



HAL
open science

Nouvelles méthodes d'accès catalytiques et énantiosélectives aux cyclopropanes fluorés

Amandine Pons

► **To cite this version:**

Amandine Pons. Nouvelles méthodes d'accès catalytiques et énantiosélectives aux cyclopropanes fluorés. Chimie organique. Normandie Université, 2017. Français. NNT: 2017NORMIR12 . tel-03934540

HAL Id: tel-03934540

<https://theses.hal.science/tel-03934540>

Submitted on 11 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité Chimie Organique

Préparée au sein de l'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

Nouvelles méthodes d'accès catalytiques et énantiosélectives aux cyclopropanes fluorés

Présentée et soutenue par
Amandine PONS

Thèse soutenue publiquement le 9 novembre 2017
devant le jury composé de

| | | |
|-----------------------|---|----------------------|
| M. Frédéric LEROUX | Directeur de Recherche CNRS à l'ECPM (Strasbourg) | Rapporteur |
| M. Christophe MEYER | Directeur de Recherche CNRS à l'ESPCI (Paris) | Rapporteur |
| M. André CHARETTE | Professeur à l'Université de Montréal | Examinateur |
| M. Sylvain OUDEYER | Maître de Conférences à l'Université de Rouen | Examinateur |
| M. Thomas POISSON | Maître de Conférences à l'INSA de Rouen | Examinateur |
| M. Xavier PANNECOUCKE | Professeur à l'INSA de Rouen | Codirecteur de thèse |
| M. Philippe JUBAULT | Professeur à l'INSA de Rouen | Directeur de thèse |

Thèse dirigée par Philippe JUBAULT, laboratoire COBRA (UMR 6014)



REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le jury de cette thèse, qui a accepté d'évaluer mon travail : le Dr. Frédéric Leroux, Directeur de Recherche à l'École Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg, le Dr. Christophe Meyer, Directeur de Recherche à l'École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de la ville de Paris et le Dr. Sylvain Oudeyer, Maître de Conférences à l'Université de Rouen.

Je voudrais par la suite remercier le Pr. Philippe Jubault pour avoir dirigé ma thèse durant ces trois années, pour ses conseils, son soutien, son humour et la confiance qu'il m'a accordée. Je remercie également le Dr. Thomas Poisson pour son encadrement très précieux, ses nombreuses idées et sa bonne humeur au quotidien. Vous m'avez tous les deux été d'une grande aide, que ce soit dans le cadre strict de ma thèse ou pour beaucoup d'autres choses, notamment la recherche de post-docs et la candidature à la bourse L'Oréal-UNESCO. J'en profite pour remercier le Dr. Gérald Lemonnier, le Dr. Pavel Ivashkin et Hélène Beucher pour les résultats préliminaires à l'origine de cette thèse.

De même, un grand merci au Pr. Xavier Pannecoucke pour m'avoir donné l'opportunité de réaliser ma thèse dans son équipe, ainsi qu'au pôle gestion pour son efficacité.

Je remercie le Pr. André Charette pour m'avoir accueilli durant six mois au sein de son équipe à l'Université de Montréal et m'avoir permis d'y découvrir la chimie en flux continu et l'hiver québécois. Dans ce sens, je voudrais remercier aussi Vanessa Kairouz, qui gère le labo de flow d'une main de maître et qui m'a énormément aidée pour me familiariser avec le matériel. Merci enfin à Barbara Bessis, qui s'est occupée de toutes les tâches administratives et qui m'a été d'un grand secours pour l'obtention de mon visa.

Un énorme merci à Elisabeth Roger alias Babette pour sa bonne humeur, sa grande dévotion et ses expressions désuètes. Tu m'as vraiment aidée à passer d'excellents moments au labo et à y venir avec le sourire. Bon courage pour la suite, et vivement la retraite ! Merci aussi à Laëticia Bailly (Tiatia), grande marathonnienne à ses heures perdues et surtout analyste du tonnerre, qui a réussi à me sortir des excès sur la plupart de mes composés malgré la difficulté (foutus triangles !), avec l'aide précieuse d'Emilie Petit.

Je souhaiterais également remercier le Dr Morgane Sanselme pour les analyses RX, Albert Marcual pour les HRMS, David Speybrouck (Janssen) pour la SFC préparative et les stagiaires qui ont travaillé sur mes projets : Lucas, Claire et Valentin.

J'en arrive aux copains... J'ai été ravie d'être dans le même bateau que vous pendant ces trois années. Merci à Célia (tes cheveux indomptables et ton rire inimitable), Matthieu (allergique au houmous malgré lui), Tim (rends-moi MON chapeau), Jo (super cat-sitter), Kévin (roi du gras), Clément (punk à chien), Hélène alias petit chat (à taaaable !), Adeline (camarade de course à pied), Alex (papa ours, parfois grognon mais toujours là pour filer un coup de main), Max et ses bananes, Liloose (j'attends toujours ton kig ha farz), Arlette et ses fantastiques gâteaux libanais, Marion (mon Frigolet professionnel du krav-maga), Fabien (monsieur dent cassée, grand défenseur des arbres), Elodie, Vincent, Manu et son aide très précieuse pour l'hydrogénation en autoclave, ma cousine Mégane, Maxence, Kevin R., Florence, Anaïs, Caroline et tous ceux que j'ai croisé à l'IRCOF.

Merci aussi à ceux de Montréal pour avoir contribué à ce que ces six mois se passent facilement. Morgane, merci pour ta très bonne compagnie dans le lab A, ta (trop grande) gentillesse, ton oreille attentive, ton charme naturel (Momo et ses hommes...) et ton bras qui m'a permis de ne pas trop me ramasser quand j'apprenais à patiner. Je resterai fière de notre capacité à (ne pas) nous tirer mutuellement vers le haut ! Guillaume, merci pour ta connaissance des endroits bien achalandés de Montréal, ton JACS en couleurs et ta tolérance sans limites. N'oublie pas de me nommer dans ton gouvernement, histoire qu'on les envoie tous au goulag ! Merci à Clément le petit paresseux, à Lucile, à Nico (mangeur de frites et buveur de Duvel), à Pauline (je me souviendrai toujours de notre terrifiante nuit avec l'autre cinglée dans une auberge de jeunesse à Miami !), à Camille et JB (coller la petite), à Eric et ses conseils en flow, à ma super coloc Aïda et son chat ultra badass Dédé l'embrouille, ainsi qu'à tous les autres.

Merci à ma famille qui m'a toujours soutenue et encouragée dans mes choix. Merci à mon papa pour m'avoir insufflé la fibre scientifique, ma maman pour faire son travail de maman infirmière (même à 5500 km) et mon frangin Nico.

Pour finir en beauté, je remercie le dernier mais non le moindre : Paul. Tu as été là pendant ces trois ans au cours desquels je n'ai pas toujours été facile à vivre et je te remercie de m'avoir soutenue et supportée (et nourrie), en compagnie de Benzène le chat le plus mignon (et sans doute le moins sage aussi). Alors certes je repars pour d'autres aventures chimiques à Vienne (ça va te faire un peu de répit, n'en profite pas pour vider la cave à vin), mais sache que j'attends déjà avec impatience le moment où je rentrerai t'embêter !

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| SOMMAIRE | 5 |
| LISTE DES ABREVIATIONS | 9 |
| INTRODUCTION GENERALE | 13 |
| INTRODUCTION | 17 |
| 1) Intérêt des cyclopropanes fluorés..... | 17 |
| a. Les cyclopropanes | 17 |
| b. L'atome de fluor | 19 |
| c. Les cyclopropanes fluorés | 20 |
| 2) Synthèse de cyclopropanes fluorés énantioenrichis..... | 24 |
| a. Stratégies synthétiques d'accès aux cyclopropanes fluorés | 24 |
| b. Résolution de mélanges racémiques..... | 25 |
| c. Synthèses diastéréosélectives..... | 26 |
| 3) Cyclopropanation énantiosélective par décomposition de composés diazos catalysée par des métaux de transition | 30 |
| a. Cuivre..... | 30 |
| b. Cobalt | 32 |
| c. Ruthénium | 34 |
| d. Rhodium | 35 |
| e. Autres métaux | 47 |
| CHAPITRE I – Addition de composés diazos sur des fluoroalcènes par catalyse au rhodium..... | 53 |
| 1) Composés diazos diaccepteurs..... | 53 |
| a. Série racémique..... | 53 |
| b. Série énantiosélective | 57 |
| c. Extension à la synthèse d'halocyclopropanes | 60 |
| d. Diastéréosélectivité | 64 |
| e. Post-fonctionnalisation | 65 |

SOMMAIRE

| | |
|--|-----|
| 2) Série intramoléculaire | 70 |
| a. Synthèse des substrats | 72 |
| b. Série racémique..... | 74 |
| c. Série énantiosélective | 75 |
| 3) Série diastéréosélective | 77 |
| a. Contexte | 80 |
| b. Synthèse de l'oléfine | 81 |
| c. Cyclopropanation diastéréosélective | 83 |
| 4) Composés diazos donneur-accepteurs | 83 |
| a. Série racémique..... | 84 |
| b. Série énantiosélective | 87 |
| c. Influence de la substitution du composé diazo..... | 90 |
| CHAPITRE II – Application à la synthèse de molécules d'intérêt biologique..... | 95 |
| 1) Mime de proline | 96 |
| a. Première voie de synthèse : intermoléculaire | 100 |
| b. Seconde voie de synthèse : intramoléculaire..... | 101 |
| c. Série énantiosélective | 107 |
| 2) Introduction dans la séquence minimum active de la neurotensine..... | 108 |
| CHAPITRE III – Synthèse de composés diazos en flux continu | 115 |
| 1) Intérêt de la chimie en flux continu | 115 |
| a. Principales caractéristiques..... | 115 |
| b. Applications à la synthèse de composés diazos | 118 |
| 2) Synthèse et utilisation en flux continu de l'azoture de nonafluorobutanesulfonyle comme agent de transfert de diazo | 124 |
| a. Mise au point des conditions réactionnelles..... | 126 |
| b. Traitement de la réaction..... | 128 |
| c. Etendue de la réaction | 131 |

SOMMAIRE

| | |
|--|-----|
| CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 135 |
| EXPERIMENTAL PART | 141 |
| 1) Addition of diazo compounds to haloalkenes under rhodium catalysis | 142 |
| a. Synthesis of starting materials | 142 |
| b. Diacceptor diazo compounds | 153 |
| c. Intramolecular series..... | 190 |
| d. Diastereoselective series..... | 201 |
| e. Donor-acceptor diazo compounds..... | 202 |
| 2) Application to the synthesis of biologically relevant molecules: analogue of proline..... | 212 |
| a. Racemic series | 212 |
| b. Synthesis of dipeptide 63 | 218 |
| 3) Synthesis of diazo compounds in continuous flow | 221 |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | | |
|----------|------------------|---|
| A | Å | Angström |
| | Ac | acétate |
| | acac | acétylacétone |
| | ACC | aminocyclopropanecarboxylate |
| | Ad | adamantyle |
| | Ar | aryle |
| | Arg | arginine |
| | Alk | alkyle |
| | APTS | acide <i>para</i> -toluènesulfonique |
| B | Bn | benzyle |
| | Boc | <i>tert</i> -butoxycarbonyle |
| | box | bisoxazoline |
| | Bu | butyle |
| | Bz | benzoyle |
| C | Cbz | carboxybenzyle |
| | cHex | cyclohexyle |
| | cm | centimètre |
| | CPME | cyclopentyle méthyle éther |
| D | DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane |
| | DBAD | di- <i>tert</i> -butyl azodicarboxylate |
| | DBU | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène |
| | DCC | <i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide |
| | DCE | dichloroéthane |
| | DDQ | 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone |
| | DFT | théorie de la fonctionnelle de la densité (density functional theory) |
| | DIBAL | hydrure de diisobutylaluminium |
| | DMAP | 4-diméthylaminopyridine |
| | DMB | diméthylbutane |
| | DME | diméthoxyéthane |
| | DOSP | <i>N</i> -(<i>p</i> -dodécylphénylsulfonyl)prolinate |
| | DPPA | azoture de diphenylphosphoryle |
| E | EC ₅₀ | concentration efficace médiane |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | | |
|----------|-------------|--|
| | ed | excès diastéréoisomérique |
| | EDCI | 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide |
| | ee | excès énantiomérique |
| | Et | éthyle |
| F | FBNAZ | 4-fluorobenzyl-2-oxaazétidine-4-carboxylate |
| G | GEA | groupement électroattracteur |
| | GP | groupement partant |
| H | HetAr | hétéroaryle |
| | HMDS | hexaméthylidisilazane |
| | HOMO | orbitale moléculaire haute occupée (highest occupied molecular orbital) |
| | HPLC | chromatographie liquide haute performance (high performance liquid chromatography) |
| | HRMS | spectrométrie de masse haute résolution (high resolution mass spectrometry) |
| I | IBAZ | <i>iso</i> -butyl-2-oxaazétidine-4-carboxylate |
| | <i>i</i> Bu | <i>iso</i> -butyle |
| | IBX | acide 2-iodoxybenzoïque |
| | Ile | isoleucine |
| | <i>i</i> Pr | <i>iso</i> -propyle |
| | IR | infrarouge |
| K | kcal | kilocalorie |
| L | Leu | leucine |
| | LUMO | orbitale moléculaire basse vacante (lowest unoccupied molecular orbital) |
| M | <i>m</i> | <i>mé</i> ta |
| | Me | méthyle |
| | MEAZ | méthyl-2-oxaazétidine-4-carboxylate |
| | Ment | menthol |
| | MEOX | 4-méthylloxazolidin-2-one |
| | MEPY | méthyl-2-oxopyrrolidine-5-carboxylate |
| | Mes | mésityle |
| | mg | milligramme |
| | min | minute |
| | MIRC | Michael-Initiated Ring Closure |
| | mL | millilitre |
| | mmol | millimole |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | | |
|----------|------------------|---|
| | mol | mole |
| | m.p. | point de fusion |
| | Ms | mésyle |
| | MTBE | méthyle <i>tert</i> -butyle éther |
| N | NBS | <i>N</i> -bromosuccinimide |
| | Nf | nonafluorobutanesulfonate |
| | nm | nanomètre |
| | NMR | résonance magnétique nucléaire (nuclear magnetic resonance) |
| | NOESY | spectroscopie d'effet Overhauser nucléaire (nuclear Overhauser effect spectroscopy) |
| | Ns | nosyle |
| | NT | neurotensine |
| | NTTL | <i>N</i> -1,8-naphthoyl- <i>tert</i> -leucinate |
| | NTS | récepteur de la neurotensine |
| O | oct | octanoate |
| P | <i>p</i> | <i>para</i> |
| | PDMS | poly(diméthylsiloxane) |
| | Ph | phényle |
| | PHOX | 4-phényloxazolidin-2-one |
| | Pht | phtalimide |
| | Piv | pivalate |
| | PMB | <i>para</i> -méthoxybenzyle |
| | PMP | <i>para</i> -méthoxyphényle |
| | PS | polystyrène |
| | Pro | proline |
| | PTPA | <i>N</i> -phthaloyl-phénylalaninate |
| | PTTL | <i>N</i> -phthaloyl- <i>tert</i> -leucinate |
| R | rd | rapport diastéréoisomérique |
| | Rf | rapport frontal |
| | RMN | résonance magnétique nucléaire |
| S | SFC | chromatographie en phase supercritique (supercritical fluid chromatography) |
| | STAT | Signal Transducer and Activator of Transcription |
| T | T ₃ P | anhydride propylphosphonique |
| | ta | température ambiante |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-----------------------|--|
| <i>t</i> Bu | <i>tert</i> -butyle |
| TBDPS | <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle |
| TBS | <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle |
| TBSP | <i>N</i> -(<i>p-tert</i> -butylphénylsulfonyl)prolinate |
| TBPTTL | <i>N</i> -tétrabromophthaloyl- <i>tert</i> -leucinate |
| TCPTAD | 1-adamantyl- <i>N</i> -tétrachlorophthalimidoacétate |
| TCPTTL | <i>N</i> -tétrachlorophthaloyl- <i>tert</i> -leucinate |
| Tf | trifluorométhanesulfonate |
| TFA | acide trifluoroacétique |
| THF | tétrahydrofurane |
| TMG | 1,1,3,3-tétraméthylguanidine |
| TMS | triméthylsilyle |
| <i>t</i> _R | temps de rétention – temps de résidence |
| Ts | tosyle |
| Tyr | tyrosine |

INTRODUCTION GENERALE

Le motif cyclopropanique est présent dans de nombreux composés bioactifs d'origine naturelle ou non-naturelle auxquels il confère une certaine rigidité structurale, qui permet d'augmenter leur biodisponibilité et leur stabilité métabolique. Par ailleurs, l'atome de fluor possède des propriétés particulières dues entre autres à sa forte électronégativité et sa petite taille. Cela permet de modifier les propriétés physico-chimiques des molécules qui le contiennent, telles que l'acidité, la lipophilie ou encore la solubilité. Par conséquent, les cyclopropanes fluorés représentent des motifs intéressants dans la mesure où ils combinent les propriétés des cyclopropanes et celles de l'atome de fluor.

