans}), 1,25 – 1,19 (m, 6H, H¹⁴ et ¹⁶_{cis}), 1,22 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H, H¹⁶ ou ¹⁴_{trans}), 1,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H, H¹⁰ ou ¹¹_{cis}), 1,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H¹⁰ ou ¹¹_{trans}), 0,93 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H, H¹¹ ou ¹⁰_{cis}), 0,94 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, H¹¹ ou ¹⁰_{trans}).

Les signaux de H⁹_{cis} et _{trans} sont recouverts par ceux de H¹⁶ et ¹⁴_{trans}. Les signaux de H⁶ et ⁷_{cis} ainsi que de H²_{cis} et _{trans} sont recouverts par celui de H⁶ ou ⁷_{trans}.

HRMS (APCI) calculée pour C₁₇H₂₈O₄: 283,19039. Mesurée : 283,19023.

6.6.10 (*E*)-2-Isopropyl-3-(4-(méthoxycarbonyl)styryl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – **5ae**



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4a			0,100	214,26	0,468	1
2e			0,286	408,34	0,700	1,50
LiHMDS	0,56	1		167,33	0,560	1,20
DCM	8			84,96		solv

Formule brute: C₂₂H₂₈O₆

Masse molaire: 388,46 g/mol

Purification : chromatographie flash, *n*-hexane/AcOEt (95/5)

Rendement: 48%

d.r.: 4/5 (*cis/trans*)

Aspect: huile incolore

Description du diastéréoisomère *trans*

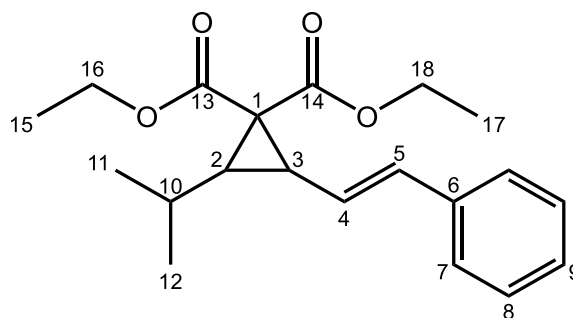
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H⁸), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H⁷), 6,65 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H⁵), 5,99 (dd, *J* = 15,8; 9,0 Hz, 1H, H⁴), 4,34 – 4,07 (m, 4H, H¹⁸ et ²⁰), 3,89 (s, 3H, H¹⁴), 2,62 (ddd, *J* = 8,8; 7,8; 0,6 Hz, 1H, H³), 1,96 (dd, *J* = 10,4; 7,7 Hz, 1H, H²), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁷ ou ¹⁹), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁹ ou ¹⁷), 1,06 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H¹² ou ¹³), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H¹³ ou ¹²).

Le signal de H¹¹ est recouvert par celui de H¹⁷ ou ¹⁹

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167,9 et 167,8 (C¹⁵ et ¹⁶), 166,8 (C¹⁰), 141,3 (C⁹), 131,8 (C⁵), 129,9 (C⁸), 128,7 (C⁶), 128,2 (C⁴), 125,8 (C⁷), 61,5 (C¹⁸ et ²⁰), 52,0 (C¹⁴), 42,7 (C¹), 40,8 (C² ou ³), 35,2 (C³ ou ²), 27,9 (C¹¹), 22,1 et 21,5 (C¹² et ¹³), 14,1 et 14,1 (C¹⁷ et ¹⁹).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₂H₂₈O₆: 369,16957. Mesurée : 369,16965.

6.6.11 (E)-2-Isopropyl-3-styrylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 5ad



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4a			0,100	214,26	0,467	1
2d			0,210	292,14	0,719	1,54
LiHMDS	0,57	1		167,33	0,570	1,22
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₂₀H₂₆O₄

Masse molaire: 330,42 g/mol

Purification : pad de silice, *n*-hexane/AcOEt (95/5)

Rendement: 78%

d.r.: 3/7 (*cis/trans*)

Aspect: huile jaune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 – 7,16 (m, 10H, H^{arom} *cis* et *trans*), 6,62 (dd, *J* = 15,8; 0,7 Hz, 2H, H⁵ *cis* et *trans*), 6,06 (dd, *J* = 15,7; 10,4 Hz, 1H, H⁴ *cis*), 5,86 (dd, *J* = 15,8; 8,8 Hz, 1H, H⁴ *trans*), 4,39 – 4,06 (m, 8H, H¹⁶ et ¹⁸ *cis* et *trans*), 2,61 (ddd, *J* = 8,7; 7,7; 0,5 Hz, 1H, H³ *trans*), 2,53 (dd, *J* = 10,2; 9,1 Hz, 1H, H³ *cis*), 1,94 (dd, *J* = 10,5; 7,7 Hz, 1H, H² *trans*), 1,81 – 1,74 (m, 1H, H² *cis*), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁵ ou ¹⁷ *trans*), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁵ ou ¹⁷ *cis*), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁷ ou ¹⁵ *cis*), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁷ ou ¹⁵ *trans*), 1,05 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H¹² ou ¹¹), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, H¹¹ ou ¹²).

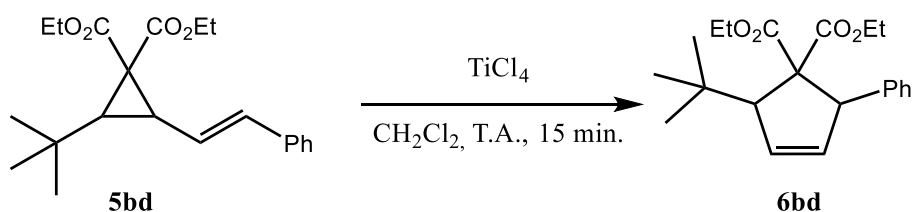
Le signal de H¹⁰ est recouvert par celui de H¹⁵ ou ¹⁷

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168,1 et 168,0 (C¹³ et ¹⁴), 136,9 (C⁵), 132,8 (C⁹), 128,5 (C⁷ ou ⁸), 127,3 (C⁴), 126,1 (C⁸ ou ⁷), 125,2 (C⁶), 61,5 et 61,4 (C¹⁶ et ¹⁸), 42,6 (C² ou ³), 40,7 (C¹), 35,4 (C² ou ³), 27,9 (C¹⁰), 22,2 et 21,6 (C¹¹ et ¹²), 14,2 et 14,2 (C¹⁵ et ¹⁷).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₀H₂₇O₄: 331,19039. Mesurée : 331,19026.

6.7 Formations de cyclopentènes

6.7.1 2-Tert-butyle-5-phénylcyclopent-3-ène-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 6bd



Un bicol est séché à la flamme sous vide avant d'être maintenu sous atmosphère d'argon. Le vinylcyclopropane est dissout dans 9 ml de DCM anhydre. Le TiCl_4 est ajouté lentement à la solution. La réaction est maintenue sous agitation 15 minutes avant d'être stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide hydrochlorique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 150 mg d'une huile orangée.

Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
5bd			0,162	344,45	0,469	1
TiCl_4	0,47	1		189,68	0,47	1
DCM	9			84,96		solv

Formule brute: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$

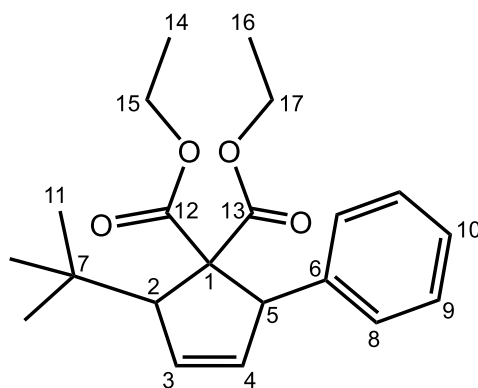
Masse molaire: 344,45 g/mol

Purification : non nécessaire

d.r. : 1/0 (*cis/trans*)

Rendement: 93%

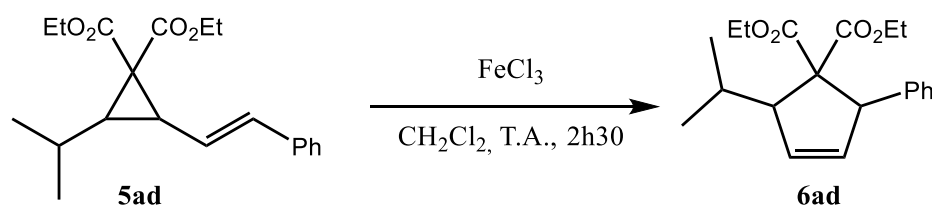
Aspect : huile orangée



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 – 7,18 (m, 5H, H^{arom}), 5,91 (ddd, *J* = 6,0; 2,7; 1,9 Hz, 1H, H³ ou ⁴), 5,83 (ddd, *J* = 6,1; 2,9; 2,0 Hz, 1H, H⁴ ou ³), 4,71 (m, 1H, H⁵), 4,37 – 4,27 (m, 2H, H¹⁷ ou ¹⁵), 3,70 – 3,53 (m, 3H, H¹⁷ ou ¹⁵ et ⁷), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁴ ou ¹⁶), 1,05 (s, 9H, H¹¹), 0,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H¹⁶ ou ¹⁴).