Dans ce contexte, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse énantiosélective de cyclopropanes fluorés polyfonctionnalisés à partir d'oléfines fluorées et de composés diazos, par catalyse au rhodium. Pour cela, deux types de composés diazos ont été utilisés : les diacepteurs et les donneur-accepteurs. Cette méthodologie a été étendue à la synthèse de cyclopropanes chlorés et bromés.

Afin de mettre en valeur les composés ainsi obtenus, nous avons ensuite étudié la synthèse de molécules d'intérêt biologique, et plus précisément de mimes d'acides aminés contenant un cyclopropane fluoré. En effet, leur introduction dans des peptides pourrait permettre d'en modifier la conformation et l'interaction avec les récepteurs biologiques. Dans ce cadre, la synthèse d'un mime de proline contenant un cyclopropane fluoré a été développée. Par ailleurs, un mime de leucine contenant un cyclopropane fluoré a été introduit dans la séquence minimum active de la neurotensine et permet d'obtenir une bonne sélectivité pour le récepteur NTS2, ce qui ouvre des perspectives pour le développement de nouveaux analgésiques possédant moins d'effets secondaires.

Pour terminer, nous avons examiné la synthèse de composés diazos en flux continu. A l'heure actuelle, ceux-ci sont peu utilisés dans l'industrie car ils présentent une certaine toxicité, une potentielle explosivité et une instabilité qui limite leur stockage. La chimie en flux continu constitue donc une alternative pour les utiliser, puisque leur synthèse, leur purification et leur mise en réaction se fait en continu sur de petites quantités à la fois. Ainsi, les risques présentés par la montée en échelle de la réaction de cyclopropanation précédemment développée sont fortement diminués.

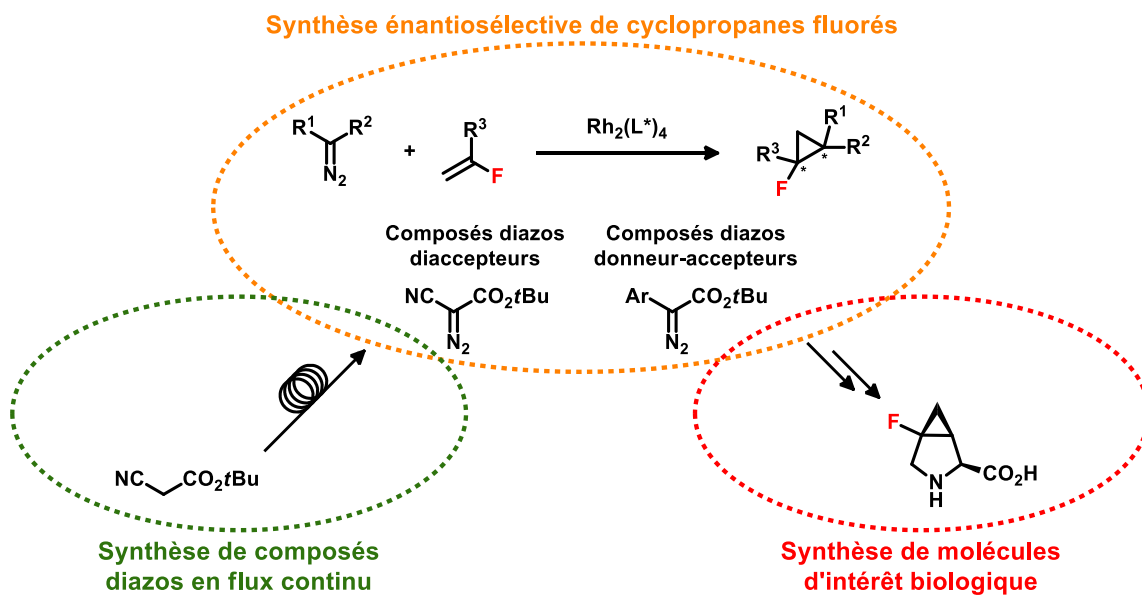


Figure 1 : Différents axes développés au cours de la thèse.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

1) Intérêt des cyclopropanes fluorés

a. Les cyclopropanes

Le motif cyclopropanique, qui représente le plus petit et le plus tendu des cycloalcanes,¹ possède des propriétés singulières en raison de sa forte tension de cycle et de ses caractéristiques de liaison inhabituelles. En effet, la tension de cycle augmente fortement du cyclohexane au cyclopropane, avec la diminution du nombre de chaînons (**Figure 2**). Cette forte tension est la combinaison de deux phénomènes : d'une part une tension angulaire est induite par les angles de 60° entre les différentes liaisons C–C (tension de von Baeyer), et d'autre part la coplanarité des trois atomes de carbone force les liaisons C–H à rester dans une position éclipsée (tension de Pitzner).²



Figure 2 : Energie de tension de différents cycloalcanes.

Par ailleurs, selon le modèle de Walsh, trois orbitales moléculaires occupées décrivent le comportement des liaisons du cyclopropane, qui est très similaire à celui de l'éthylène (**Figure 3**).³ C'est pourquoi les atomes de carbone du cyclopropane sont considérés comme possédant une hybridation proche de ceux d'une oléfine (sp^2) et que le motif cyclopropanique peut interagir avec des systèmes π adjacents dans le même plan par conjugaison.

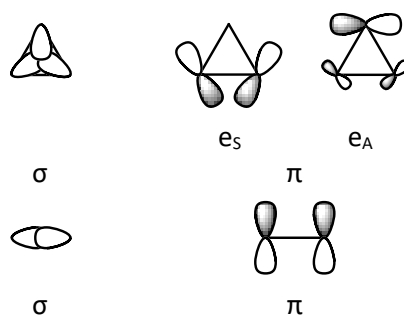


Figure 3 : Orbitales moléculaires liantes des atomes de carbone du cyclopropane et de l'éthylène.

Malgré la réactivité unique que lui confère sa forte tension de cycle, le cyclopropane possède une certaine stabilité et il est présent dans de nombreux composés d'origine naturelle possédant des

¹ Wiberg, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312–322.

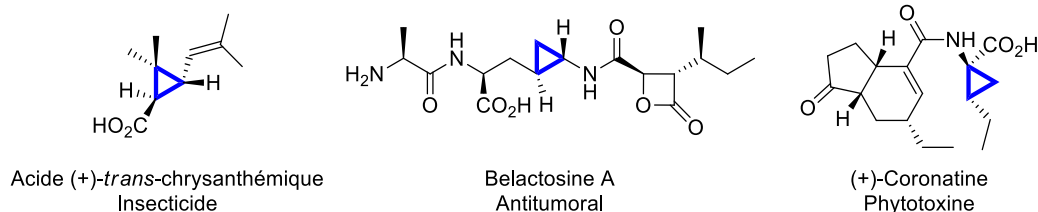
² de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 809–826.

³ Walsh, A. D. *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179–190.

INTRODUCTION

propriétés biologiques intéressantes.⁴ Pour cette raison, de nombreux efforts ont été consacrés à son introduction dans des molécules synthétiques lors des dernières décennies, et le cyclopropane est désormais présent dans un grand nombre de médicaments (**Figure 4**).

Produits naturels bioactifs



Produits synthétiques bioactifs

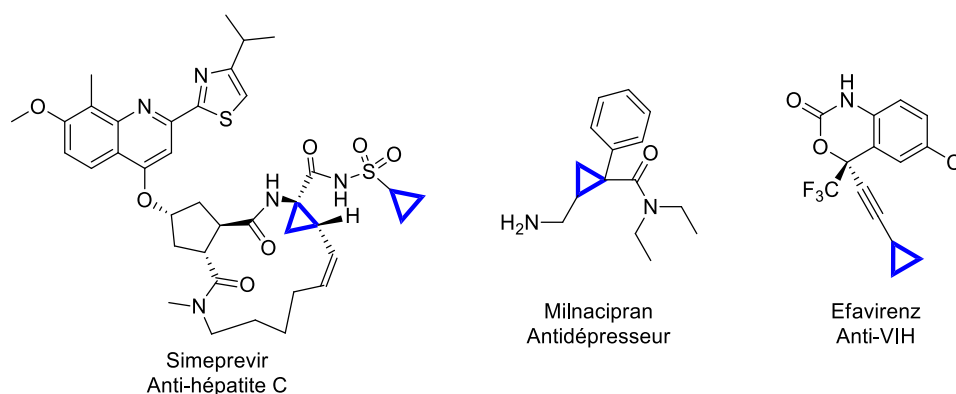


Figure 4 : Molécules contenant des cyclopropanes et présentant une activité biologique.

Les propriétés biologiques particulières apportées par ce motif peuvent notamment s'expliquer par la rigidité structurale qu'il procure aux molécules qui le contiennent. Celle-ci permettrait d'augmenter leur biodisponibilité en augmentant leur capacité à traverser les membranes.⁵ De plus, la pré-organisation spatiale induite par l'incorporation d'un cyclopropane peut potentiellement augmenter la sélectivité et l'affinité d'une molécule pour certains récepteurs biologiques. Il a d'ailleurs été largement utilisé pour étudier des mécanismes enzymatiques ou comme inhibiteur.⁶ Il peut également réduire la lipophilie d'un composé en agissant comme un isostère des groupements isopropyle⁷ et phényle⁸. Enfin, il est possible d'augmenter la stabilité métabolique d'un composé en remplaçant par

⁴ Chen, D. Y.-K.; Pouwer, R. H.; Richard, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631–4642.

⁵ Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615–2623.

⁶ Suckling, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 537–552.

⁷ Yu, K. L.; Sin, N.; Civiello, R. L.; Wang, X. A.; Combrink, K. D.; Gulgeze, H. B.; Venables, B. L.; Wright, J. J.; Dalterio, R. A.; Zadjura, L.; Marino, A.; Dando, S.; D'Arienzo, C.; Kadow, K. F.; Cianci, C. W.; Li, Z.; Clarke, J.; Genovesi, E. V.; Medina, I.; Lamb, L.; Colonno, R. J.; Yang, Z.; Krystal, M.; Meanwell, N. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 895–901.

⁸ Abe, H.; Kikuchi, S.; Hayakawa, K.; Iida, T.; Nagahashi, N.; Maeda, K.; Sakamoto, J.; Matsumoto, N.; Miura, T.; Matsumura, K.; Seki, N.; Inaba, T.; Kawasaki, H.; Yamaguchi, T.; Kakefuda, R.; Nanayama, T.; Kurachi, H.; Hori, Y.;

INTRODUCTION

exemple un groupement éthyle par un cyclopropyle afin d'éviter une oxydation *in vivo* en cétone, ce qui empêcherait le composé de pénétrer dans le système nerveux central (**Schéma 1**).⁹

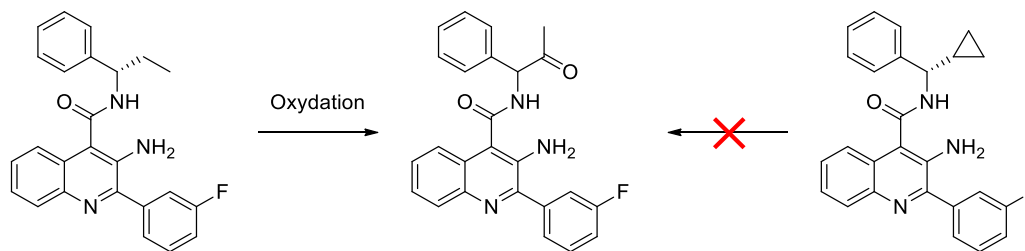


Schéma 1 : Augmentation de la stabilité métabolique

b. L'atome de fluor

L'atome de fluor est également présent dans de nombreux composés pharmaceutiques ou agrochimiques. Il constitue l'élément le plus électronégatif du tableau périodique et il permet donc de modifier de manière significative la répartition des charges dans une molécule. Par ailleurs, il s'agit du plus petit hétéroatome et il est donc souvent utilisé comme isostère de l'atome d'hydrogène dans la mesure où le remplacement d'une liaison C–H par une liaison C–F est celle qui induit le moins de modifications stériques dans une molécule. La liaison C–F est par ailleurs extrêmement forte et les composés organofluorés sont donc relativement stables (**Tableau 1**). Enfin, la liaison C–F est particulièrement polarisée en raison de la forte électronégativité du fluor, mais faiblement polarisable ce qui implique que les composés organofluorés sont faiblement engagés dans des interactions intermoléculaires (liaisons hydrogène par exemple).¹⁰

| X | Electronégativité de Pauling | Rayon de Van der Waals (Å) | Longueur de la liaison C–X (Å) | Energie de dissociation de la liaison C–X (kcal.mol ⁻¹) |
|----------|------------------------------|----------------------------|--------------------------------|---|
| H | 2.1 | 1.20 | 1.09 | 98.8 |
| F | 4.0 | 1.47 | 1.35 | 105.4 |
| O | 3.5 | 1.52 | 1.43 | 84.0 |
| N | 3.0 | 1.55 | 1.47 | 69.7 |
| C | 2.5 | 1.70 | 1.54 | 83.1 |
| Cl | 3.0 | 1.74 | 1.77 | 78.5 |

Tableau 1 : Caractéristiques de différents atomes.

Yoshida, T.; Kakegawa, J.; Watanabe, Y.; Gilmartin, A. G.; Richter, M. C.; Moss, K. G.; Laquerre, S. G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2, 320–324.

⁹ Smith, P. W.; Wyman, P. A.; Lovell, P.; Goodacre, C.; Serafinowska, H. T.; Vong, A.; Harrington, F.; Flynn, S.; Bradley, D. M.; Porter, R.; Coggon, S.; Murkitt, G.; Searle, K.; Thomas, D. R.; Watson, J. M.; Martin, W.; Wu, Z.; Dawson, L. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 837–840.

¹⁰ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319.

INTRODUCTION

Pour ces différentes raisons, le fait d'ajouter un atome de fluor sur un composé permet de modifier certaines de ses propriétés physicochimiques.

Il est notamment connu que la présence d'un atome de fluor sur un motif aromatique augmente la lipophilie de la molécule. En revanche, dans le cas d'un atome de fluor aliphatique, une diminution de la lipophilie est généralement observée tandis que l'hydrophobie augmente. Cet effet est d'autant plus marqué que le nombre d'atomes de fluor aliphatiques présents sur la molécule est élevé, ce qui explique que les solvants aliphatiques perfluorés ne soient ni miscibles aux phases aqueuses, ni aux phases organiques et constituent une troisième phase : la phase fluoreuse. D'autre part, le fluor étant particulièrement électronégatif, il permet d'augmenter l'acidité ou de diminuer la basicité des fonctions voisines (**Figure 5**).¹¹

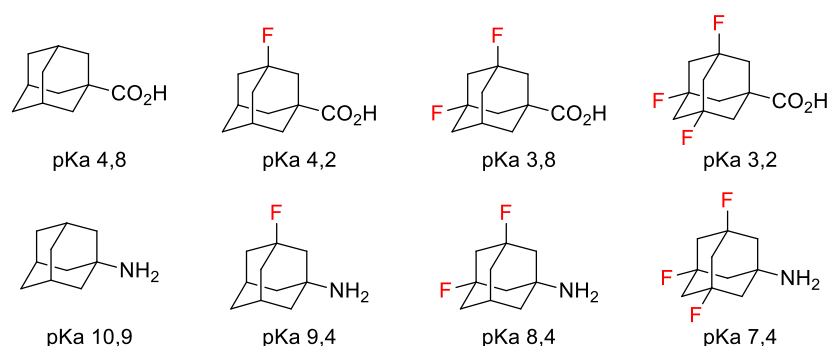


Figure 5 : pKa de différentes fonctions selon le nombre d'atomes de fluor présents.¹²

c. Les cyclopropanes fluorés

Les cyclopropanes fluorés constituent donc des motifs biologiquement intéressants dans la mesure où ils permettent de combiner les propriétés du cyclopropane et de l'atome de fluor.