HRMS (ESI) calculée pour C₂₁H₂₈O₄: 345,20604. Mesurée : 345,20597.

6.7.2 2-Isopropyle-5-phénylcyclopent-3-ène-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 6ad



Deux bicol sont séchés à la flamme sous vide avant d'être maintenus sous atmosphère d'argon. Dans le premier bicol, le FeCl₃ est mis en suspension dans 4 ml de DCM anhydre. Dans le second bicol, le vinylcyclopropane est dissout dans 1 ml de DCM anhydre avant d'être ajouté à la solution précédente. La réaction est maintenue sous agitation 2h30 avant d'être stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide hydrochlorique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 46 mg d'une huile orangée.

Composé	V(ml)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
VCP		0,054	330,42	0,163	1
FeCl ₃		0,027	162,20	0,166	1,02
DCM	5		84,96		solv

Formule brute: C₂₀H₂₆O₄

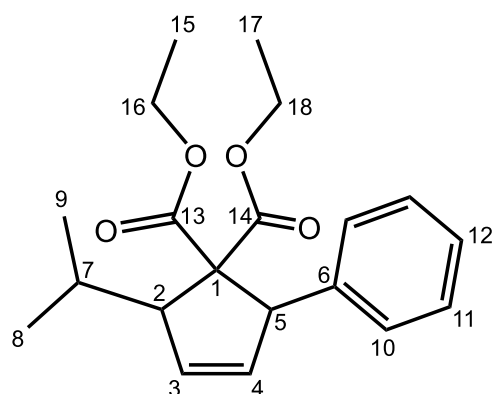
Masse molaire: 330,42 g/mol

Purification: non nécessaire

d.r.: 1/0 (*cis/trans*)

Rendement: 86%

Aspect: huile orangée



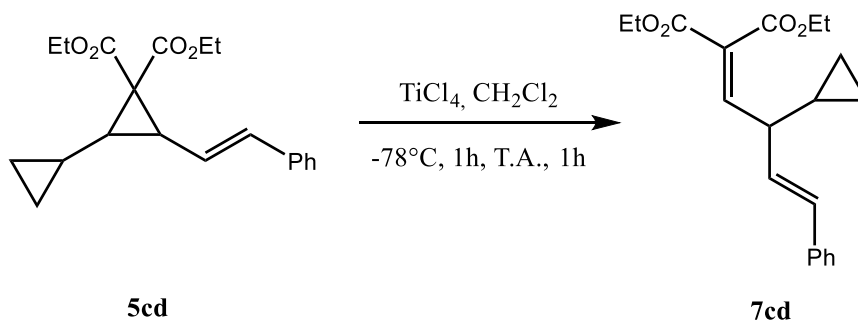
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,37-7,18 (m, 5H, H^{arom}), 5,94 (ddd, J = 6,0; 2,7; 2,0 Hz, 1H, H^{3 ou 4}), 5,76 (ddd, J = 6,0; 2,7; 2,0 Hz, 1H, H^{4 ou 3}), 4,94 (dd, J = 4,9; 2,6 Hz, 1H, H⁵), 4,36 – 4,24 (m, 2H, H^{16 ou 18}), 3,56 – 3,42 (m, 2H, H^{18 ou 16}), 3,02 (ddd, J = 8,4; 4,9; 2,7 Hz, 1H, H²), 2,23 – 2,09 (m, 1H, H⁷), 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H^{15 ou 17}), 1,08 (d, J = 6,6 Hz, 3H, H^{8 ou 9}), 0,96 (d, J = 6,7 Hz, 3H, H^{9 ou 8}), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H, H^{17 ou 15}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 172,9 et 168,4 (C^{13 et 14}), 140,1 (C¹²), 132,6 (C³), 130,1 (C⁴), 129,8 (C^{10 ou 11}), 127,7 (C⁶), 127,1 (C^{11 ou 10}), 69,8 (C¹), 61,7 (C²), 60,9 et 60,5 (C^{16 et 18}), 58,0 (C⁵), 30,0 (C⁷), 23,4 et 22,6 (C^{8 et 9}), 14,2 et 13,6 (C^{15 et 17}).

HRMS (ESI) calculée pour C₂₀H₂₇O₄: 331,19039 Mesurée : 331,19034.

6.8 Formations de diènes-1,4

6.8.1 (*E*)-2-(2-Cyclopropyl-4-phénylbut-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – 7cd



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
5bd			0,102	328,41	0,310	1
TiCl ₄	0,31	1		189,68	0,310	1
DCM	8			84,96		solv

Un bicol est séché à la flamme sous vide avant d'être maintenu sous atmosphère d'argon. Le vinylcyclopropane est dissout dans 8 ml de DCM anhydre. La solution est placée dans un bain à -78°C. Le TiCl₄ est ajouté lentement à la solution. La réaction est maintenue sous agitation

1h à -78°C et 1h à température ambiante avant d'être stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide chlorhydrique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 51 mg d'une huile jaune.

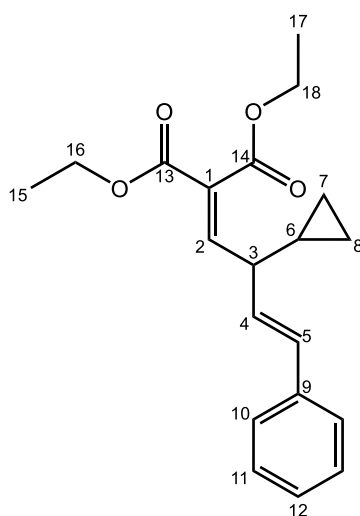
Formule brute: C₂₀H₂₄O₄

Masse molaire: 328,41 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 50%

Aspect: huile jaune

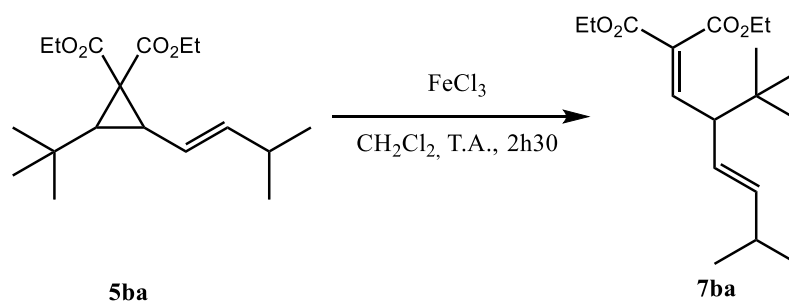


¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,18 (m, 5H, H^{arom}), 6,98 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H, H²), 6,46 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, H⁵), 6,16 (dd, *J* = 16,0; 6,6 Hz, 1H, H⁴), 4,36 – 4,15 (m, 4H, H¹⁶ et ¹⁸), 2,74 – 2,63 (m, 1H, H³), 1,37 – 1,24 (m, 6H, H¹⁵ et ¹⁷), 1,02 – 0,89 (m, 1H, H⁶), 0,65 – 0,43 (m, 2H, H^{7a} et ^{8a}), 0,33 – 0,25 (m, 2H, H^{7b} et ^{8b}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,5 et 164,1 (C¹³ et ¹⁴), 148,9 (C²), 137,0 (C⁹), 131,3 (C⁵), 128,7 (C⁴), 128,5 (C¹⁰ ou ¹¹), 127,7 (C¹), 127,5 (C¹²), 126,2 (C¹¹ ou ¹⁰), 61,4 et 61,3 (C¹⁶ et ¹⁸), 47,1 (C³), 15,1 (C⁶), 14,1 et 14,1 (C¹⁵ et ¹⁷), 3,7 et 3,5 (C⁷ et ⁸).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₀H₂₄O₄: 329,17474. Mesurée : 329,17484.

6.8.2 (E)-2-(2-(Tert-butyl)-5-méthylhex-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – 7ba



Composé	V(ml)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
5ba		0,062	310,43	0,200	1
FeCl ₃		0,032	162,20	0,200	1
DCM	5		84,96		solv

Deux bicolis sont séchés à la flamme sous vide avant d'être maintenus sous atmosphère d'argon. Dans le premier bicol, le FeCl₃ est mis en suspension dans 4 ml de DCM anhydre. Dans le second bicol, le vinylcyclopropane est dissout dans 1 ml de DCM anhydre avant d'être ajouté à la solution précédente. La réaction est maintenue sous agitation 2h30 avant d'être stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide hydrochlorique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 35 mg d'une huile orange.

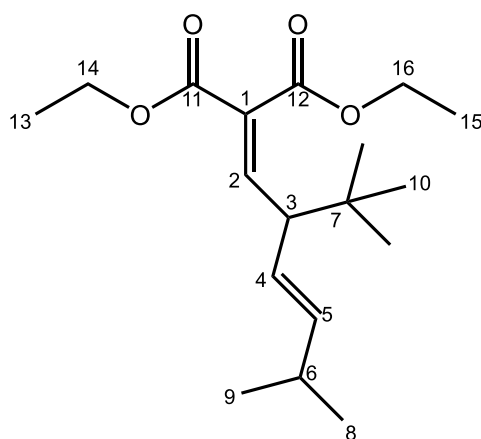
Formule brute: C₁₈H₃₀O₄

Masse molaire: 310,43 g/mol

Purification : pad de silice 8/2 hexane/AcOEt

Rendement: 57%

Aspect: huile orange

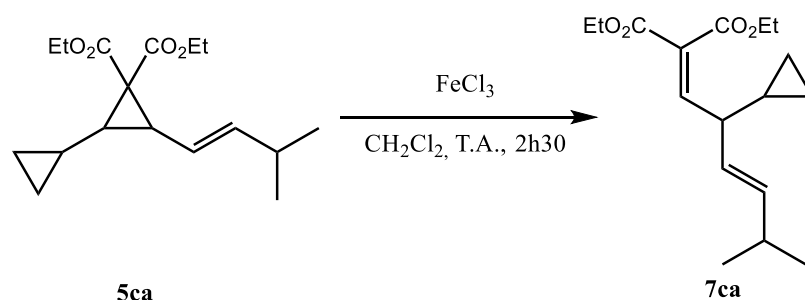


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H, H²), 5,42 (dd, *J* = 15,4; 6,3 Hz, 1H, H⁵), 5,28 (dd, *J* = 15,7; 7,6 Hz, 1H, H⁴), 4,35 – 4,11 (m, 4H, H¹⁴ et ¹⁶), 2,84 (dd, *J* = 11,2; 8,3 Hz, 1H, H³), 2,32 – 2,16 (m, 1H, H⁶), 1,37 – 1,21 (m, 6H, H¹³ et ¹⁵), 0,97 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H, H⁸ ou ⁹), 0,95 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H, H⁹ ou ⁸), 0,88 (s, 9H, H¹⁰).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,8 et 164,1 (C¹¹ et ¹²), 148,7 (C²), 141,2 (C⁵), 128,0 (C¹), 123,5 (C⁴), 61,2 et 61,0 (C¹⁴ et ¹⁶), 53,6 (C³), 31,3 (C⁶), 27,8 (C⁷), 27,5 (C¹⁰), 22,4 et 22,4 (C⁸ et ⁹), 14,2 et 14,1 (C¹³ et ¹⁵).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₈H₃₀O₄: 311,22169. Mesurée : 311,22163.

6.8.3 (*E*)-2-(2-cyclopropyl-5-méthylhex-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – 7ba



Composé	V(ml)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
5ca		0,072	294,39	0,240	1
FeCl ₃		0,040	162,20	0,240	1
DCM	6		84,96		solv

Deux bicol sont séchés à la flamme sous vide avant d'être maintenus sous atmosphère d'argon. Dans le premier bicol, le FeCl₃ est mis en suspension dans 5 ml de DCM anhydre. Dans le second bicol, le vinylcyclopropane est dissout dans 1 ml de DCM anhydre avant d'être ajouté à la solution précédente. La réaction est maintenue sous agitation 2h30 avant d'être stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide hydrochlorique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 62 mg d'une huile orange.

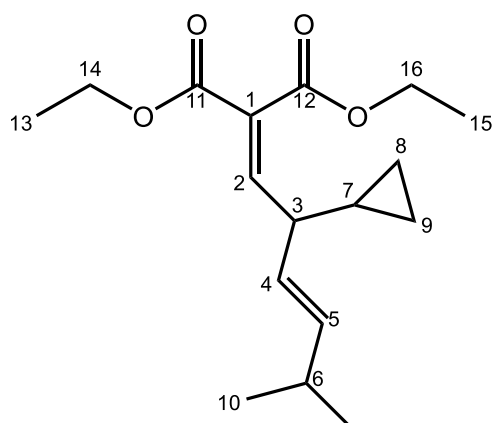
Formule brute: C₁₇H₂₆O₄

Masse molaire: 294,34 g/mol

Purification : pad de silice 8/2 hexane/AcOEt

Rendement: 54%

Aspect: huile orange



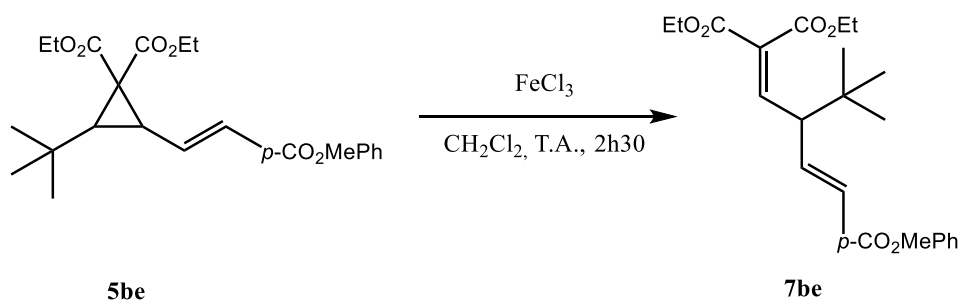
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,90 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H, H²), 5,47 (ddd, *J* = 15,6; 6,4; 1,1 Hz, 1H, H⁵), 5,29 (ddd, *J* = 15,6; 6,3; 1,1 Hz, 1H, H⁴), 4,26 (q, *J* = 7,3 Hz, 2H, H¹⁴ ou ¹⁶), 4,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, H¹⁶ ou ¹⁴), 2,55 – 2,39 (m, 1H, H³), 2,28 – 2,22 (m, 1H, H⁶), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹³ ou ¹⁵), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁵ ou ¹³), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H, H¹⁰), 0,55 – 0,38 (m, 2H, H^{8a} et ^{9a}), 0,30 – 0,14 (m, 2H, H^{8b} et ^{9b}).

Le signal de H7 est recouvert par ceux de H¹³ et ¹⁵

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,6 et 164,2 (C¹¹ et ¹²), 150,0 (C²), 139,7 (C⁵), 127,0 (C¹), 125,4 (C⁴), 61,3 et 61,2 (C¹⁴ et ¹⁶), 46,6 (C³), 31,1 (C⁶), 22,3 (C¹⁰), 15,1 (C⁷), 14,1 et 14,1 (C¹³ et ¹⁵), 3,3 et 3,2 (C⁸ et ⁹).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₇H₂₆O₄: 295,19041. Mesurée : 295,19097.

6.8.4 (*E*)-2-(2-(Tert-butyl)-4-(4-(méthoxycarbonyl)phényl)but-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – **7be**



Composé	V(ml)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
5be	0	0,101	402,49	0,252	1,00
FeCl ₃	0	0,042	162,204	0,259	1,03
DCM	5		84,96		solv

Deux bicolis sont séchés à la flamme sous vide avant d'être maintenus sous atmosphère d'argon. Dans le premier bicol, le FeCl₃ est mis en suspension dans 4 ml de DCM anhydre. Dans le second bicol, le vinylcyclopropane est dissout dans 1 ml de DCM anhydre avant d'être ajouté à la solution précédente. La réaction est maintenue sous agitation 2h30 avant d'être stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois

fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide hydrochlorique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir le produit brut.

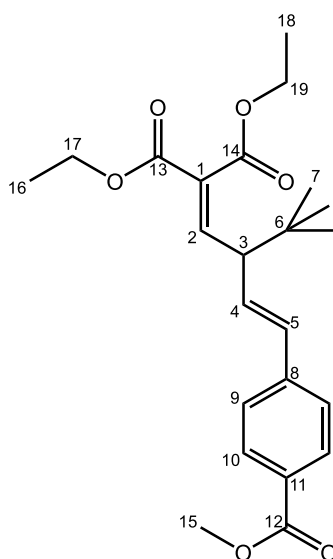
Formule brute: C₂₃H₃₀O₆

Masse molaire: 402,49 g/mol

Purification : en attente

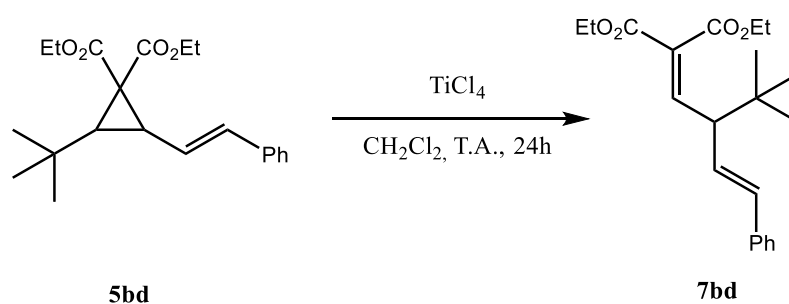
Rendement: mélange complexe de produit

Aspect: huile jaune



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H⁹), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H¹⁰), 7,04 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, H²), 6,44 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H, H⁵), 6,26 (dd, *J* = 15,8; 8,4 Hz, 1H, H⁴), 4,37 – 4,18 (m, 4H, H¹⁷ et ¹⁹), 3,90 (s, 3H, H¹⁵), 3,13 (dd, *J* = 10,9; 8,5 Hz, 1H, H³), 1,38 – 1,18 (m, 6H, H¹⁶ et ¹⁸), 0,98 (s, 9H, H⁷).