D'un point de vue structural, l'ajout d'un atome de fluor sur un cyclopropane conduit à une légère modification de ses angles et longueurs de liaison. En effet, l'électronégativité du fluor entraîne une diminution de la densité électronique sur le carbone sur lequel il est positionné, ce qui conduit à un raccourcissement des liaisons C–C adjacentes et une élongation de la liaison opposée. En parallèle, l'angle entre les deux liaisons C–C adjacentes est légèrement augmenté (**Figure 6**).¹³

¹¹ Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley, **2008**.

¹² Jasys, V. J.; Volkmann, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 466–473.

¹³ Dolbier, W. R.; Battiste, M. A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1071–1098.

INTRODUCTION

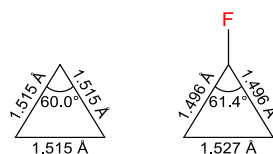


Figure 6 : Angles et longueurs de liaison dans le cyclopropane et le cyclopropane monofluoré.

Afin de tester et de mettre en lumière les propriétés prometteuses du cyclopropane fluoré, ce motif a été introduit dans diverses molécules bioactives dans le but d'améliorer leurs propriétés thérapeutiques.

Les monoamine oxydases sont des enzymes qui catalysent l'oxydation des amines en aldéhydes. Ils sont composés de deux grandes classes, qui contiennent soit une flavine (MAO A et MAO B), soit du cuivre (CAO). La tranlycypromine (*trans*-2-phénylcyclopropylamine) agit comme inhibiteur de ces enzymes (de manière irréversible pour MAO et réversible pour CAO) et est utilisée comme antidépresseur et anxiolytique. Cependant, ce composé présente un manque de sélectivité pour les récepteurs de monoamine oxydase et conduit donc à des effets secondaires chez les patients traités. Dans ce contexte, Haufe a développé différents analogues fluorés de ce composé qui présentent un bon profil pharmacocinétique et une activité augmentée. L'introduction d'un atome de fluor permet notamment de diminuer la basicité de l'amine, en particulier pour le composé *cis*, ainsi que d'augmenter la perméation membranaire (**Figure 7**). Les phénylcyclopropylamines fluorées constituent donc une alternative intéressante à la tranlycypromine.¹⁴

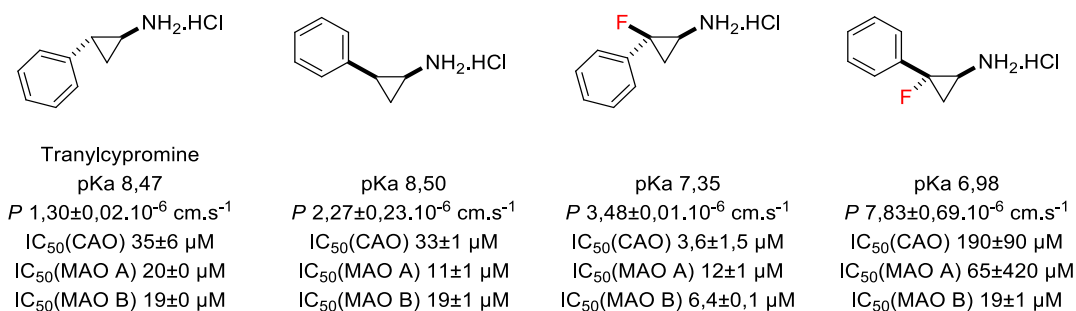


Figure 7 : Basicité, perméation membranaire (P) et activité de la tranlycypromine et de certains de ses analogues.

Le glutamate est quant à lui l'un des neurotransmetteurs les plus importants dans les connexions synaptiques cérébrales. Ses récepteurs sont divisés en deux catégories : les récepteurs ionotropes (iGluRs) qui sont constitués d'un canal ionique et les récepteurs métabotropes (mGluRs) qui sont couplés à une protéine G. Un dysfonctionnement de ces récepteurs peut entraîner divers troubles neuronaux. Une série d'analogues contraints du glutamate a été développée par Nakazato dans le cadre d'une étude de relation structure-activité, notamment pour ses effets antipsychotiques.

¹⁴ Rosen, T. C.; Yoshida, S.; Kirk, K. L.; Haufe, G. *ChemBioChem* **2004**, 5, 1033–1043.

INTRODUCTION

L'analogue fluoré MGS0022 montre une activité similaire à celle de l'analogue non fluoré en tant qu'agoniste des récepteurs mGluR2 et mGluR3, tandis que le remplacement du groupement méthylène par un carbonyle (MGS0028) permet d'augmenter significativement cette activité.¹⁵ Par ailleurs, d'autres modifications ont permis d'accéder à un composé présentant une activité antagoniste pour ces mêmes récepteurs (MGS0039).¹⁶ La biodisponibilité de ce dernier a pu être augmentée en remplaçant la fonction acide par un ester, dont l'atome de fluor adjacent facilite l'hydrolyse métabolique (**Figure 8**).¹⁷

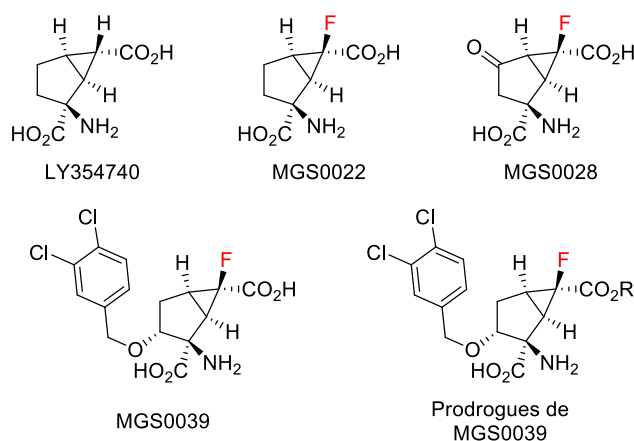


Figure 8 : Analogues contraints du glutamate.

Des agonistes du récepteur mGluR4 ont également été développés par notre équipe. L'introduction d'un atome de fluor permet ici d'augmenter l'acidité de la fonction acide phosphonique,¹⁸ ce qui augmente l'affinité de la molécule pour son récepteur et conduit à une forte augmentation de l'activité (**Figure 9**).¹⁹ Les quatre diastéréoisomères de ce composé ont ensuite été synthétisés et montrent des activités comparables à la série non fluorée, maximales pour (-)-(E)-FAP4 et (-)-(Z)-FAP4. Des tests de biodisponibilité et de stabilité métabolique sont en cours.²⁰

¹⁵ Nakazato, A.; Kumagai, T.; Sakagami, K.; Yoshikawa, R.; Suzuki, Y.; Chaki, S.; Ito, H.; Taguchi, T.; Nakanishi, S.; Okuyama, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4893–4909.

¹⁶ Nakazato, A.; Sakagami, K.; Yasuhara, A.; Ohta, H.; Yoshikawa, R.; Itoh, M.; Nakamura, M.; Chaki, S. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4570–4587.

¹⁷ Yasuhara, A.; Nakamura, M.; Sakagami, K.; Shimazaki, T.; Yoshikawa, R.; Chaki, S.; Ohta, H.; Nakazato, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4193–4207.

¹⁸ Les valeurs de pKa indiquées sont des valeurs évaluées et non mesurées.

¹⁹ Lemonnier, G.; Lion, C.; Quirion, J.-C.; Pin, J.-P.; Goudet, C.; Jubault, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 4716–4726.

²⁰ Ivashkin, P.; Lemonnier, G.; Tora, A. S.; Pin, J.-P.; Goudet, C.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2523–2526

INTRODUCTION

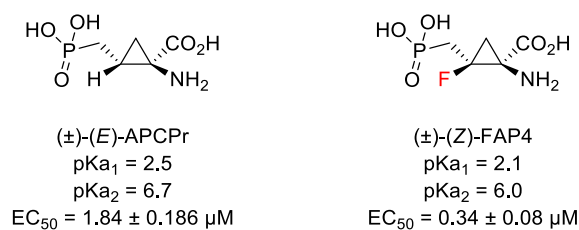


Figure 9 : Agoniste du récepteur mGluR4.

L'acide valproïque est un anticonvulsant utilisé dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires. Néanmoins, il est à l'origine d'importants effets secondaires comme une hépatotoxicité et une tératogénicité, principalement à cause de certains de ses métabolites qui évoluent pour se lier à différentes molécules dont des enzymes impliquées dans le métabolisme des acides gras. Le développement d'analogues cycliques possédant des carbones quaternaires permet d'éviter cette biotransformation. Il est alors nécessaire de remplacer la fonction acide carboxylique par un amide afin d'obtenir une activité satisfaisante. Différentes substitutions ont ensuite été introduites en α de l'amide, et seuls le fluor et le chlore permettent d'augmenter significativement l'activité (**Figure 10**).²¹

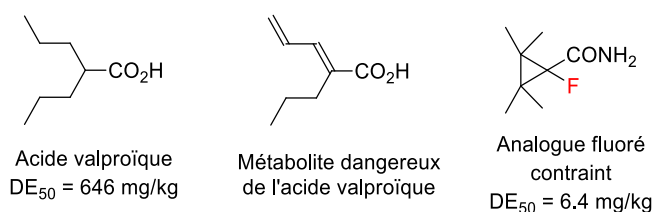


Figure 10 : Développement d'un analogue de l'acide valproïque.

Les fluoroquinolones constituent une classe d'agents antibactériens efficaces contre les bactéries à Gram positif ou négatif. Elles présentent toutefois des effets secondaires dus à leur lipophilie, qui leur permet de traverser la barrière hémato-encéphalique et de causer des troubles du système nerveux central. L'ajout d'un atome de fluor sur le motif cyclopropanique de ces composés permet de diminuer leur lipophilie et donc leur toxicité sans altérer leur activité (**Figure 11**).²²

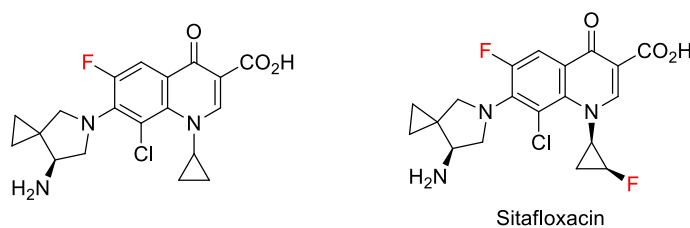


Figure 11 : Analogue fluoré de fluoroquinolone.

²¹ Pessah, N.; Bialer, M.; Wlodarczyk, B.; Finnell, R. H.; Yagen, B. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 2233–2242.

²² Kimura, Y.; Atarashi, S.; Kawakami, K.; Sato, K.; Hayakawa, I. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3344 – 3352.

INTRODUCTION

Enfin, les histone déacétylases (HDAC) de classe IIa sont une famille d'enzymes dont l'inhibition pourrait permettre de traiter différents troubles comme la maladie d'Huntington ou les atrophies musculaires. Une série d'inhibiteurs comportant un motif cyclopropanique trisubstitué a été développée et montre une sélectivité pour les récepteurs de classe IIa devant ceux de classe I et de classe IIb.²³ De plus, l'introduction d'un atome de fluor sur ces cyclopropanes permet d'augmenter leur biodisponibilité et leur activité tout en conservant une bonne sélectivité (**Figure 12**).²⁴

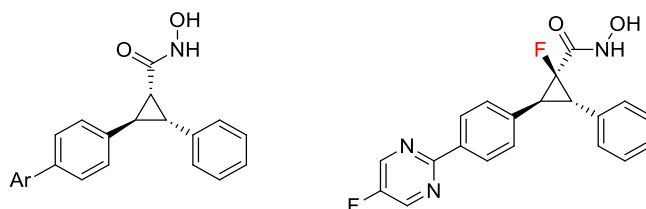


Figure 12 : Inhibiteurs de HDAC de classe IIa.

Les cyclopropanes fluorés sont donc attrayants dans la mesure où ils permettent de modifier l'activité ou la métabolisation de certaines molécules. Cependant, ce motif n'existant pas dans la nature, il est nécessaire d'être capable de le synthétiser afin de profiter pleinement de ses avantages.

2) Synthèse de cyclopropanes fluorés énantiométriques

a. Stratégies synthétiques d'accès aux cyclopropanes fluorés

Il existe quatre principales méthodes pour accéder aux cyclopropanes fluorés : l'addition de fluorocarbènes sur des alcènes, la fluoration directe de cyclopropanes, l'addition de Michael suivie d'une élimination induisant la formation du cycle (également nommée MIRC : Michael Initiated Ring Closure) et l'addition de carbènes sur des fluoroalcènes (**Schéma 2**).²⁵

²³ Bürli, R. W.; Luckhurst, C. A.; Aziz, O.; Matthews, K. L.; Yates, D.; Lyons, K. A.; Beconi, M.; McAllister, G.; Breccia, P.; Stott, A. J.; Penrose, S. D.; Wall, M.; Lamers, M.; Leonard, P.; Muller, I.; Richardson, C. M.; Jarvis, R.; Stones, L.; Hughes, S.; Wishart, G.; Haughan, A. F.; O'Connell, C.; Mead, T.; McNeil, H.; Vann, J.; Mangette, J.; Maillard, M.; Beaumont, V.; Munoz-Sanjuan, I.; Dominguez, C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9934–9954.

²⁴ Luckhurst, C. A.; Breccia, P.; Stott, A. J.; Aziz, O.; Birch, H. L.; Bürli, R. W.; Hughes, S. J.; Jarvis, R. E.; Lamers, M.; Leonard, P. M.; Matthews, K. L.; McAllister, G.; Pollack, S.; Saville-Stones, E.; Wishart, G.; Yates, D.; Dominguez, C. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 34–39.

²⁵ Revues : (a) David, E.; Milanole, G.; Ivashkin, P.; Couve-Bonnaire, S.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14904–14917. (b) Pons, A.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. *Synthesis* **2016**, *48*, 4060–4071.

INTRODUCTION

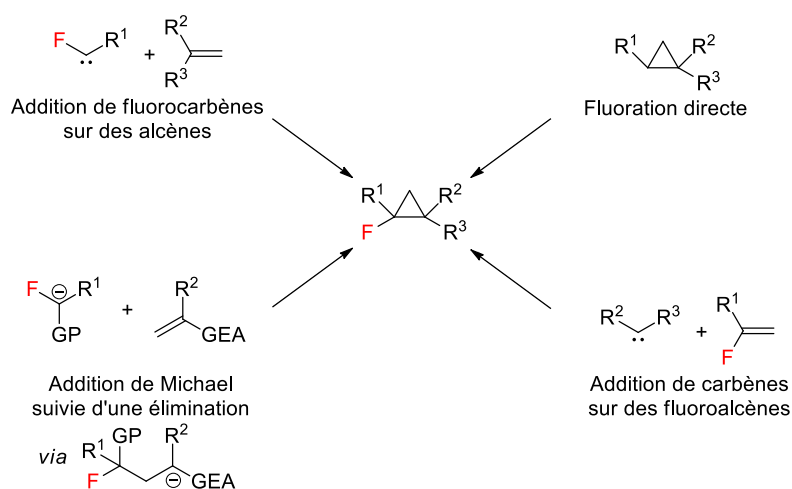


Schéma 2 : Différentes voies d'accès aux cyclopropanes fluorés.

Cependant, dans le cadre d'applications en chimie médicinale, il est important de développer des méthodes permettant d'accéder sélectivement à un seul énantiomère d'un composé. En effet, les deux énantiomères possèdent les mêmes propriétés physico-chimiques, mais souvent des propriétés biologiques différentes : il est par exemple possible qu'un des énantiomères présente des propriétés thérapeutiques, tandis que l'autre soit inactif ou toxique. Pour cela, plusieurs options sont envisageables : il est par exemple possible d'effectuer une résolution sur un substrat racémique pour ne récupérer que l'énantiomère souhaité. Une autre possibilité consiste à former les centres stéréogènes souhaités en effectuant une synthèse diastéréosélective ou énantiosélective.

b. Résolution de mélanges racémiques

Une première stratégie pour effectuer un dédoublement de mélange racémique consiste à recrystalliser un sel diastéréoisomérique formé avec un autre composé chiral. La brucine, un alcaloïde proche de la strychnine, a notamment été employée pour former sélectivement un sel avec l'énantiomère (S) de l'acide 1-fluoro-2,2-diphénylcyclopropanecarboxylique. Après recrystallisation et protonation à l'acide chlorhydrique, l'énantiomère souhaité est isolé (**Schéma 3**).²⁶

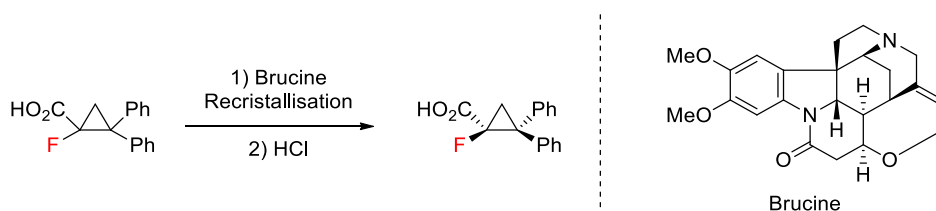


Schéma 3 : Résolution par recrystallisation d'un sel diastéréoisomérique.