6.8.5 (*E*)-2-(2-(Tert-butyl)-4-phénylbut-3-èn-1-ylidène)malonate de diéthyle – 7bd



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
VCP	0	0	0,135	344,45	0,392	1,00
TiCl ₄	2	1	0	189,68	2,000	5,10
DCM	5			84,96		solv

Un bicol est séché à la flamme sous vide avant d'être maintenu sous atmosphère d'argon. Le vinylcyclopropane est dissout dans 5 ml de DCM anhydre. Le TiCl₄ est ajouté lentement à la solution. La réaction est maintenue sous agitation 24h avant d'être stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide hydrochlorique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir 135 mg d'une huile orange.

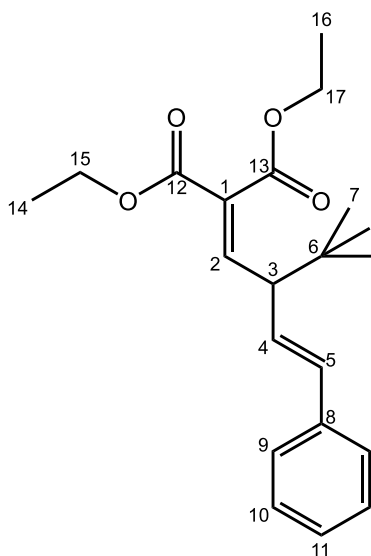
Formule brute: C₂₁H₂₈O₄

Masse molaire: 344,45 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: quant.

Aspect: huile orange



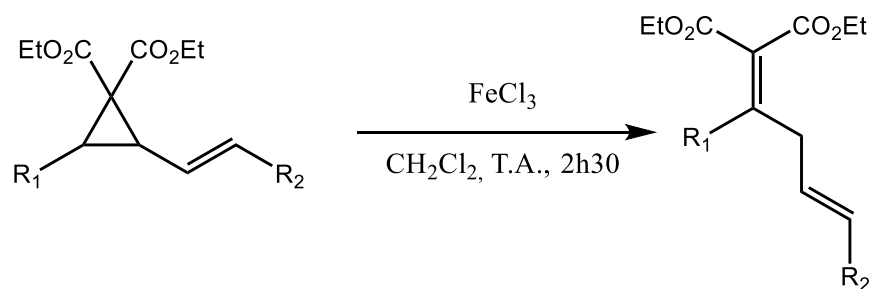
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 – 7,15 (m, 5H, H^{arom}), 7,06 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H, H²), 6,40 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H, H⁵), 6,13 (dd, *J* = 15,8; 8,5 Hz, 1H, H⁴), 4,32 (q, 7,2 Hz, 2H, H¹⁵ ou ¹⁷), 4,24 (q, 7,2 Hz, 2H, H¹⁷ ou ¹⁵), 3,11 (dd, *J* = 11,3; 8,6, 1H, H³), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁴ ou ¹⁶), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁶ ou ¹⁴), 0,97 (s, 9H, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,7 et 164,0 (C¹² et ¹³), 147,5 (C²), 137,1 (C⁸), 133,0 (C⁵), 128,7 (C¹), 128,5 (C⁹ ou ¹⁰), 127,5 (C¹¹), 126,8 (C⁴), 126,3 (C¹⁰ ou ⁹), 61,3 et 61,2 (C¹⁵ et ¹⁷), 54,0 (C³), 28,5 (C⁶), 27,6 (C⁷), 14,2 et 14,1 (C¹⁴ et ¹⁶).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₁H₂₉O₄: 345,20604. Mesurée : 345,20562.

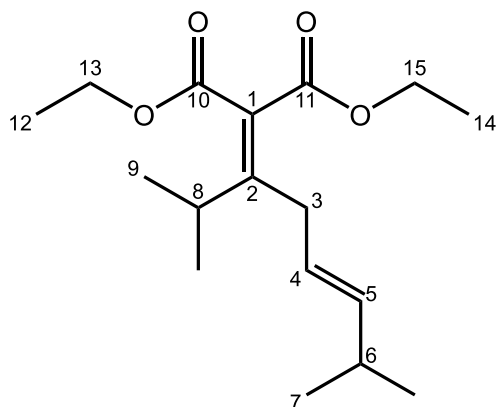
6.9 Formations de diènes secondaires

6.9.1 Procédure générale



Deux bicol sont séchés à la flamme sous vide avant d'être maintenus sous atmosphère d'argon. Dans le premier bicol, le FeCl_3 est mis en suspension dans du DCM anhydre. Dans le second bicol, le vinylcyclopropane est dissout dans du DCM anhydre avant d'être ajouté à la solution précédente. La réaction est maintenue sous agitation 2h30 avant d'être stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide hydrochlorique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir le produit brut.

6.9.2 (*E*)-2-(2,7-Diméthyl-oct-5-èn-3-ylidène)malonate de diéthyle – 8aa



Composé	V(ml)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
5aa		0,038	296,41	0,129	1
FeCl ₃		0,022	162,20	0,136	1,05
DCM	5		84,96		solv

Formule brute: C₁₇H₂₈O₄

Masse molaire: 296,41 g/mol

Purification : chromatographie flash, éluant hexane/AcOEt (95/5)

Rendement: 26%

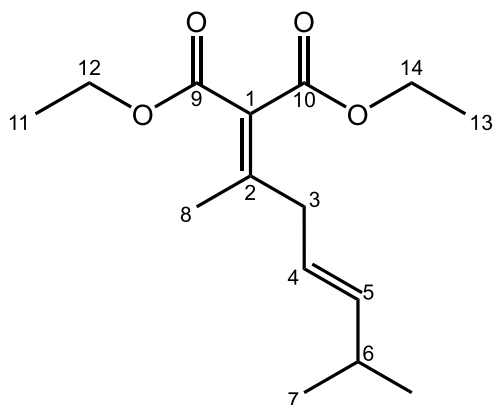
Aspect: huile incolore

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,46 (dd, *J* = 15,4; 6,5 Hz, 1H, H⁵), 5,34 (dt, *J* = 15,4; 5,7 Hz, 1H, H⁴), 4,35 – 4,07 (m, 4H, H¹³ et ¹⁵), 3,14 (d *J* = 6,1 Hz, 2H, H³), 3,10 – 2,99 (m, 1H, H⁸), 2,30 – 2,17 (m, 1H, H⁶), 1,35 – 1,21 (m, 6H, H¹² et ¹⁴), 1,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H⁹), 0,94 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164,9 et 164,0 (C¹⁰ et ¹¹), 139,8 (C⁵), 130,5 (C¹), 124,3 (C²), 124,0 (C⁴), 61,0 et 60,8 (C¹³ et ¹⁵), 33,8 (C³), 31,9 et 31,1 (C⁶ et ⁸), 22,4 et 20,7 (C⁷ et ⁹), 14,1 (C¹² et ¹⁴).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₇H₂₈O₄: 297,20604. Mesurée : 297,20650.

6.9.3 (*E*)-2-(6-Méthylhept-4-èn-2-ylidène)malonate de diéthyle – 8fa



Composé	V(ml)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
5fa		0,066	268,35	0,240	1
FeCl ₃		0,040	162,20	0,240	1
DCM	5		84,96		solv

Formule brute: C₁₅H₂₄O₄

Masse molaire: 268,35 g/mol

Purification : pad de silice 8/2 hexane/AcOEt

Rendement: 39%

Aspect: huile orange

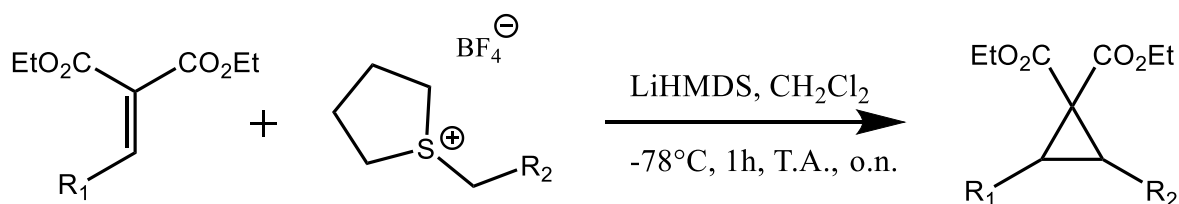
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,51 (dd, *J* = 15,3; 6,5 Hz, 1H, H⁵), 5,31 (dt, *J* = 15,4; 5,7 Hz, 1H, H⁴), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹² ou ¹⁴), 4,12 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹⁴ ou ¹²), 3,01 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H, H³), 2,34-2,19 (m, 1H, H⁶), 2,0 (s, 3H, H⁸) 1,35 – 1,20 (m, 6H, H¹¹ et ¹³), 0,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H, H⁷).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,7 et 165,5 (C⁹ et ¹⁰), 156,8 (C²), 141,4 (C⁵) 124,7 (C¹) 121,9 (C⁴), 60,9 et 60,8 (C¹² et ¹⁴), 39,8 (C³), 31,0 (C⁶), 22,4 (C⁷), 20,3 (C⁸), 14,1 (C¹¹ et ¹³).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₅H₂₄O₄: 269,17474. Mesurée : 269,17510.

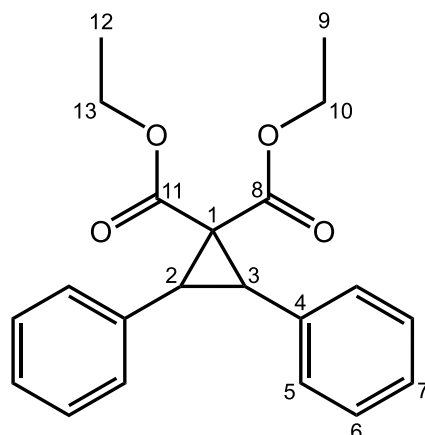
6.10 Formations de cyclopropanes

6.10.1 Procédure générale



Deux bicol sont séchés à la flamme sous vide avant d'être maintenus sous atmosphère d'argon. Dans le premier bicol, le sel de sulfonium est dissout dans du DCM anhydre. La solution est placée dans un bain à -78°C. Dans le second bicol, l'oléfine est également dissoute dans du DCM anhydre. Le LiHMDS est ajouté goutte à goutte à la solution de sel de sulfonium. Après 10 minutes, la solution d'oléfine est ajoutée au contenu du premier bicol. Le bain à -78°C est laissé en place, et le mélange réactionnel remonte lentement à température ambiante durant la nuit. La réaction est stoppée par l'ajout d'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide chlorhydrique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO₄. Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir le produit brut.

6.10.2 2,3-Diphénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10ea



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4e			0,204	248,28	0,822	1
9a			0,258	266,11	0,971	1,18
LiHMDS	1	1		167,33	1,000	1,22
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₂₁H₂₂O₄

Masse molaire: 338,40 g/mol

Purification : chromatographie flash 95/5 Hexane/AcOEt

Rendement: 47%

d.r.: 3/4 (*cis/trans*)

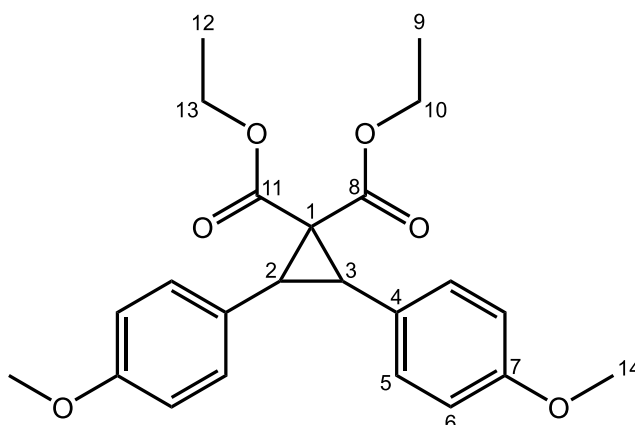
Aspect: solide blanc

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 – 7,07 (m, 20H, H^{arom}_{cis et trans}), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{10 et 13}_{cis}), 3,95 (q, *J* = 7,1 Hz, 4H, H^{10 et 13}_{trans}), 3,93 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{13 ou 10}_{cis}), 3,83 (s, 2H, H^{2 et 3}_{trans}), 3,31 (s, 2H, H^{2 et 3}_{cis}), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, H^{9 et 12}_{trans}), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{9 ou 12}_{cis}), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{12 ou 9}_{cis}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,6 (C^{8 ou 11}_{cis}), 166,6 (C^{8 et 11}_{trans}), 165,8 (C^{11 ou 8}_{cis}), 134,7 (C⁴_{trans}), 132,9 (C⁴_{cis}), 130,7 – 126,8 (C^{5,6 et 7}_{cis et trans}), 62,2 (C^{10 ou 13}_{cis}), 61,4 (C^{10 et 13}_{trans}), 61,0 (C^{13 ou 10}_{cis}), 45,4 (C¹_{trans}), 41,1 (C¹_{cis}), 35,5 (C^{2 et 3}_{cis}), 34,5 (C^{2 et 3}_{trans}), 14,1 (C^{9 ou 12}_{cis}), 13,8 (C^{9 et 12}_{trans}), 13,6 (C^{12 ou 9}_{cis}).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₁H₂₂O₄: 339,15909. Mesurée : 339,15935.

6.10.3 2,3-di(4-méthoxyphényl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10gb



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4g			0,200	278,3	0,719	1
9b			0,260	296,13	0,878	1,22
LiHMDS	0,87	1		167,33	0,87	1,21
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₂₃H₂₆O₆

Masse molaire: 398,46 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: quantitatif

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

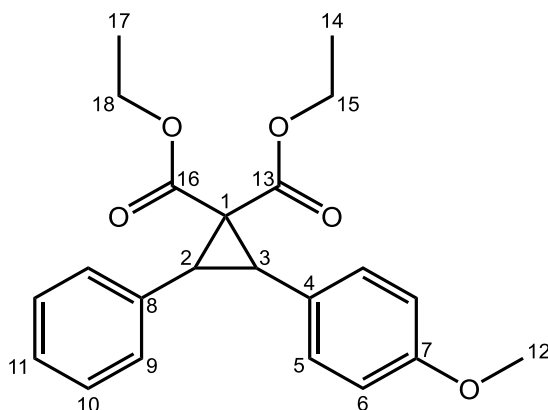
Aspect: huile jaune-orange

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H⁵_{trans}), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H⁵_{cis}), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H⁶_{trans}), 6.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H, H⁶_{cis}), 4.28 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹⁰ ou ¹³_{cis}), 3.96 (m, 4H, H¹⁰ et ¹³_{trans}), 3.95 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H¹³ ou ¹⁰_{cis}), 3.79 (s, 6H, H¹⁴_{trans}), 3.77 (s, 6H, H¹⁴_{cis}), 3.72 (s, 2H, H² et ³_{trans}), 3.22 (s, 2H, H² et ³_{cis}), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H⁹ ou ¹²_{cis}), 0.99 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H⁹ et ¹²_{trans}), 0.98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H¹² ou ⁹_{cis}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,7 – 158,4 (C⁸ et ¹¹_{cis et trans}), 131,8 (C⁵ ou ⁶_{cis}), 129,9 (C⁵ ou ⁶_{trans}), 126,7 (C⁷_{trans}), 124,8 (C⁷_{cis}), 113,6 (C⁶ ou ⁵_{trans}), 112,9 (C⁶ ou ⁵_{cis}), 62,1 – 60,9 (C¹⁰ et ¹³_{cis et trans}), 55,3 (C¹⁴_{trans}), 55,1 (C¹⁴_{cis}), 45,3 (C¹_{trans}), 40,8 (C¹_{cis}), 34,9 et 34,1 (C² et ³_{cis}), 31,8 et 31,1 (C² et ³_{trans}), 14,1 – 13,6 (C⁹ et ¹²_{cis et trans}).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₃H₂₆O₆: 399,18022. Mesurée : 399,18070.

6.10.4 2-(4-Méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10 eb



Composé	V(ml)	d	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4e	0,18	1,107		0,199	248,28	0,803	1
2b				0,484	296,13	1,634	2,04
LiHMDS	1,7		1		167,33	1,700	2,12
DCM	10	1,3			84,96		solv

Formule brute: C₂₂H₂₄O₅

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: quantitatif

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

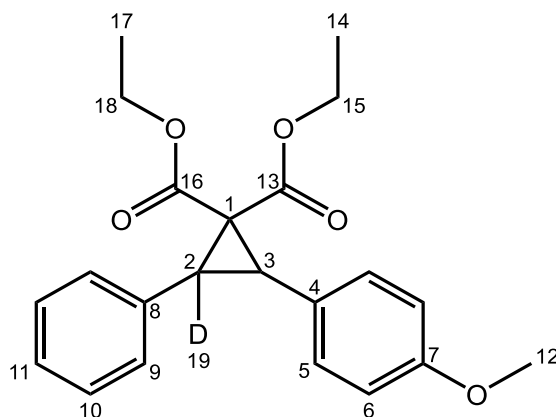
Aspect: huile jaune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 7,03 (m, 10H, H^{9, 10 et 11} *cis et trans*), 7,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H⁵ *trans*), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H⁵ *cis*), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H⁶ *trans*), 6,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H⁶ *cis*), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{15 ou 18} *cis*), 4,01 – 3,94 (m, 4H, H^{15 et 18} *trans*), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H^{18 ou 15} *cis*), 3,79 (s, 3H, H¹² *trans*), 3,78 (s, 2H, H^{2 et 3} *trans*), 3,76 (s, 3H, H¹² *cis*), 3,27 (s, 2H, H^{2 et 3} *cis*), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{14 ou 17} *cis*), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{14 ou 17} *trans*), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{17 ou 14} *cis*), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{17 ou 14} *trans*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,6 – 158,4 (C^{13 et 16} *cis et trans*), 134,7 – 112,8 (C^{arom} *cis et trans*), 62,1 – 60,9 (C^{15 et 18} *cis et trans*), 55,2 et 55,1 (C¹² *cis et trans*), 45,3 et 41,0 (C¹ *cis et trans*), 35,3 – 33,9 (C^{2 et 3} *cis et trans*), 14,1 – 13,6 (C^{14 et 17} *cis et trans*).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₂H₂₄O₅: 369,16965. Mesurée : 369,16955.