²⁶ Walborski, H. M.; Allen, L. E.; Traenckner, H.-J.; Powe, E. J. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2937–2941.

INTRODUCTION

Des microorganismes peuvent également être employés pour récupérer sélectivement un énantiomère d'un mélange racémique. Ce type de stratégie a été exploité par Imura à l'aide d'une hydrolyse bactérienne sélective de l'ester du composé (*R,R*), qui permet de conserver le composé (*S,S*) sous forme d'ester éthylique avec d'excellents excès énantiomériques (**Schéma 4**).²⁷

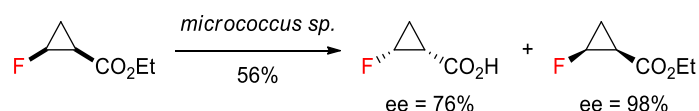


Schéma 4 : Dédoublage cinétique bactérien.

Une approche similaire a été développée par Haufe, mais repose cette fois-ci sur une hydrolyse enzymatique de l'ester utilisant des lipases (**Schéma 5**).²⁸

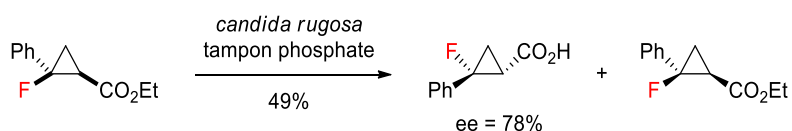


Schéma 5 : Dédoublage cinétique enzymatique.

Cependant, ce type de méthode conduit à la perte de l'autre énantiomère, et donc de la moitié de la matière, ce qui est dommageable en raison de la haute valeur ajoutée des composés fluorés. Des synthèses diastéréosélectives ou énantiosélectives seraient donc préférables.

c. Synthèses diastéréosélectives

Une première synthèse faiblement diastéréosélective a été développée par Terashima et repose sur l'addition d'un carbénoïde de zinc fluoré sur une oléfine substituée par une copule chirale de type oxazolidinone selon une approche de type Simmons-Smith. Une fois le diastéréoisomère souhaité isolé, la copule est coupée pour donner accès au composé (*S,S*) avec d'excellents excès énantiomériques (**Schéma 6**).²⁹

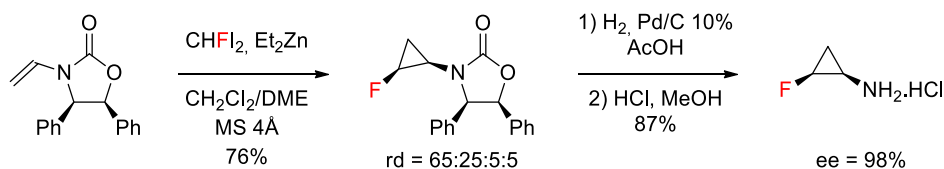


Schéma 6 : Addition diastéréosélective d'un carbénoïde de zinc fluoré sur une oléfine.

²⁷ Imura, A.; Itoh, M.; Miyadera, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3047–3052.

²⁸ Meyer, O. G. J.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Synthesis* **2000**, 1479–1490.

²⁹ Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3487–3490.

INTRODUCTION

Une approche similaire a été mise au point par Charette pour la cyclopropanation d'alcools allyliques énantiométriques. Cependant, le carbénoïde de zinc n'est pas formé comme précédemment à partir de fluorodiodométhane, qui est un réactif onéreux et difficile à préparer. Ici, le carbénoïde de zinc est préformé par réaction entre le difluoriodométhane et l'iodure d'éthylzinc puis échange d'halogène. Cette espèce réagit alors avec l'alcoolate d'éthylzinc préformé par réaction entre l'alcool allylique et le diéthylzinc, pour conduire généralement aux cyclopropanes correspondants avec de bonnes diastéréosélectivités (**Schéma 7**). Notons que l'utilisation de diéthylzinc à la place de l'iodure d'éthylzinc permet bien la formation d'une espèce de type difluorométhylzinc, mais celle-ci ne peut pas effectuer l'échange d'halogène et est improductive vis-à-vis de la réaction de cyclopropanation.³⁰

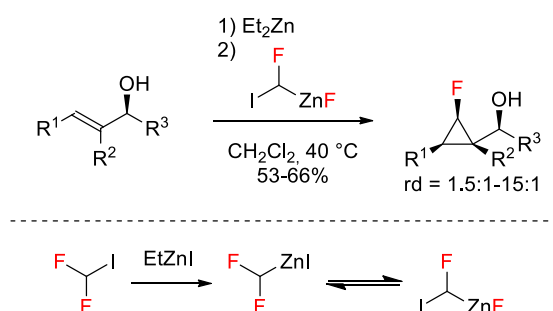


Schéma 7 : Cyclopropanation d'alcools allyliques avec un carbénoïde de zinc.

Une dernière approche de type Simmons-Smith a été décrite par Taguchi, mais consiste cette fois-ci en l'addition d'un carbénoïde de zinc sur une oléfine fluorée avec un excellent excès diastéréosélectif malgré un rendement modéré (**Schéma 8**).³¹

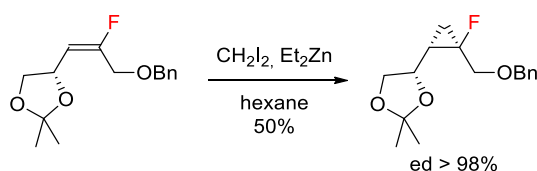


Schéma 8 : Addition diastéréosélective d'un carbénoïde de zinc sur une oléfine fluorée.

Enfin, une cyclopropanation diastéréosélective d'accepteurs de Michael a été développée par notre groupe en présence d'une *N*-(dibromofluoroacetyl)oxazolidinone chirale. Cette méthodologie repose sur la formation d'un énolate de zinc qui réagit avec une large gamme d'accepteurs de Michael di- ou trisubstitués dont des esters, sulfones, phosphonates ou nitriles. Il est en outre observé que le maléate de benzyle (*Z*) et le fumarate de benzyle (*E*) fournissent le même isomère, ce qui suggère un mécanisme en deux étapes : une addition hautement diastéréosélective suivie par une élimination de bromure moins sélective. En effet, les deux diastéréoisomères possèdent la même configuration absolue au

³⁰ Navuluri, C.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4288–4291.

³¹ Morikawa, T.; Sasaki, H.; Mori, K.; Shiro, M.; Taguchi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 3189–3193.

INTRODUCTION

niveau du centre carboné fluoré. L'auxiliaire chiral peut ensuite être facilement retiré dans des conditions acides ou basiques pour fournir l'ester ou l'acide sans altération de la pureté optique (**Schéma 9**).³²

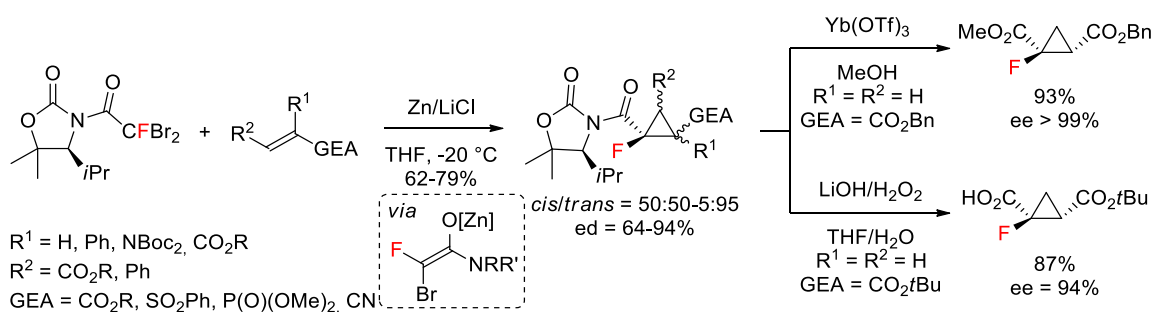


Schéma 9 : Réaction de type MIRC diastéréosélective.

d. Synthèses énantiosélectives

Il est important de souligner que seules trois synthèses énantiosélectives de cyclopropanes monofluorés avaient été reportées au commencement de cette thèse en octobre 2014.

La première a été développée par Haufe et consiste en l'addition de composés diazos (α -diazooesters) sur des oléfines fluorées, *via* une catalyse au cuivre³³ ou au rhodium.³⁴ Les cyclopropanes fluorés correspondants sont obtenus avec de très bons excès énantiomériques, mais cette approche demeure restreinte aux dérivés styréniques α -fluorés et ne permet donc pas un accès à des dérivés hautement fonctionnalisés (**Schéma 10**).

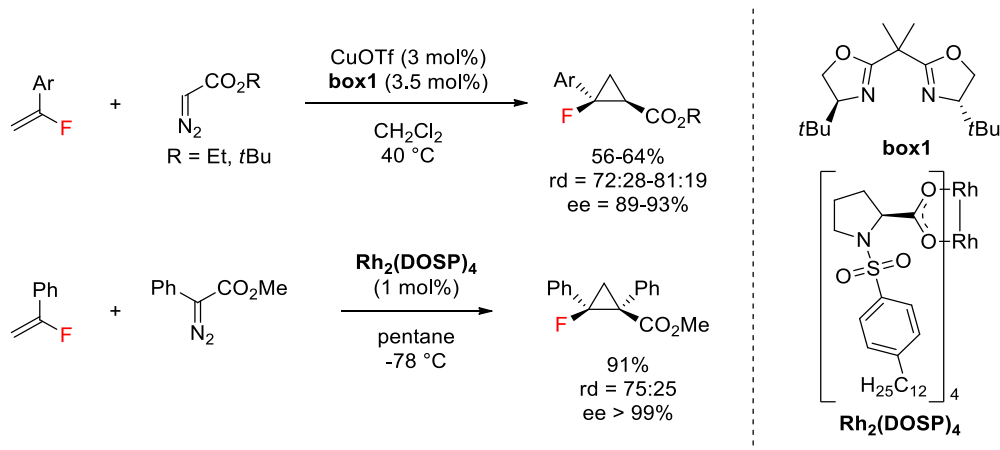


Schéma 10 : Addition d' α -diazooesters sur des oléfines fluorées par catalyse au cuivre ou au rhodium.

³² Ivashkin, P.; Couve-Bonnaire, S.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5130–5133.

³³ Meyer, O. G. J.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Synthesis* **2000**, 1479–1490.

³⁴ Hruschka, S.; Fröhlich, R.; Kirsch, P.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 141–148.

INTRODUCTION

Une alternative a été décrite par Hu et repose sur une approche de type MIRC diastéréosélective utilisant une sulfoximine chirale fluorée³⁵. Bien qu'utilisant une quantité stœchiométrique de réactif chiral, cette méthode permet l'obtention de cyclopropanes fluorés avec d'excellents excès énantiomériques. Cependant, notons que ces excès diminuent significativement lors de la formation de centres fluorés quaternaires (**Schéma 11**).

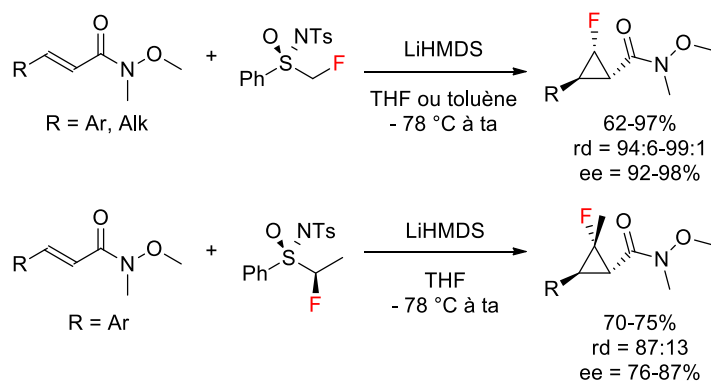


Schéma 11 : Approche de type MIRC utilisant une sulfoximine chirale fluorée.

Enfin, une dernière méthode a été développée par Charette et s'appuie sur une approche de type Simmons-Smith en présence d'un ligand dioxaborolane.³⁶ Tout comme pour la cyclopropanation diastéréosélective d'alcools allyliques, le fluorocarbénoïde est obtenu par réaction entre le difluoroiodométhane et l'iodure d'éthylzinc. Les cyclopropanes correspondants sont obtenus avec de très bons excès énantiomériques et d'excellents rapports diastéréoisomériques. Toutefois, cette réaction nécessite une quantité stœchiométrique de ligand chiral et reste limitée aux dérivés d'alcools allyliques (**Schéma 12**).

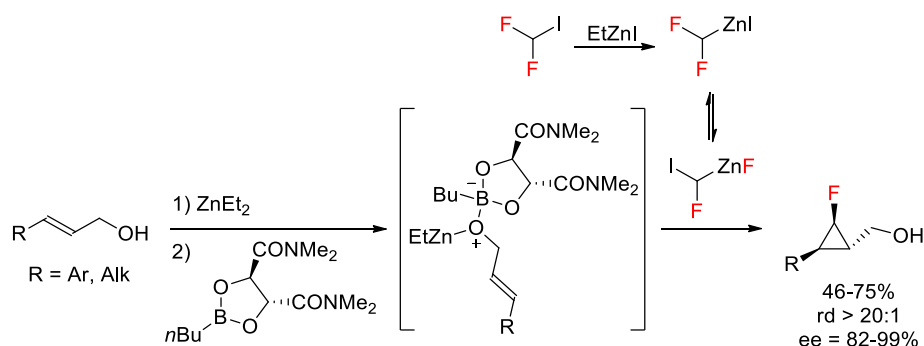


Schéma 12 : Cyclopropanation de type Simmons-Smith en présence d'un ligand dioxaborolane chiral.

³⁵ Shen, X.; Zhang, W.; Zhang, L.; Luo, T.; Wan, X.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6966–6970.

³⁶ Beaulieu, L.-P. B.; Schneider, J. F.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7819–7822.

En résumé, les différentes approches développées à ce jour restent relativement limitées en termes de substrat, et deux d'entre elles nécessitent l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de réactif chiral.

3) Cyclopropanation énantiosélective par décomposition de composés diazos catalysée par des métaux de transition

L'utilisation des intermédiaires métal-carbène pour effectuer la cyclopropanation catalytique énantiosélective d'oléfines fait partie des méthodes les plus directes et générales d'accès à des cyclopropanes hautement fonctionnalisés. Ces intermédiaires sont obtenus à partir d'un catalyseur métallique portant un ou plusieurs ligands chiraux et d'un composé diazo ou encore d'un ylure d'iodonium, et réagissent ensuite avec des oléfines selon un mécanisme de cycloaddition [2+1] (**Schéma 13**). La diastéréosélectivité de la réaction dépend de nombreux facteurs, dont la substitution du composé diazo, de l'oléfine et bien évidemment de la structure du catalyseur.³⁷

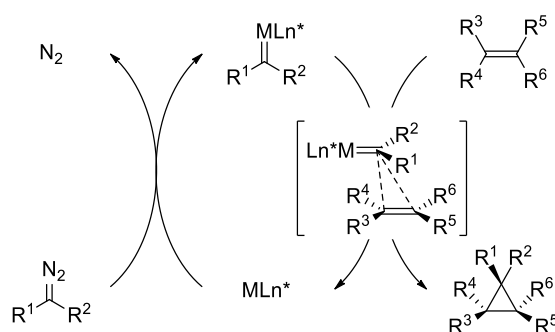


Schéma 13 : Mécanisme de la réaction de cyclopropanation par décomposition de composés diazos catalysée par des métaux de transition.