6.10.5 2-(4-Méthoxyphényl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate-3-*d* de diéthyle – 10 db



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
4d			0,088	249,28	0,350	1
2b			0,146	296,13	0,49	1,4
LiHMDS	0,49	1		167,33	0,49	1,4
DCM	6			84,96		solv

Formule brute: C₂₂H₂₃DO₅

Masse molaire: 369,44 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 95%

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

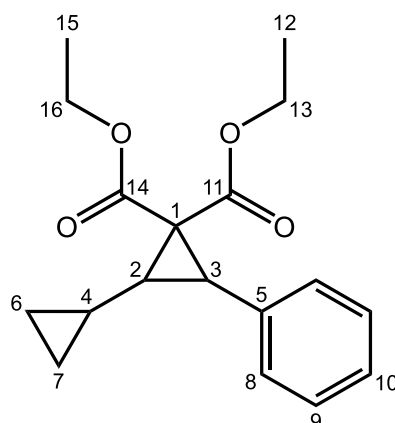
Aspect: huile jaune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,31 – 7,03 (m, 10H, H⁹, 10 et 11 *cis et trans*), 7,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H⁵_{trans}), 7,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H⁵_{cis}), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H⁶_{trans}), 6,72 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H, H⁶_{cis}), 4,29 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹⁵ ou 18 *cis*), 4,01 – 3,94 (m, 4H, H¹⁵ et 18 *trans*), 3,94 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹⁸ ou 15 *cis*), 3,79 (s, 3H, H¹²_{trans}), 3,78 (s, 1H, H³_{trans}), 3,76 (s, 3H, H¹²_{cis}), 3,27 (s, 1H, H³_{cis}), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁴ ou 17 *cis*), 1,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁴ ou 17 *trans*), 0,95 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁷ ou 14 *cis*), 0,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁷ ou 14 *trans*).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,6 – 158,4 (C¹³ et 16 *cis et trans*), 134,7 – 112,9 (C^{arom} *cis et trans*), 62,1 – 60,9 (C¹⁵ et 18 *cis et trans*), 55,3 et 55,1 (C¹² *cis et trans*), 45,4 et 40,9 (C¹ *cis et trans*), 34,4 et 33,9 (C³ *cis et trans*), 14,1 – 13,6 (C¹⁴ et 17 *cis et trans*).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₂H₂₃DO₅: 370,17593. Mesurée : 370,17576.

6.10.6 2-Cyclopropyl-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10ca



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
4c			0,305	212,24	1,435	1
9a			0,451	266,11	1,696	1,18
LiHMDS	1,70	1		167,33	1,700	1,18
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₁₈H₂₂O₄

Masse molaire: 302,37 g/mol

Purification : chromatographie flash, *n*-hexane/AcOEt (95/5)

Rendement: 47%

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

Aspect: huile brune

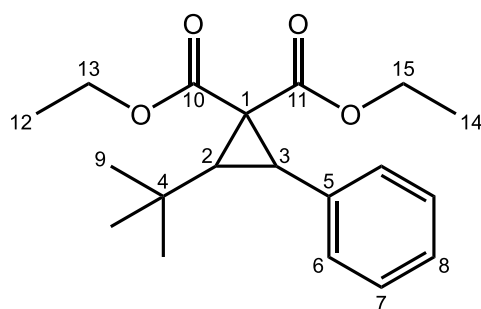
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 – 7,13 (m, 10H, H^{arom}_{cis et trans}), 4,36 – 3,97 (m, 4H, H^{13 et 16}_{trans}), 3,86 (q, *J* = 7,1, 4H, H^{13 et 16}_{cis}), 3,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H³_{trans}), 3,10 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H, H³_{cis}) 2.21 (dd, *J* = 7,9; 7,0 Hz, 1H, H²_{trans}), 1,43 – 1,04 (m, 6H, H^{12 et 15}_{trans}), 0,89 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, H^{12 et 15}_{cis}), 0,77 – 0,64 (m, 1H, H⁴), 0,56 (ddd, *J* = 5,4; 3,4; 1,5 Hz, 2H, H^{6a et 7a}), 0,44 (ddd, *J* = 6,3; 4,9; 1,4 Hz, 2H, H^{6b et 7b}).

Le signal de H²_{cis} est dissimulé par le massif de H^{12 et 15}_{trans}.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170,7 – 166,7 (C^{11 et 14}_{cis et trans}), 135,0 et 133,9 (C⁵_{cis et trans}), 130,3 - 126,8 (C^{8, 9 et 10}_{cis et trans}), 61,6 – 60,7 (C^{13 et 16}_{cis et trans}), 43,2 et 41,6 (C¹_{cis et trans}), 37,7 – 34,1 (C^{2 et 3}_{cis et trans}), 14,2 – 13,7 (C^{12 et 15}_{cis et trans}), 8,4 (C⁴_{trans}), 7,4 (C⁴_{cis}), 5,8 et 5,6 (C^{7 ou 6}_{cis}), 4,4 et 4,1 (C^{6 ou 7}_{trans}).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₈H₂₂O₄: 303,15891. Mesurée : 303,15909.

6.10.7 2-(Tert-butyl)-3-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle – 10ba



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
4b	0	0	0,15	228,29	0,657	1
9a	0	0	0,23	266,11	0,864	1,32
LiHMDS	1	1	0	167,33	1	1,52
DCM	10			84,96		solv

Formule brute: C₁₉H₂₆O₄

Masse molaire: 318,41 g/mol

Purification : chromatographie flash, *n*-hexane/AcOEt (95/5)

Rendement: 65%

d.r.: 0/1 (*cis/trans*)

Aspect: huile jaune

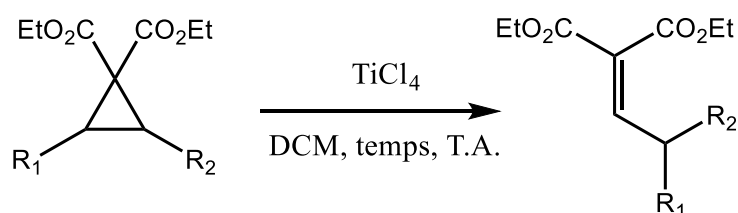
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27 – 7.18 (m, 5H, H^{arom}), 4.34 – 4.19 (m, 2H, H¹³ ou ¹⁵), 3.88 (m, 2H, H¹⁵ ou ¹³), 3.23 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H³), 2.48 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H²), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H¹² ou ¹⁴), 1.05 (s, 9H, H⁹), 0.92 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H¹⁴ ou ¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168,6 et 167,5 (C¹⁰ et ¹¹), 135,9 (C⁵), 128,9 et 128,0 (C⁶ et ⁷), 127,0 (C⁸), 61,5 et 61,2 (C¹³ et ¹⁵), 42,4 (C¹), 42,1 et 32,7 (C² et ³), 30,6 (C⁴), 28,7 (C⁹), 14,0 et 13,8 (C¹² et ¹⁴).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₉H₂₆O₄: 319,19039. Mesurée : 319,19032.

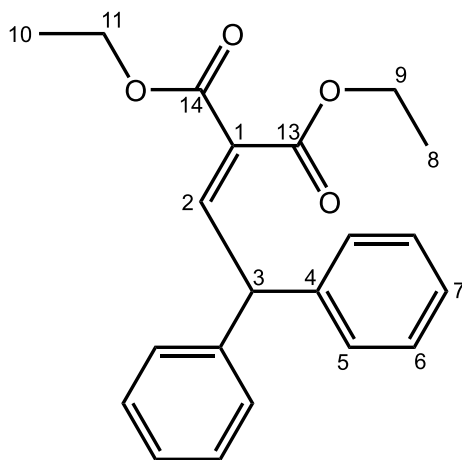
6.11 Homologies de cyclopropanes

6.11.1 Procédure générale



Un bicol est séché à la flamme sous vide avant d'être maintenu sous atmosphère d'argon. Le cyclopropane est dissout dans du DCM anhydre. Le TiCl_4 est ajouté lentement à la solution. La réaction est maintenue sous agitation un certain temps (voir ci-dessous) avant d'être quenchée à l'eau distillée. Les deux phases sont séparées, et la phase aqueuse est extraite trois fois au DCM. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'acide hydrochlorique 1M et à la saumure, puis séchées sur MgSO_4 . Après filtration, la solution obtenue est concentrée sous pression réduite pour obtenir le produit brut.