Plusieurs métaux portant des ligands chiraux ont été utilisés pour effectuer ce type de transformation. En particulier, le cuivre, le cobalt, le ruthénium et le rhodium ont été étudiés de manière intensive afin de permettre la formation de cyclopropanes énantioenrichis avec de bonnes diastéréosélectivités.

a. Cuivre

Le premier exemple de cyclopropanation asymétrique a été décrit par Nozaki en 1966. Le diazoacétate d'éthyle réagit avec le styrène en présence d'un catalyseur de cuivre portant des ligands chiraux de

³⁷ Revues : (a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050. (b) Bartoli, G.; Bencivenni, G.; Dalpozzo, R. *Synthesis* **2014**, *46*, 979–1029.

INTRODUCTION

type base de Schiff (**Cu1**), pour former le cyclopropane correspondant avec de faibles excès énantiomériques (**Figure 13**).³⁸

Dès lors, de nombreux autres types de ligands chiraux ont été développés pour effectuer la cyclopropanation du styrène par des diazoacétates catalysée au cuivre. Un ligand de type semicorrine (**Cu2**) a été développé par Pfaltz en 1986 et permet d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités, cependant la faible acidité de Lewis de ce complexe ne permet pas d'effectuer la cyclopropanation d'autres substrats que le styrène avec de bons rendements.³⁹ Pour cette raison, des ligands de type bisoxazoline (**Cu3**) ont été développés par Masamune.⁴⁰ Une variante de ce dernier exemple utilisant un complexe de cuivre (I) formé *in situ* a été mise au point par Evans et demeure l'une des méthodes les plus utilisées pour effectuer des cyclopropanations catalysées au cuivre (**Cu4**).⁴¹ D'autres ligands bidentates tels que des bipyridines (**Cu5**)⁴² ou des diamines (**Cu6**)⁴³ ont également été employés.

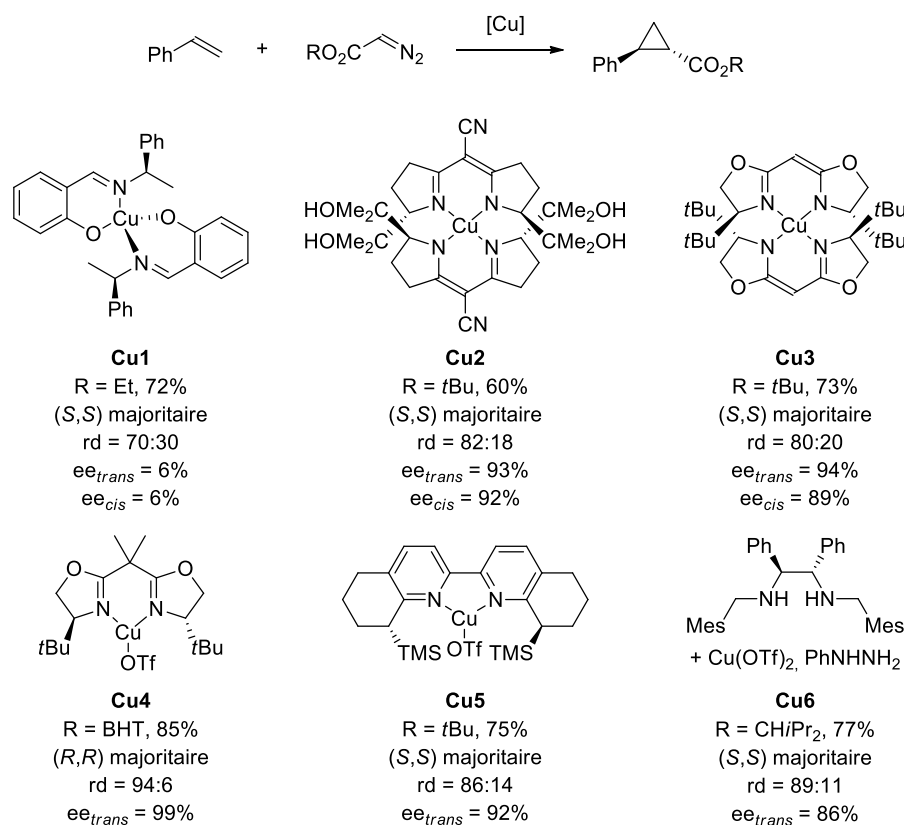


Figure 13 : Différents ligands utilisés pour la cyclopropanation catalysée au cuivre.

³⁸ (a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239–5244. (b) Nozaki, H.; Takaya, H.; Moriuti, S.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 3655–3669.

³⁹ Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1005–1006.

⁴⁰ Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6005–6008.

⁴¹ Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726–728.

⁴² Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2661–2664.

⁴³ Kanemasa, S.; Hamura, S.; Harada, E.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7985–7988.

b. Cobalt

Un autre métal largement utilisé pour effectuer la cyclopropanation d'alcènes par décomposition de composés diazos est le cobalt. Un premier exemple utilisant un catalyseur de cobalt(II) portant des ligands dérivés du camphre (**Co1**) a permis de fournir le cyclopropane issu de la réaction entre le styrène et le diazoacétate d'éthyle avec des excès énantiomériques encourageants, malgré une diastéréosélectivité nulle (**Schéma 14**).⁴⁴

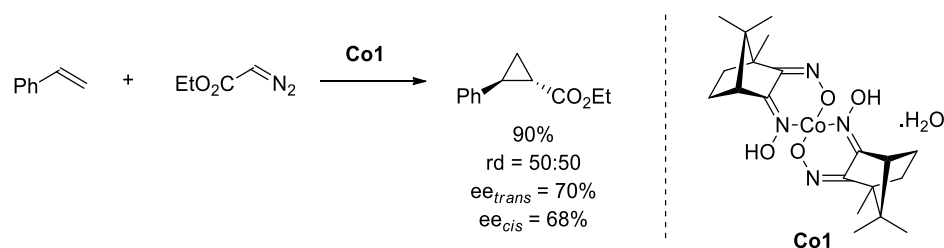


Schéma 14 : Premier exemple de cyclopropanation énantiosélective catalysée au cobalt(II).

La mise au point de nouveaux ligands a par la suite permis d'augmenter la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité de cette réaction. En effet, l'utilisation de ligands de type salen (**Co2**) par Yamada favorise la formation du composé *trans* de manière remarquable. La présence d'une quantité catalytique de *N*-méthylimidazole permet par ailleurs d'accélérer la cinétique de la réaction.⁴⁵ Katsuki a ensuite développé un catalyseur plus encombré (**Co3**) qui permet d'obtenir sélectivement le composé *cis*, avec toujours de bons rendements et excès énantiomériques (**Schéma 15**).⁴⁶

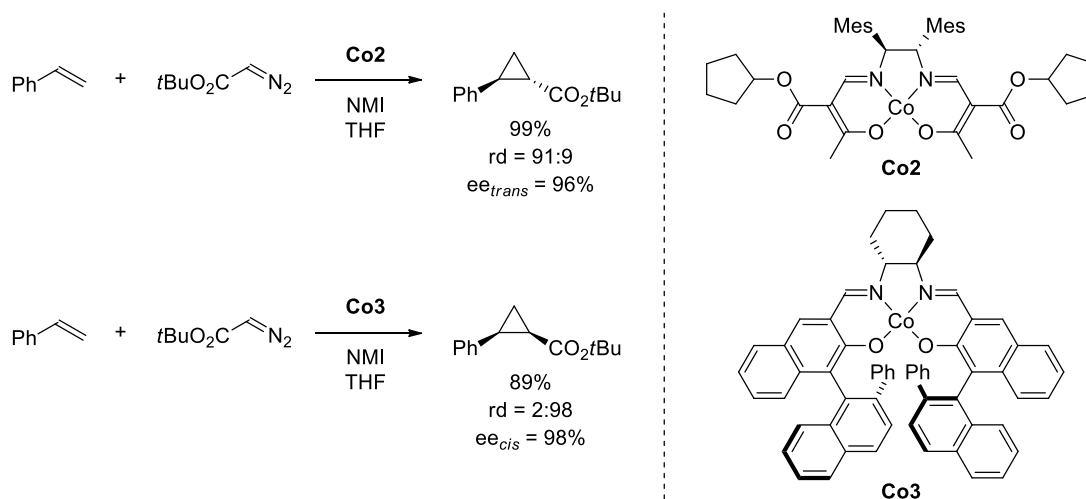


Schéma 15 : Cyclopropanations énantiosélectives *trans*- et *cis*-sélectives catalysées au cobalt(II).

⁴⁴ Tatsuno, Y.; Konishi, A.; Nakamura, A.; Otsuka, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 588–589.

⁴⁵ Ikeno, T.; Sato, M.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **1999**, 28, 1345–1346.

⁴⁶ Niimi, T.; Uchida, T.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3647–3651.

INTRODUCTION

Plus récemment, des complexes de type Co(II)-porphyrine (**Co4**, **Co5**) ont émergé, principalement sous l'impulsion de Zhang. Ces catalyseurs permettent d'étendre la réaction à différentes classes de composés diazos tels que les nitrodiazoacétates,⁴⁷ les diazoacétates,⁴⁸ les diazosulfones⁴⁹ ou les cyanodiazoacétates⁵⁰ et des oléfines substituées par des groupements aromatiques, aliphatiques, électro-appauvries ou électro-enrichies (**Schéma 16**).

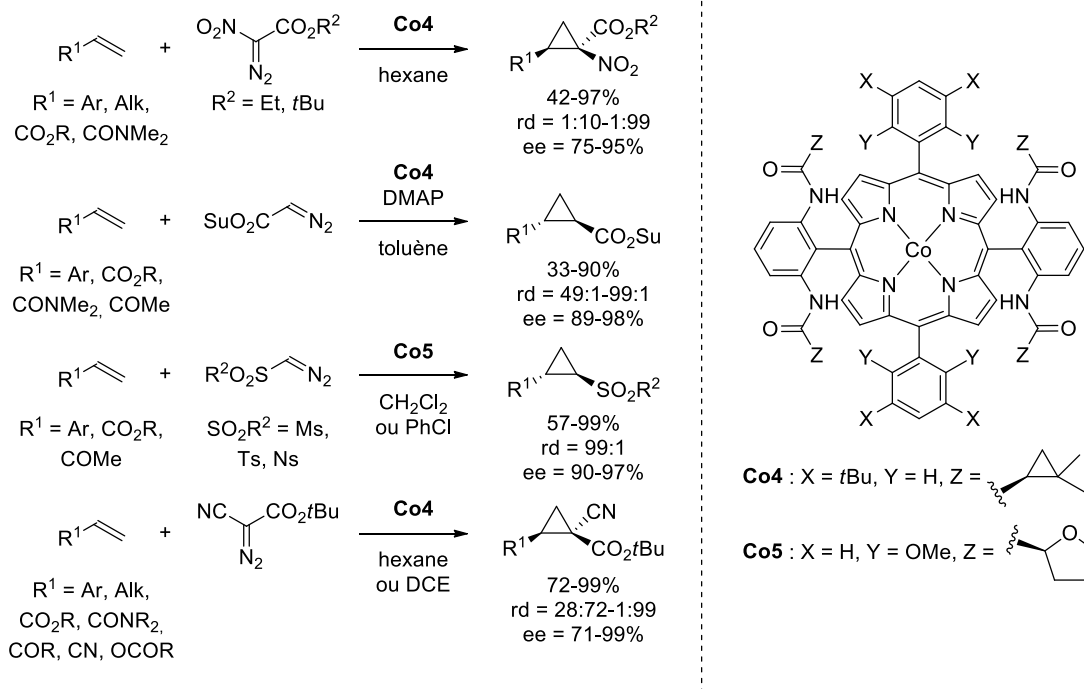


Schéma 16 : Cyclopropanation catalysée par des complexes Co(II)-porphyrine.

La forte stéréosélectivité de ces réactions proviendrait de liaisons hydrogène entre les fonctions amides portées par la porphyrine et les groupements électroattracteurs présents sur le carbène. Dans le cas du catalyseur **Co5**, d'autres liaisons O—H—N intramoléculaires permettraient de rigidifier davantage le système.

Des calculs DFT combinés à des preuves expérimentales ont permis de mettre en évidence l'existence d'une espèce carbène Co(III) radicalaire, qui s'additionne sur l'oléfine avant élimination pour former le cyclopropane (**Schéma 17**).⁵¹

⁴⁷ Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8460–8463.

⁴⁸ Ruppel, J. V.; Gauthier, T. J.; Snyder, N. L.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2273–2276.

⁴⁹ Zhu, S.; Ruppel, J. V.; Lu, H.; Wojtas, L.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5042–5043.

⁵⁰ Zhu, S.; Xu, X.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12796–12799.

⁵¹ (a) Dzik, W. I.; Xu, X.; Zhang, X. P.; Reek, J. N. H.; de Bruin, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10891–10902. (b) Lu, H.; Dzik, W. I.; Xu, X.; Wojtas, L.; de Bruin, B.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8518–8521.

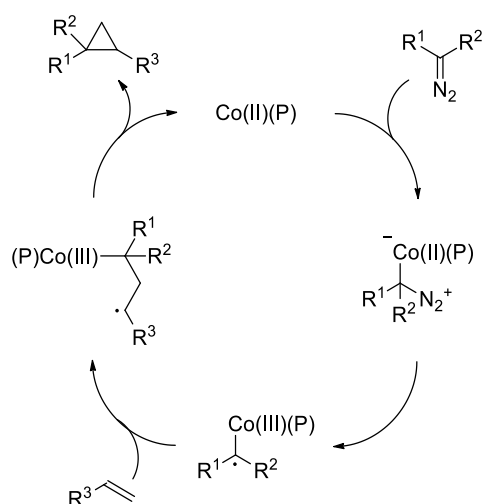


Schéma 17 : Mécanisme de la cyclopropanation catalysée au cobalt(II) (P = porphyrine).

c. Ruthénium

De même, de nombreux ligands ont été développés pour effectuer la cyclopropanation d'oléfines par décomposition de composés diazos catalysée au ruthénium. Le premier système efficace a été mis au point par Nishiyama en 1994 et repose sur l'utilisation d'un ligand de type pyridine-bisoxazoline (**Ru1**).⁵² Par ailleurs, la nature du groupement en position 4 du cycle pyridinique semble avoir un effet non négligeable sur la stéréosélectivité de la réaction puisque des groupements donneurs entraînent une diminution des excès énantiomériques, tandis que des groupements attracteurs tels que des esters permettent de les augmenter (**Schéma 18**).⁵³

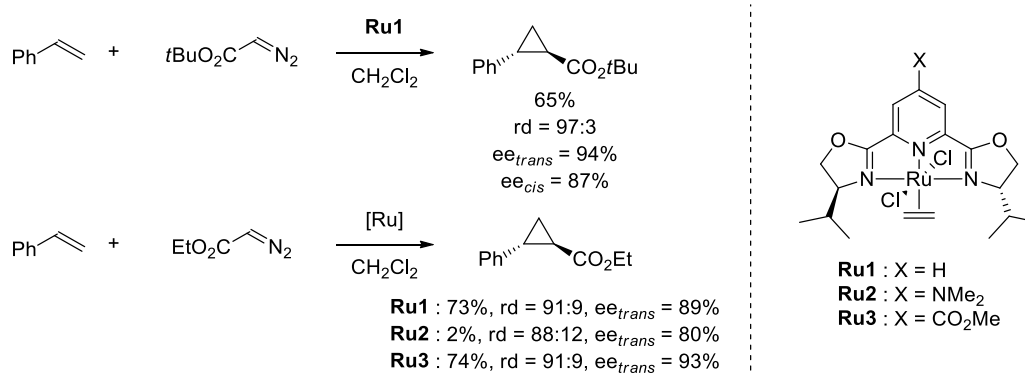


Schéma 18 : Cyclopropanation catalysée au ruthénium.

⁵² Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223–2224.

⁵³ Park, S.-B.; Murata, K.; Matsumoto, H.; Nishiyama, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2487–2494.