6.11.2 2-(2,2-Diphényléthylidène)malonate de diéthyle – 11ea



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
10ea			0,268	338,4	0,793	1
TiCl_4	2,4	1		189,68	2.400	3,03
DCM	5			84,96		solv

Durée : 72h

Formule brute: C₂₁H₂₂O₄

Masse molaire: 338,40 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 91%

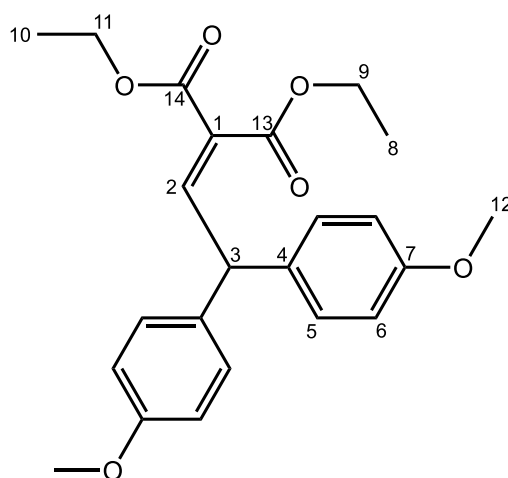
Aspect: huile brune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, J = 10,9 Hz, 1H, H²), 7,29 (m, 10H, H^{arom}), 5,18 (d, J = 11,0 Hz, 1H, H³), 4,30 (q, J = 7,2 Hz, 2H, H^{9 ou 11}), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H, H^{11 ou 9}), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H^{8 ou 10}), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H, H^{10 ou 8}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,2 et 163,9 (C^{13 et 14}), 148,4 (C²), 141,2 (C⁴), 128,7 et 128,4 (C^{5 et 6}), 128,2 (C¹), 127,0 (C⁷), 61,5 et 61,4 (C^{9 et 11}), 50,1 (C³), 14,1 (C^{8 et 10}).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₁H₂₂O₄: 339,15909. Mesurée : 339,15900.

6.11.3 2-(2,2-Bis(4-méthoxyphényl)éthylidène)malonate de diéthyle - **11gb**



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
10gb			0,287	398.46	0.720	1
TiCl ₄	0,28	1		189,68	0.28	0,39
DCM	5			84,96		Solv

Durée : 1h

Formule brute: C₂₃H₂₆O₆

Masse molaire: 398,46 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 90%

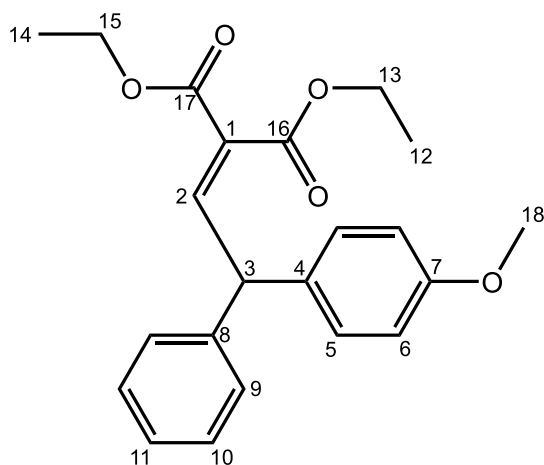
Aspect: huile brune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, H²), 7,13 – 7,06 (m, 4H, H⁵), 6,89 – 6,81 (m, 4H, H⁶), 5,03 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, H³), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H⁹ ou ¹¹), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H⁹ ou ¹¹), 3,79 (s, 6H, H¹²), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H⁸ ou ¹⁰), 1,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H¹⁰ ou ⁸).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,3 et 164,0 (C¹³ et ¹⁴), 158,5 (C⁷), 148,8 (C²), 133,4 (C⁴), 129,3 (C⁶), 127,4 (C¹), 114,1 (C⁵), 61,4 (C⁹ et ¹¹), 55,2 (C¹²), 48,4 (C³), 14,1 et 14,1 (C⁸ et ¹⁰).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₈H₂₇O₆: 399,18022. Mesurée : 399,18005.

6.11.4 2-(2-(4-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle – **11eb**



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
10eb			0,296	368,43	0,803	1

TiCl ₄	0,31	1	189,68	0.310	0,39
DCM	5		84,96		solv

Durée : 2h

Formule brute: C₂₂H₂₄O₅

Masse molaire: 368,43 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 88%

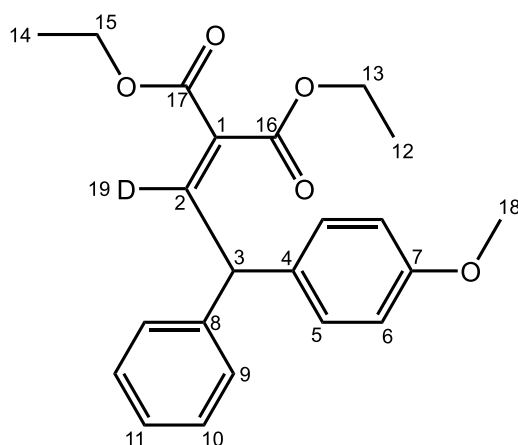
Aspect: huile brune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,34 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H²), 7,36 – 6,67 (m, 9H, H^{arom}), 5,10 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H³), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹³ ou ¹⁵), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹⁵ ou ¹³), 3,79 (s, 3H, H¹⁸), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹² ou ¹⁴), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁴ ou ¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,3 et 164,0 (C¹⁶ et ¹⁷), 158,6 (C⁷), 148,7 (C²), 133,2 (C⁴), 129,4 (C⁶), 128,7 et 128,3 (C⁹ et ¹⁰), 127,8 (C⁸), 127,5 (C¹), 127,0 (C¹¹), 114,2 (C⁵), 61,45 et 61,4 (C¹³ et ¹⁵), 55,3 (C¹⁸), 49,4 (C³), 14,1 et 14,1 (C¹² et ¹⁴).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₂H₂₈O₅: 369,16965. Mesurée : 369,16957.

6.11.5 2-(2-(4-Méthoxyphényl)-2-phényléthylidène-1-*d*)malonate de diéthyle – 11db



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
---------	-------	----------	------	-----------	---------	----

10db			0,123	369,43	0,317	1
TiCl ₄	0,13	1		189,68	0.130	0,341
DCM	5			84,96		solv

Durée : 1h

Formule brute: C₂₂H₂₃DO₅

Masse molaire: 369,43 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 45%

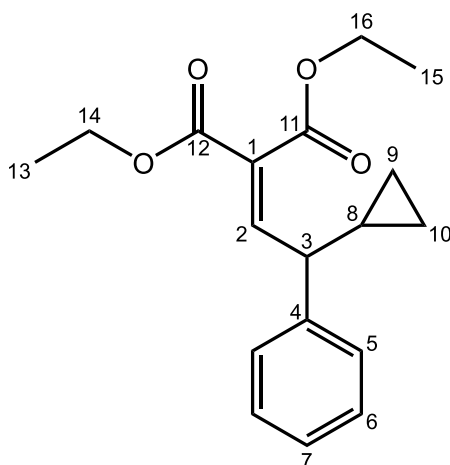
Aspect: huile brune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 – 6,67 (m, 9H, H^{arom}), 5,10 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H, H³), 4,30 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹³ ou ¹⁵), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, H¹⁵ ou ¹³), 3,79 (s, 3H, H¹⁸), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹² ou ¹⁴), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹⁴ ou ¹²).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,3 et 164,0 (C¹⁶ et ¹⁷), 158,6 (C⁷), 149,0, 148,6 et 148,3 (C²), 141,5 (C¹), 133,2 (C⁴), 129,4 (C⁶), 128,7 et 128,3 (C⁹ et ¹⁰), 127,8 (C⁸), 127,0 (C¹¹), 114,2 (C⁵), 61,45 et 61,4 (C¹³ et ¹⁵), 55,3 (C¹⁸), 49,4 (C³), 14,1 et 14,1 (C¹² et ¹⁴).

HRMS (APCI) calculée pour C₂₂H₂₃DO₅: 370,17593. Mesurée : 370,17573.

6.11.6 2-(2-Cyclopropyl-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle – 11ca



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	éq
---------	-------	----------	------	-----------	---------	----

10ca			0,058	302,36	0,190	1
TiCl ₄	0,19	1		189,68	0.190	1
DCM	5			84,96		Solv

Durée : 30 min

Formule brute: C₁₈H₂₂O₄

Masse molaire: 302,37 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 95%

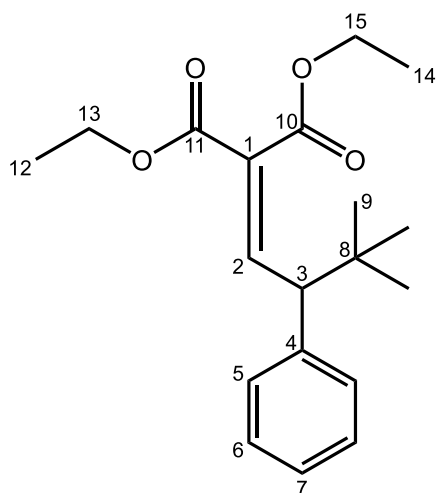
Aspect: huile brune

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,22 (m, 5H, H^{arom}), 7,07 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, H²), 4,35 – 4,18 (m, 4H, H^{14 et 16}), 3,01 (dd, *J* = 11,1; 9,2 Hz, 1H, H³), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{13 ou 15}), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H^{15 ou 13}), 0,94 – 0,80 (m, 1H, H⁸), 0,67 – 0,56 (m, 2H, H^{9 ou 10}), 0,41 – 0,22 (m, 2H, H^{10 ou 9}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,6 et 164,1 (C^{11 et 12}), 149,5 (C²), 141,1 (C⁴), 128,7 et 127,7 (C^{5 et 6}), 127,3 (C¹), 127,0 (C⁷), 61,4 et 61,3 (C^{14 et 16}), 49,7 (C³), 15,2 (C⁸), 14,2 et 14,1 (C^{13 et 15}), 4,6 et 4,2 (C^{9 et 10}).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₈H₂₂O₄: 303,15909. Mesurée : 303,15822.