INTRODUCTION

Tout comme le cobalt, des ligands de type porphyrine (**Ru4**)⁵⁴ et salen (**Ru5**)⁵⁵ s'avèrent être efficaces pour catalyser la cyclopropanation du styrène par le diazoacétate d'éthyle. Une sélectivité *cis* peut en outre être obtenue en utilisant un ligand tel que **Ru6** (**Figure 14**).⁵⁶

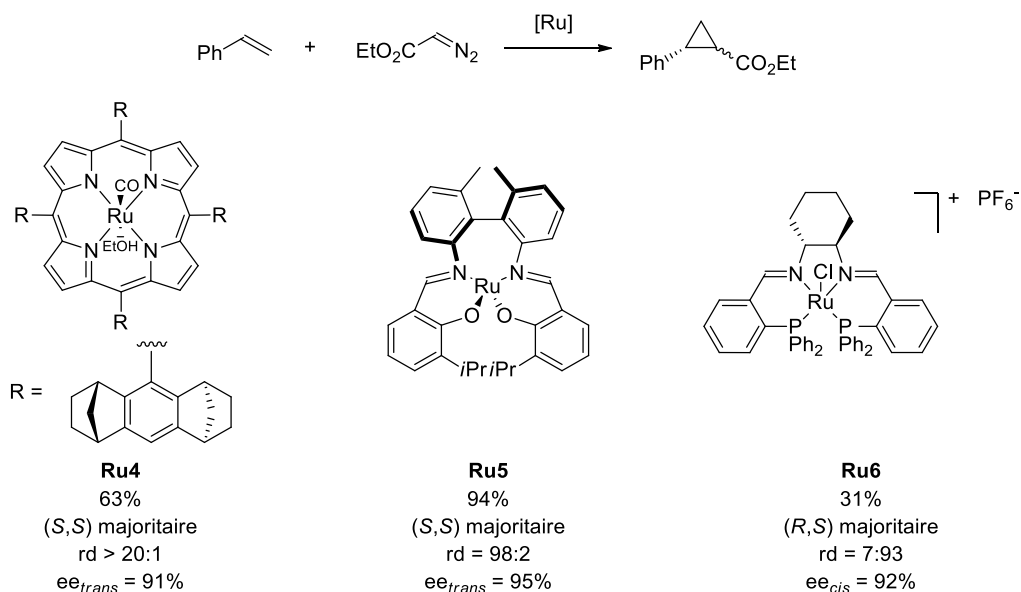


Figure 14 : Exemples de ligands utilisés pour la cyclopropanation catalysée au ruthénium.

d. Rhodium

Le rhodium constitue également un des métaux les plus utilisés pour la cyclopropanation d'oléfines par décomposition de composés diazos. Les catalyseurs utilisés sont des dimères métalliques substitués par quatre ligands bidentates, qui se divisent en deux grandes classes : les carboxylates et les carboxamidates. Le carbène formé après réaction avec le dérivé diazo étant de type Fisher (électrophile), il réagit préférentiellement avec les oléfines riches en électrons selon un mécanisme concerté mais asynchrone (initié par l'attaque de l'alcène). Par ailleurs, le catalyseur est souvent sensible à l'encombrement de l'alcène, ce qui favorise la réaction avec des alcènes terminaux, devant les alcènes *cis*-disubstitués, puis *trans*-disubstitués et trisubstitués.

⁵⁴ Lo, W.-C.; Che, C.-M.; Cheng, K.-F.; Mak, T. C. W. *Chem. Commun.* **1997**, 1205–1206.

⁵⁵ Munslow, I. J.; Gillespie, K. M.; Deeth, R. J.; Scott, P. *Chem. Commun.* **2001**, 1638–1639.

⁵⁶ Bachmann, S.; Furler, M.; Mezzetti, A. *Organometallics* **2001**, *20*, 2102–2108.

i) Etat de transition

En ce qui concerne l'état de transition, il est gouverné par deux interactions orbitales principales : tout d'abord la donation de l'orbitale haute occupée de l'alcène vers l'orbitale basse vacante du carbène, puis la rétrodonation de l'orbitale haute occupée du carbène vers l'orbitale basse vacante de l'alcène. Cette dernière contribution est moins importante dans la mesure où le carbène est électrophile, mais elle implique que les liaisons Rh=C du carbène et C=C de l'alcène soient parallèles (**Figure 15**).⁵⁷

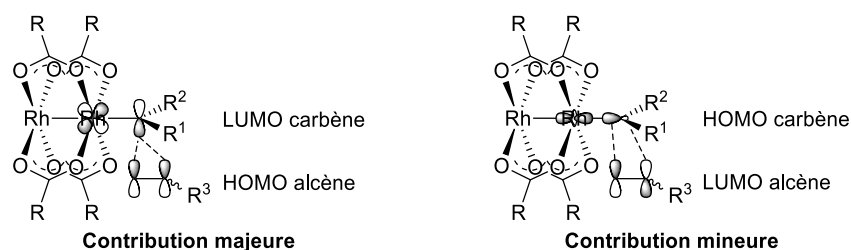


Figure 15 : Interactions orbitales entre l'alcène et le carbène de rhodium.

Différents modèles ont ainsi été proposés pour définir l'état de transition de cette réaction de cyclopropanation. Davies a d'abord proposé en 1996 un modèle dans lequel les liaisons Rh=C du carbène et C=C de l'alcène sont quasiment perpendiculaires et qui ne prend pas en compte la rétrodonation de l'orbitale haute occupée du carbène vers l'orbitale basse vacante de l'alcène.⁵⁸ Suite à des calculs DFT, un nouveau modèle a finalement été proposé en 2003, dans lequel les liaisons Rh=C du carbène et C=C de l'alcène sont parallèles.⁵⁹ Doyle, quant à lui, a proposé en 1984 un modèle dans lequel l'alcène est légèrement incliné et qui tient compte des interactions stériques entre les différents substituants (**Figure 16**).⁶⁰

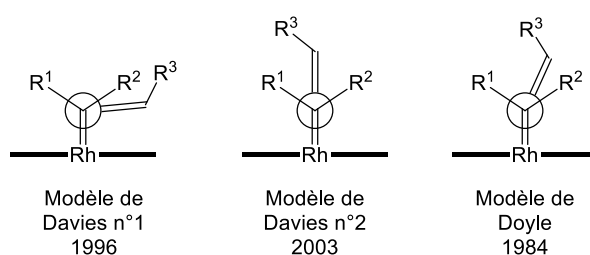


Figure 16 : Différents modèles proposés pour l'état de transition.

⁵⁷ (a) Marcoux, D. *Thèse de Doctorat de l'Université de Montréal*, **2009**. (b) Lindsay, V. *Thèse de Doctorat de l'Université de Montréal*, **2012**.

⁵⁸ Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897–6907.

⁵⁹ Nowlan, D. T.; Gregg, T. M.; Davies, H. M. L.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15902–15911.

⁶⁰ (a) Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Bagheri, V.; Dorow, R. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 53–61. (b) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Harn, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Loh, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906–1912.

INTRODUCTION

ii) Cyclopropanation par des composés diazos monoaccepteurs

Les catalyseurs de type Rh(II)-tétracarboxamidate ont tout d'abord été utilisés par Doyle pour effectuer des réactions de cyclopropanation intramoléculaire (**Schéma 19**).⁶¹ Cependant, il a fallu attendre un certain temps pour que les réactions intermoléculaires soient explorées en raison de la faible diastéréosélectivité obtenue.

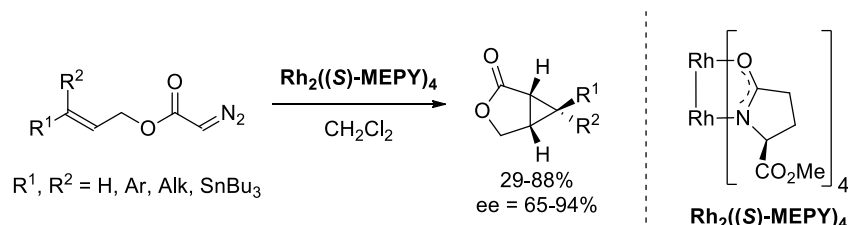


Schéma 19 : Cyclopropanation intramoléculaire.

Comme la majorité des catalyseurs de cyclopropanation, les dimères de rhodium ont été testés pour effectuer la cyclopropanation du styrène par des diazoacétates. Doyle a ainsi utilisé le Rh₂((S)-PHOX)₄, portant des ligands de type oxazolidinone, avec des rendements et sélectivités modérés.⁶² L'énantiosélectivité peut être augmentée en passant à des ligands de type azétidinone,⁶³ et la diastéréosélectivité est également améliorée au moyen d'un ester dérivé du *D*-menthol sur le catalyseur (effet match).⁶⁴ Anecdotiquement, des dimères hétéroleptiques de rhodium substitués par des ligands aryl phosphine ont été employés avec d'excellents excès énantiomériques mais des rendements et diastéréosélectivités limités.⁶⁵ Dans tous les cas, le composé *cis* est obtenu majoritairement (**Figure 17**).

⁶¹ Doyle, M. P.; Pieters, R. J.; Martin, S. F.; Austin, R. E.; Oalman, C. J.; Müller, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1423–1424.

⁶² Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Protopopova, M. N.; Müller, P.; Bernardinelli, G.; Ene, D.; Motallebi, S. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 2227–2235.

⁶³ Doyle, M. P.; Zhou, Q.-L.; Simonsen, S. H.; Lynch, V. *Synlett* **1996**, 697–698.

⁶⁴ Hu, W.; Timmons, D. J.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 901–904.

⁶⁵ Barberis, M.; Lahuerta, P.; Pérez-Prieto, J.; Sanau, M. *Chem. Commun.* **2001**, 439–440.

INTRODUCTION

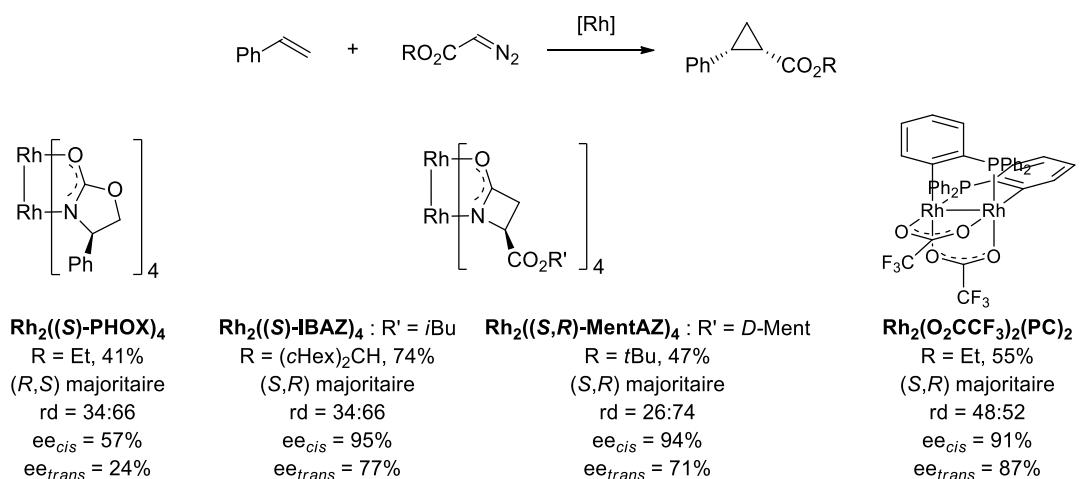


Figure 17 : Cyclopropanation du styrène par des diazoacétates catalysée au rhodium.

iii) Cyclopropanation par des composés diazo donneur-accepteurs

La classe des diazo donneur-accepteurs a également été explorée, principalement par Davies, pour effectuer la cyclopropanation d'oléfines catalysée au rhodium. Dans le cas des vinyldiazoacétates, un catalyseur de type carboxylate dérivé de proline permet d'effectuer la cyclopropanation d'oléfines substituées par des groupements aromatiques ou aliphatiques.⁶⁶

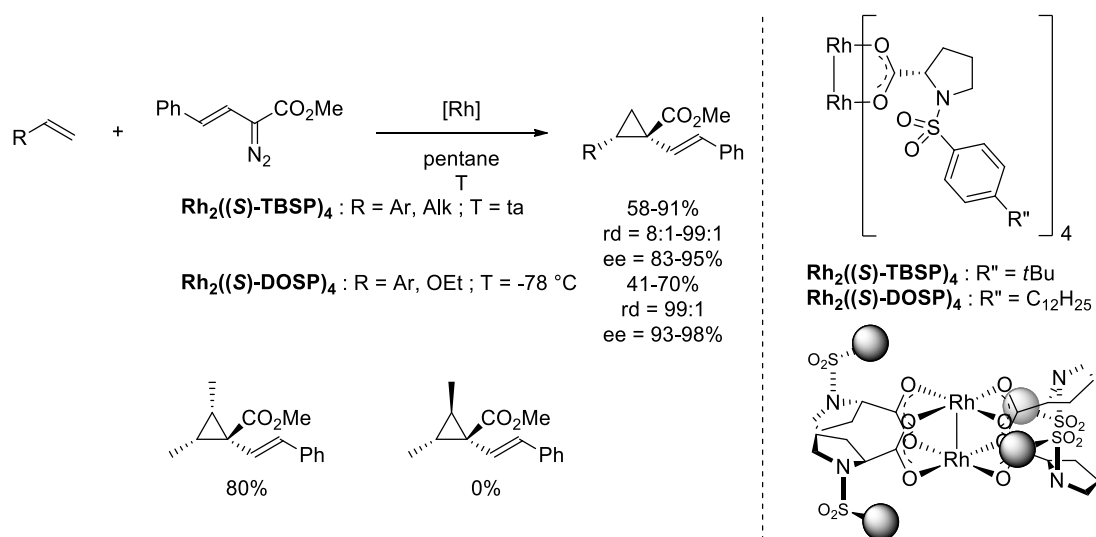


Schéma 20 : Cyclopropanation par des vinyldiazoacétates catalysée au rhodium.

L'utilisation du Rh₂((S)-DOSP)₄, qui possède une longue chaîne aliphatique augmentant sa solubilité dans les solvants hydrocarbonés, permet d'effectuer la réaction à plus basse température et d'augmenter l'énantiosélectivité, ainsi que d'effectuer la cyclopropanation d'éthers d'énol. Davies

⁶⁶ Davies, H. M. L.; Hutcheson, D. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7243–7246.

INTRODUCTION

propose un modèle dans lequel les ligands sont alternés dans une configuration α - β - α - β pour donner un catalyseur avec une symétrie D_2 . Notons que ce système ne permet pas d'effectuer la cyclopropanation d'alcènes *trans*-disubstitués (**Schéma 20**).⁵⁸

Cette méthodologie a ensuite été adaptée à d'autres type de diazos donneur-accepteurs, dont les aryldiazoacétates⁶⁷ et les alcynyldiazoacétates avec de bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités (**Schéma 21**).⁶⁸

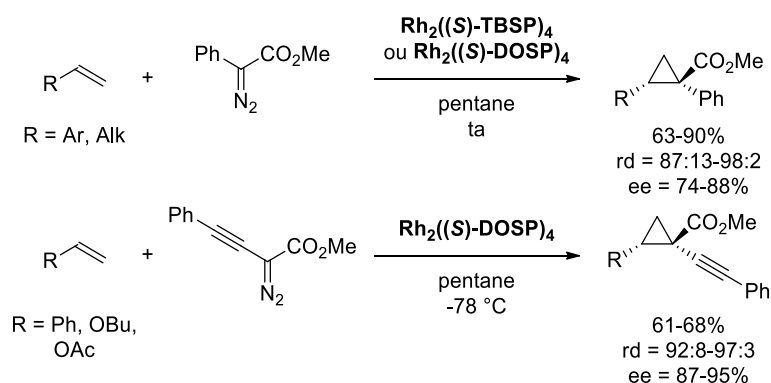


Schéma 21 : Cyclopropanation par des aryl- et alcynyldiazoacétates catalysée au rhodium.

Dans le cas de substrats très substitués possédant une position allylique, la cyclopropanation est en compétition avec l'insertion C-H. Il est alors possible de favoriser la formation du produit de cyclopropanation ou d'insertion C-H en modifiant la structure du catalyseur et l'encombrement du substrat : le $Rh_2((S)-DOSP)_4$ conduit alors majoritairement au produit de cyclopropanation tandis que le $Rh_2((S)-PTAD)_4$ favorise l'insertion C-H pour des substrats suffisamment encombrés (**Schéma 22**).⁶⁹

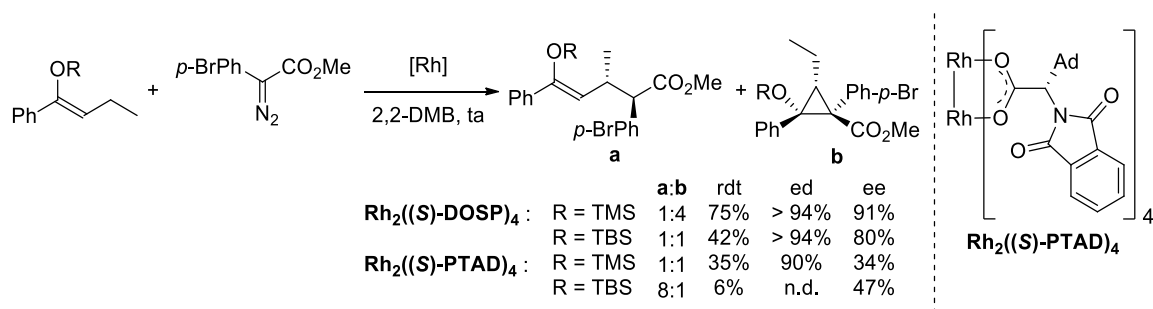


Schéma 22 : Cyclopropanation *versus* insertion C-H.

Ce type de composés diazos a également été employé avec succès pour effectuer la cyclopropanation d' α -silylstyrènes en utilisant de nouveau le $Rh_2((S)-PTAD)_4$. La désilylation entraîne une inversion de

⁶⁷ Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133–4136.

⁶⁸ Davies, H. M. L.; Boebel, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8189–8192.

⁶⁹ Ventura, D. L.; Li, Z.; Coleman, M. G.; Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3052–3061.

INTRODUCTION

configuration, ce qui permet d'obtenir le diastéréoisomère opposé à celui obtenu par cyclopropanation du styrène (**Schéma 23**).⁷⁰

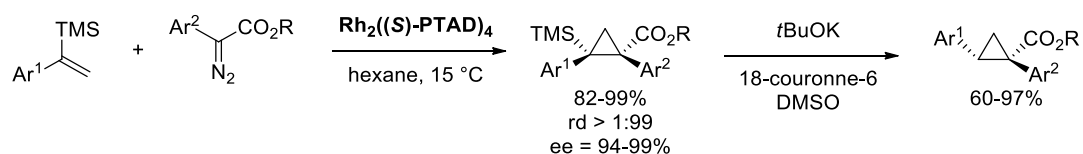


Schéma 23 : Cyclopropanation d'α-silylstyrènes.

Cette méthodologie a également été appliquée à différents hétéroaryldiazoacétates, dont des thiophènes, des pyridines, des oxazoles ou des isoxazoles, pour fournir les cyclopropanes correspondants avec d'excellents rendements et excès énantiomériques (**Schéma 24**).⁷¹

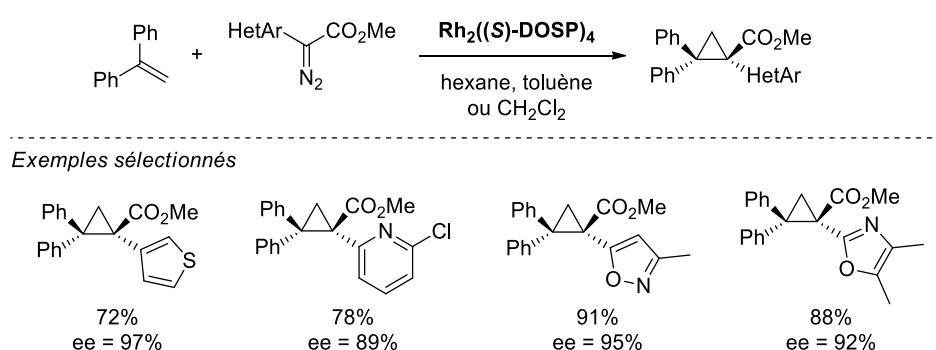


Schéma 24 : Cyclopropanation par des hétéroaryldiazoacétates.

L'utilisation d'un catalyseur substitué par des ligands pontés tétradentates a permis d'effectuer la cyclopropanation d'oléfines à l'aide d'aryl- et vinyldiazophosphonates. Les cyclopropanes sont obtenus avec de bons rendements, diastéréosélectivités et énantiosélectivités. La réaction nécessite néanmoins l'utilisation d'oléfines relativement enrichies comme en témoigne le faible rendement (6%) obtenu avec le 1-hexène (**Schéma 25**).⁷²

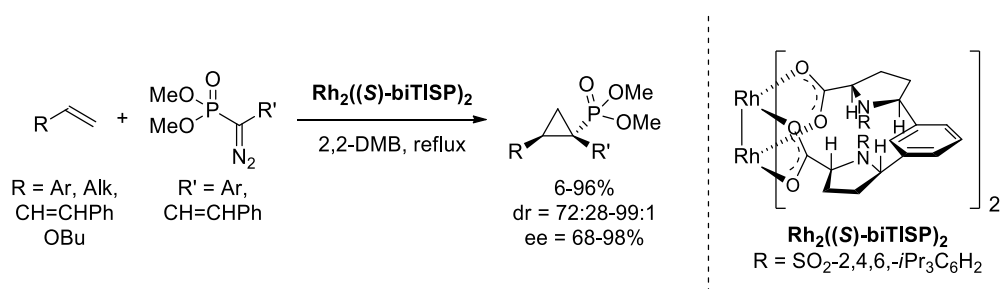


Schéma 25 : Cyclopropanation par des aryldiazophosphonates.

⁷⁰ Su, Y.; Li, Q.-F.; Zhao, Y.-M.; Gu, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4356–4359.

⁷¹ Davies, H. M. L.; Townsend, R. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6595–6603.

⁷² Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2117–2120.

INTRODUCTION

Plus récemment, Davies a développé un nouveau catalyseur plus rigide avec des ligands basés sur un motif cyclopropanique, dont la synthèse implique une cyclopropanation catalysée au $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$. Celui-ci permet d'effectuer des cyclopropanations d'oléfines par des diazos donneur-accepteurs avec d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités (**Schéma 26**). Contrairement au $\text{Rh}_2((R)\text{-DOSP})_4$ qui conduit à des excès énantiomériques limités dans le cas d'esters encombrés sur le diazo, ce catalyseur n'est pas sensible à l'encombrement. Ce catalyseur a également été employé pour effectuer des réactions d'insertion C-H et de manière similaire au $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$, Davies propose une symétrie de type D_2 pour la structure du catalyseur.⁷³

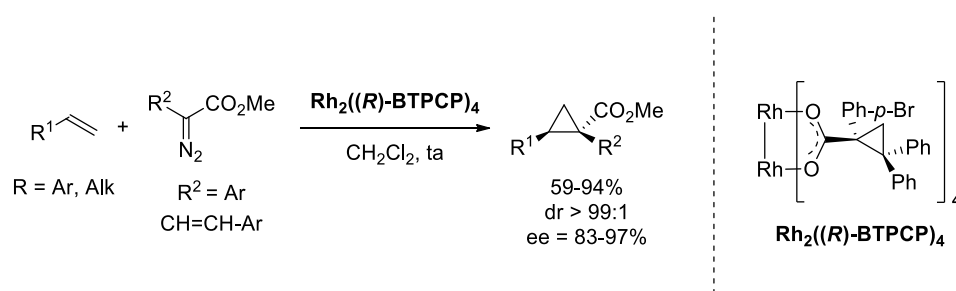


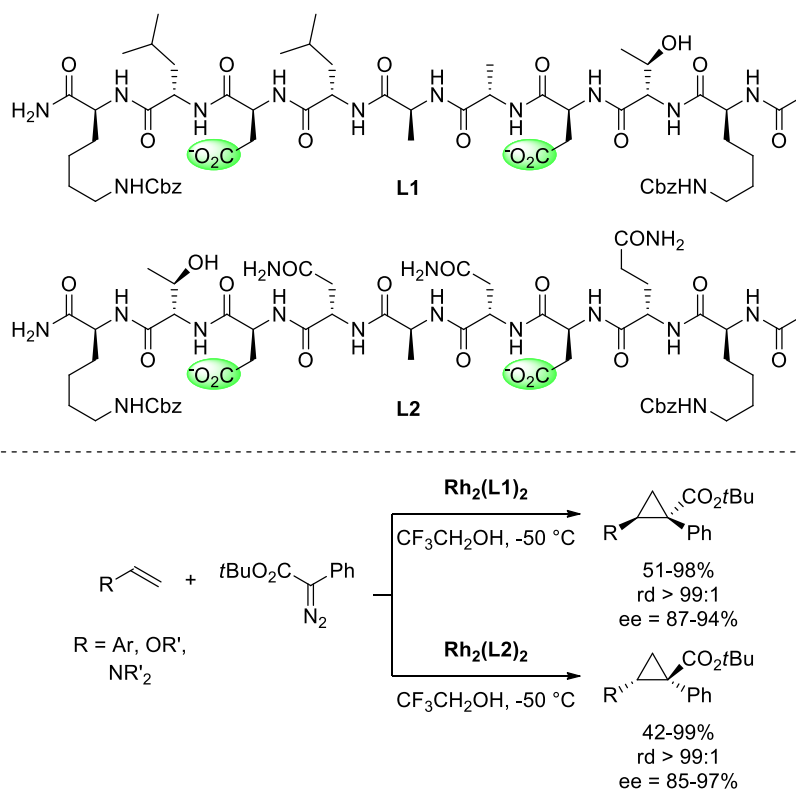
Schéma 26 : Utilisation du $\text{Rh}_2((R)\text{-BTPCP})_4$.

Des peptides peuvent également être utilisés comme ligands tétradentates pour effectuer ce type de réaction avec une bonne sélectivité. Deux peptides ont ainsi été mis au point par Ball, avec des aspartates comme points d'attache au catalyseur en positions 3 et 7. Ils permettent d'obtenir une énantiosélectivité inverse l'un par rapport à l'autre (**Schéma 27**).⁷⁴

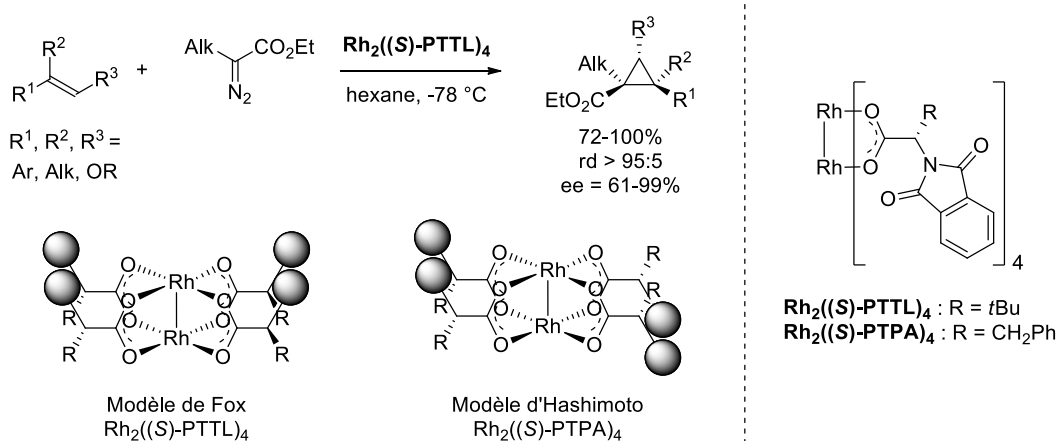
⁷³ Qin, C.; Boyarskikh, V.; Hansen, J. H.; Hardcastle, K. I.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19198–19204.

⁷⁴ Sambasivan, R.; Ball, Z. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8568–8572.

INTRODUCTION



Les alkyldiazoacétates peuvent également être utilisés dans des réactions de cyclopropanation catalysées au rhodium. Il est nécessaire d'utiliser un catalyseur suffisamment encombré pour éviter l'élimination β -H.⁷⁵ Dans le cas du $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$, Fox a démontré que le catalyseur est dans une conformation où tous les ligands sont orientés vers le haut (α - α - α - α), contrairement au modèle proposé par Hashimoto pour le $\text{Rh}_2((S)\text{-PTPA})_4$ (α - α - β - β) (**Schéma 28**).⁷⁶



⁷⁵ DeAngelis, A.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7230–7231.

⁷⁶ Watanabe, N.; Ohtake, Y.; Hashimoto, S.-i.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1491–1494.

INTRODUCTION

iv) Cyclopropanation par des composés diazos diacepteurs

Des catalyseurs basés sur le motif *N*-phthaloylamino acide ont également été employés pour effectuer des réactions de cyclopropanation à l'aide de composés diazos diacepteurs. Le modèle proposé par Fox ($\alpha\text{-}\alpha\text{-}\alpha$) a également été appuyé par Charette, qui démontre que l'ajout d'halogènes sur le phthalimide permet de renforcer la cavité par liaisons halogène intramoléculaires avec la fonction carbonyle comme base de Lewis. Le catalyseur obtenu permet d'effectuer la cyclopropanation d'alcènes par des nitrodiazocétone avec d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités. La présence d'un groupement aromatique sur la cétone est importante pour l'énantiosélectivité dans la mesure où il permet d'effectuer des interactions π avec les ligands du catalyseur (**Schéma 29**).⁷⁷

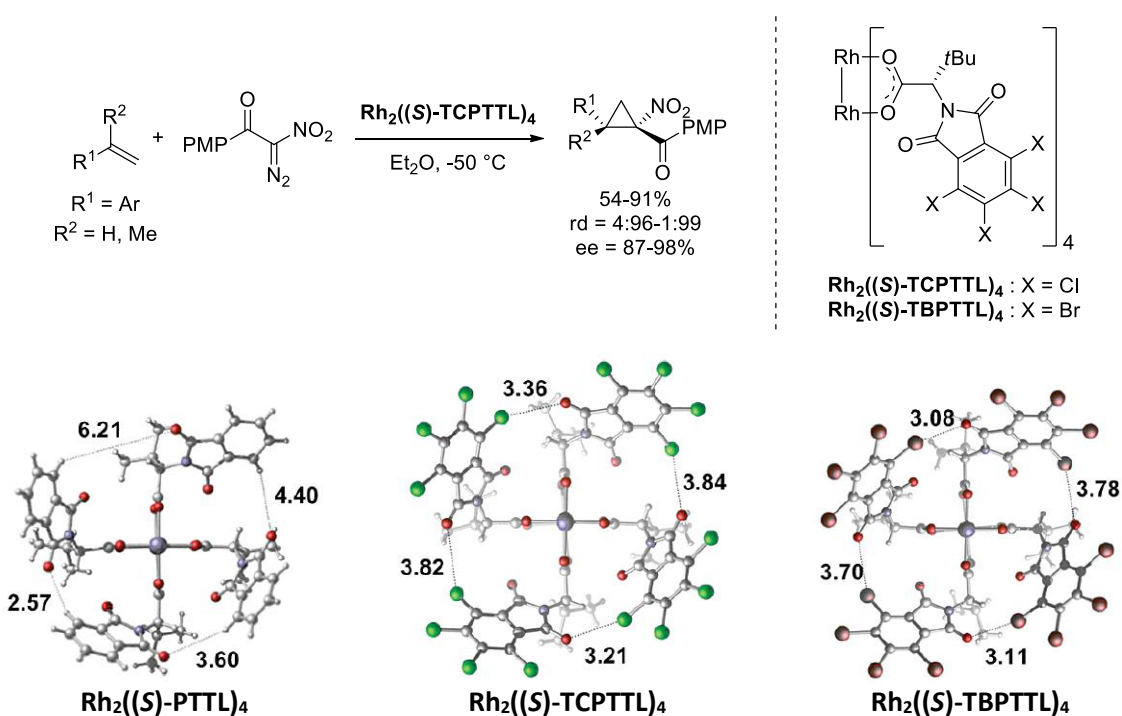


Schéma 29 : Cyclopropanation par des nitrodiazocétone et rigidification du catalyseur par liaisons halogène.

Par ailleurs, il est possible de remplacer un des ligands TCPTTL par un ligand achiral non chloré tout en conservant d'excellentes énantiosélectivités, à partir du moment où celui-ci contient un groupement phthalimide (**Schéma 30**).⁷⁸

⁷⁷ Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16383–16385.

⁷⁸ Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 1221–1225.