6.11.7 2-(2-Cyclopropyl-2-phényléthylidène)malonate de diéthyle – 11ba



Composé	V(ml)	C(mol/L)	m(g)	MM(g/mol)	n(mmol)	eq
10ba	0	0	0,135	318,41	0,424	1
TiCl ₄	0,43	1	0	189,68	0,43	1,01
DCM	5			84,96		solv

Durée : 24 heures

Formule brute: C₁₉H₂₆O₄

Masse molaire: 318,41 g/mol

Purification : non nécessaire

Rendement: 74%

Aspect: huile orange

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H²), 7,30 – 7,10 (m, 5H, H^{arom}), 4,29 – 4,18 (m, 4H, H¹³ et ¹⁵), 3,49 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, H³), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, H¹² ou ¹⁴), 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, H¹⁴ ou ¹²), 0,93 (s, 9H, H⁹).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165,5 et 164,0 (C¹⁰ et ¹¹), 148,5 (C²), 139,9 (C¹), 129,2 (C⁵ ou ⁶), 129,0 (C⁴), 128,1 (C⁶ ou ⁵), 126,8 (C⁷), 61,3 et 61,1 (C¹³ et ¹⁵), 55,9 (C³), 34,8 (C⁸) 27,8 (C⁹), 14,1 et 14,1 (C¹² et ¹⁴).

HRMS (APCI) calculée pour C₁₉H₂₆O₄: 319,19039. Mesurée : 319,19032.

7 Bibliographie

- [1] Coulson, C. A.; Moffit, W. E. *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 151.
- [2] Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165-198.
- [3] Neureiter, N. P. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2044.
- [4] (a) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.
(b) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504-5523.
(c) Grover, H. K.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 655.
- [5] Reissig, H.-U.; Hirsch, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 813-814.
- [6] Harrington, P.; Kerr, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5949-5952.
- [7] Emmett, M. R.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4180-4183.
- [8] Wales, S. M.; Walker, M. M.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2558-2561.
- [9] de Nanteuil, F.; Loup, J.; Waser, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3738-3741.
- [10] Bambal, R.; Kemmett, R. D. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 734-735.
- [11] Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4639-4640.
- [12] Cérat, P.; Gritsch, P. J.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 564-567.
- [13] Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014.
- [14] Lifchits, O.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809-2812.
- [15] Lifchits, O.; Alberico, D.; Zakharian, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6838-6840.
- [16] Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2765-2771.
- [17] Emmett, M. R.; Grover, H. K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6634-6637.
- [18] Moran, J.; Smith, A. G.; Carris, R. M.; Johnson, J. S.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18618-18621.
- [19] Selander, N.; Szabó, K. J. *Chem. Commun.* **2008**, 3420-3422.
- [20] voir pour exemple (a) Karadeolian, A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6830-6841.
(b) Sanders, S. D.; Ruiz-Olalla, A.; Johnson, J. S. *Chem. Commun.* **2009**, *34*, 5135-5137.
- [21] Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014-16015.
- [22] Benfatti, F.; de Nanteuil, F.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4844-4849.
- [23] Yang, G.; Shen, Y.; Li, K.; Sun, Y.; Hua, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 229-233.
- [24] Xing, S.; Li, Y.; Li, Z.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12605-12609.
- [25] Lebold, T. P.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4354.
- [26] Alper, P. B.; Meyers, C.; Lerchner, A.; Siegel, D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3186-3189.
- [27] Parsons, A. T.; Smith, A. G.; Neel, A. J.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9688-9692.
- [28] Jackson, S. K.; Karadeolian, A.; Driega, A. B.; Kerr, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4196-4201.
- [29] Sathishkannan, G.; Srinivasan, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6002-6005.
- [30] Volkova, Y. A.; Budynina, E. M.; Kaplun, A. E.; Ivanova, O. A.; Chagarovskiy, A. O.; Skvortsov, D. A.; Rybakov, V. B.; Trushkov, I. V.; Melnikov, M. Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6586-6590.
- [31] Qu, J.-P.; Deng, C.; Zhou, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7684-7689.
- [32] de Nanteuil, F.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12075-12079.
- [33] Xiong, H.; Xu, H.; Liao, S.; Xie, Z.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7851-7854.
- [34] Wender, P. A.; Takahashi, H.; Witulski, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4720.
- [35] Wender, P. A.; Dyckman, A. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2089.

- [36] Wender, P. A.; Haustedt, L. O.; Lim, J.; Love, J. A.; Williams T. J.; Yoon, J.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6302-6303
- [37] Wender, P. A.; Rieck, H.; Fujii, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10976.
- [38] Neureiter, N. P. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 2044.
- [39] Frey, H. M.; Marshall, D. C. *J. Chem. Soc. (resumed)* **1962**, 3981.
- [40] Goldschmidt, Z.; Crammer, B. *Chemical Society Reviews* **1988**, *17*, 229.
- [41] Dinnocenzo, J. P.; Conlon, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2324-2326.
- [42] Thakur, A.; Louie, J. *Molecular rearrangements in Organic Synthesis, chapter 11* **2015**, 323-362.
- [43] Morizawa, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2871-2874.
- [44] (a) Hiroi, K.; Yoshida, Y.; Kaneko, Y. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3431-3434.
(b) Hiroi, K.; Arinaga, Y. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 153-156.
- [45] Hayashi, M.; Ohmatsu, T.; Meng, Y.-P.; Saigo, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 837.
- [46] Murakami, M.; Nishida, S. *Chem. Lett.* **1979**, 927.
- [47] Ryu, I.; Ikura, K.; Tamura, Y.; Maenaka, J.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Synlett* **1994**, 941-942.
- [48] Zuo, G.; Louie, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2277-2279.
- [49] Wang, S. C.; Troast, D. M.; Conda-Sheridan, M.; Zuo, G.; LaGarde, D.; Louie, J.; Tantillo D. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7822-7833.
- [50] Sakito, Y.; Suzukamo, G. *Chem. Lett.* **1986**, 621.
- [51] Davies, H. M. L.; Hu, B. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3186.
- [52] Davies, H. M. L.; Kong, N.; Churchill, M. R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6586.
- [53] Ivanova, O. A.; Chagarovskiy, A. O.; Shumsky, A. N.; Krasnobrov, V. D.; Levina, I. I.; Trushkov I. V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 543-560.
- [54] Cornelissen, L.; Vercruysse, S.; Sanhadji, A.; Riant, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *1*, 35-38.
- [55] Hamilton, J. Y.; Sarlah, D.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 994-997.
- [56] Arndt, M.; Dindaroğlu, M.; Schmalz, H.-G.; Hilt, G. *Organic Letters* **2011**, *13*, 6236-6239.
- [57] Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Org. Lett.* **2002**, *24* (4), 4317-4320.
- [58] Mateos, J.; Rivera-Chao E.; Fañanás-Mastral M. *ACS Catal.* **2017**, *7* (8), 5340-5344.
- [59] Pospisil, J.; Marko, I. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3516-3517.
- [60] Xu, S.; Zhu, S.; Shang, J.; Zhang, J.; Tang, Y.; Dou J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3696-3703.
- [61] a) Rousseau, O. *Development of the (4+1) annulation reaction between 1,3-dienes and sulfonium ylides* **2016**, these UCLouvain. b) Clergue, S. *The (4+1) asymmetric annulation reaction between 1,3-dienes and sulfonium ylide: mechanism and scope* **2019**, these UCLouvain.
- [62] Rousseau, O.; Delaunay, T.; Dequierez, G.; Trieu-Van, T.; Robeyns, K.; Robiette, R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12899-12902.
- [63] Richald, M. *Divergente and selective rearrangements of vinylcyclopropanes into 1,4-dienes and cyclopentenones* **2019**, thèse UCLouvain.
- [64] Delbrassinne, A. *Synthèse de diènes-1,4 à partir d'ylure de sulfonium et diènes-1,3* **2018**, mémoire UCLouvain.
- [65] Richald, M.; Delbrassinne, A.; Robiette, R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *23*, 3779-3782.
- [66] Aggarwal, V. K.; Bae, I.; Lee, H.-Y.; Richardson, J.; Williams, D. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3274-3278.
- [67] BOREALIS AG; Ajellal, N.; Resconi, L.; Izmer, V. V.; Kononovich, D. S.; Oskoboynikov, A. Z.; Virkkunen, V. WO2018/91684, **2018**, A1.
- [68] Brown, H. C. *The Nonclassical Ion Problem* **2012**, Springer Science & Business Media, 302 pages.