INTRODUCTION

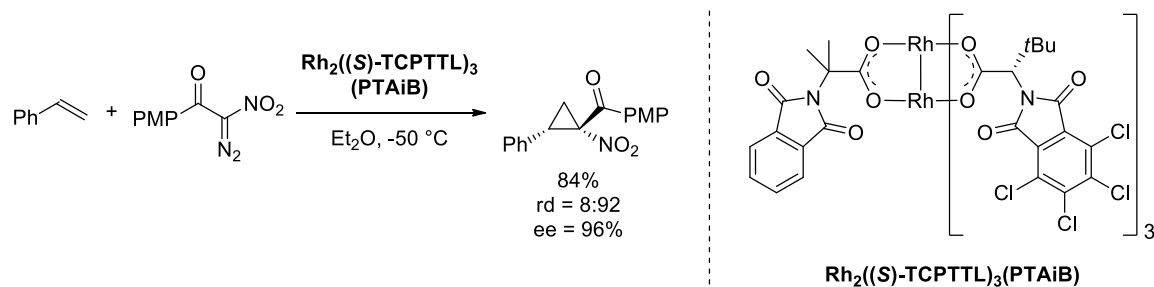
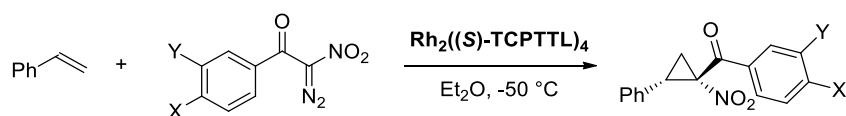


Schéma 30 : Remplacement d'un ligand TCPTTL par un ligand achiral.

En ce qui concerne les diastéréosélectivités et énantiosélectivités obtenues, elles dépendent fortement de la basicité de Lewis de la cétone présente sur le composé diazo : plus elle est élevée (substitution de l'aromatique par des groupements électrodonneurs), plus la formation du composé *cis* est favorisée (**Tableau 2**).⁷⁹



| X | Y | dr | ee _{cis} |
|------------------|-----|-------|-------------------|
| CF ₃ | H | 1:2,3 | 71% |
| NO ₂ | H | 1:12 | 91% |
| Cl | H | 1:24 | 92% |
| H | H | 1:24 | 94% |
| H | OMe | 1:49 | 96% |
| OMe | H | 1:49 | 93% |
| NMe ₂ | H | 1:83 | 96% |

Tableau 2 : Effets électroniques de la cétone sur les dia- et énantiosélectivités.

Ce catalyseur convient également pour d'autres diazos diacéteurs, tels que les cyanodiazocétone ou les α-céto-α-diazoacétates et fournit les cyclopropanes correspondants avec de très bonnes dia- et énantiosélectivités. Les rendements sont globalement plus faibles dans le cas des α-céto-α-diazoacétates (**Schéma 31**).

⁷⁹ Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. J. *Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972–8981.

INTRODUCTION

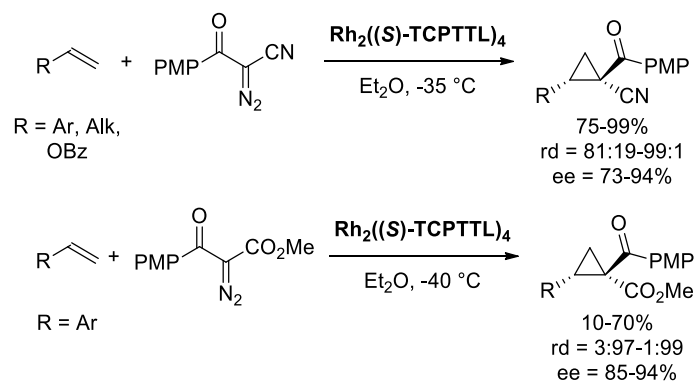


Schéma 31 : Cyclopropanation par des cyanodiazocétone et des α -ceto- α -diazocétates.

Certains dérivés des diazomalonates tels que les α -amido- α -diazocétates peuvent également être engagés dans des réactions de cyclopropanation en présence de catalyseurs Rh(II)-tétracarboxylate (**Schéma 32**). Le carbène de rhodium peut dans ce cas exister sous trois conformations différentes, selon que ses substituants soient dans le plan ou non. La conformation *in-in* est très peu stable car elle implique une conjugaison du carbène électrophile avec des groupements électroattracteurs. Au contraire, la conformation *out-out* est très stable et peu réactive. Le carbène de rhodium semblerait donc plutôt réagir dans une conformation *in-out*, où l'un des substituants est disposé dans le plan et l'autre en dehors. L'amide constitue un très bon groupement directeur *trans* dans la mesure où sa basicité lui permet de se placer hors du plan pour partager ses électrons avec l'orbitale basse vacante de l'alcène.⁸⁰

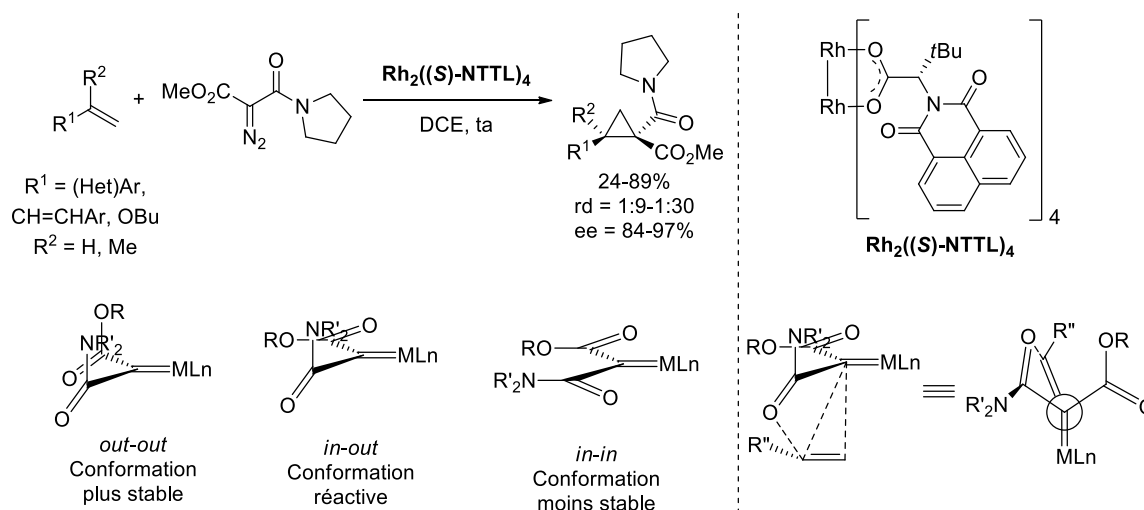


Schéma 32 : Cyclopropanation par des α -amido- α -diazocétates.

Un nouveau dimère de Rh(II)-tétracarboxylate a récemment été développé par Ghanem. Celui-ci contient un groupement phtalimide non symétrique substitué par un groupement *tert*-butyle, et

⁸⁰ Marcoux, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155–10158.

INTRODUCTION

permet d'obtenir de meilleurs excès énantiomériques que son analogue non substitué, le $\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4$ (**Schéma 33**). Les auteurs expliquent ce résultat par une meilleure occupation de l'espace par les ligands au niveau de la cavité du substrat.⁸¹

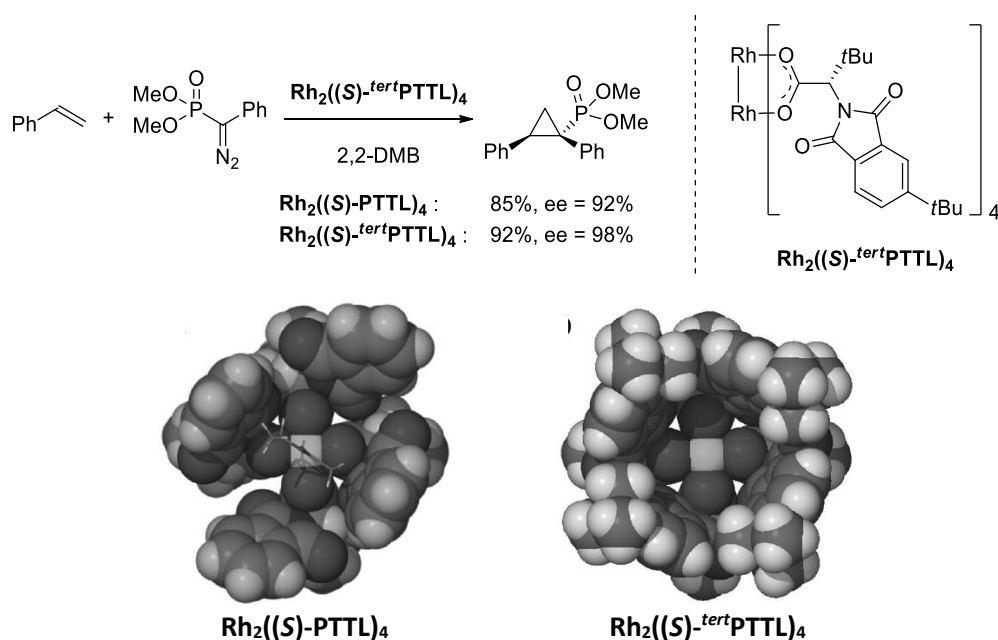


Schéma 33 : Utilisation du $\text{Rh}_2((S)\text{-}^{\text{tert}}\text{PTTL})_4$.

Enfin, Fürstner est parvenu à cristalliser l'espèce carbène de rhodium en traitant un mélange racémique de $\text{Rh}_2(\text{PTTL})_4$ par un aryldiazoacétate, formant ainsi un complexe hétérochiral de type $[\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4\{\text{C}(\text{Ar})\text{CO}_2\text{Me}\}][\text{Rh}_2((R)\text{-PTTL})_4]$ (**Figure 18**). Ceci confirme la position $\alpha\text{-}\alpha\text{-}\alpha\text{-}\alpha$ des ligands ainsi que la conformation orthogonale de l'ester (hors du plan).⁸²

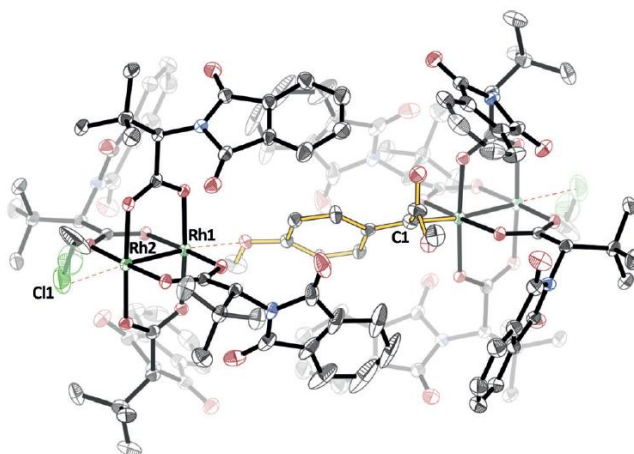


Figure 18 : Diffraction des rayons X de l'espèce $[\text{Rh}_2((S)\text{-PTTL})_4\{\text{C}(\text{Ar})\text{CO}_2\text{Me}\}][\text{Rh}_2((R)\text{-PTTL})_4]$ (Ar = PMP).

⁸¹ Adly, F. G.; Gardiner, M. G.; Ghanem, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3447–3461.

⁸² Werlé, C.; Goddard, R.; Philipps, P.; Farès, C.; Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10760–10765.

INTRODUCTION

Dans le cas des cyanodiazocétates et des cyanodiazophosphonates, les catalyseurs de type Rh(II)-tétracarboxylate ne fournissent que des excès énantiomériques modestes et doivent être remplacés par des catalyseurs de type Rh(II)-tétracarboxamide tels que le $\text{Rh}_2((S)\text{-IBAZ})_4$. Les carbènes de rhodium obtenus sont particulièrement électrophiles car contrairement à la majorité des diazos pour lesquels les substituants préfèrent adopter une configuration hors du plan plus stable, le nitrile, en raison de son état d'hybridation intrinsèque, est contraint d'adopter une configuration dans le plan qui est plus haute en énergie et donc plus réactive (**Schéma 34**). Ces diazos permettent d'ailleurs d'effectuer la cyclopropanation d'allènes.⁸³

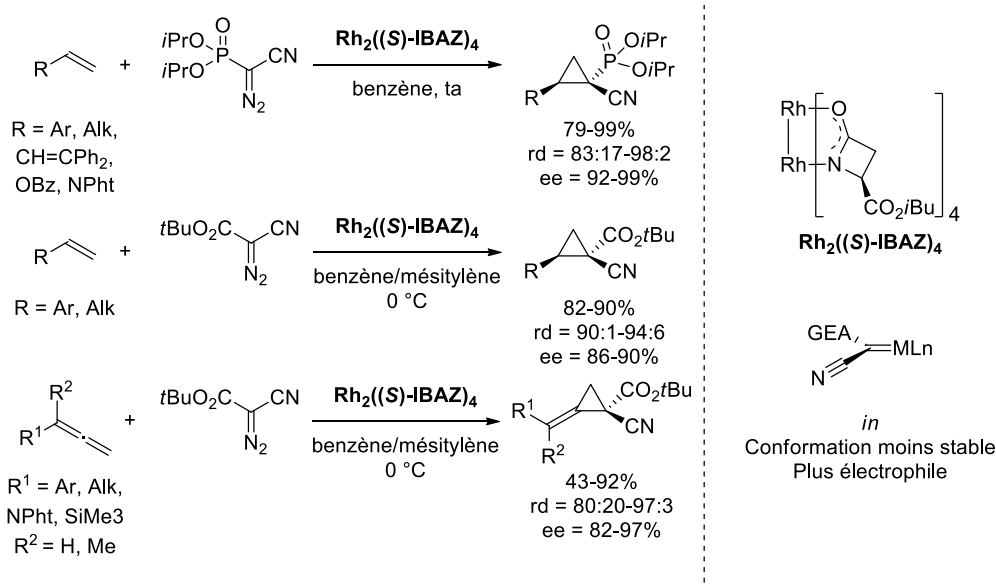


Schéma 34 : Cyclopropanation par des cyanodiazocétates et des cyanodiazophosphonates.

e. Autres métaux

Bien que la majorité des réactions de cyclopropanation énantiosélectives par décomposition de composés diazos soit catalysée par le cuivre, le cobalt, le rhodium ou le ruthénium, l'utilisation de quelques autres métaux a également été rapportée.

Katsuki a notamment développé un catalyseur à l'iridium(III) complexé par un ligand de type salen, qui permet d'effectuer la cyclopropanation d'alcènes par le *tert*-butyldiazocétate⁸⁴ et une vinyldiazolactone⁸⁵ avec d'excellentes dia- et énantiosélectivités (**Schéma 35**).

⁸³ Lindsay, V. N. G.; Fiset, D.; Gritsch, P. J.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1463–1470.

⁸⁴ Suematsu, H.; Kanchiku, S.; Uchida, T.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10327–10337.

⁸⁵ Ichinose, M.; Suematsu, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3121–3123.

INTRODUCTION

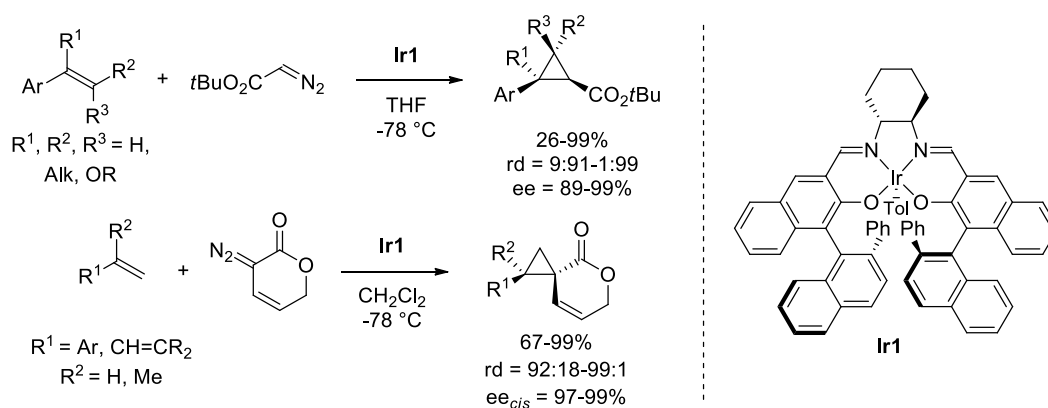


Schéma 35 : Cyclopropanation catalysée à l'iridium(III).

Un exemple de cyclopropanation à l'aide de diazooindoles catalysée au mercure(II) a été mis au point par Zhou avec un ligand de type diphosphine électroappauvrie pour conduire à la formation des spirocyclopropanes correspondants avec d'excellentes dia- et énantiosélectivités (**Schéma 36**).⁸⁶

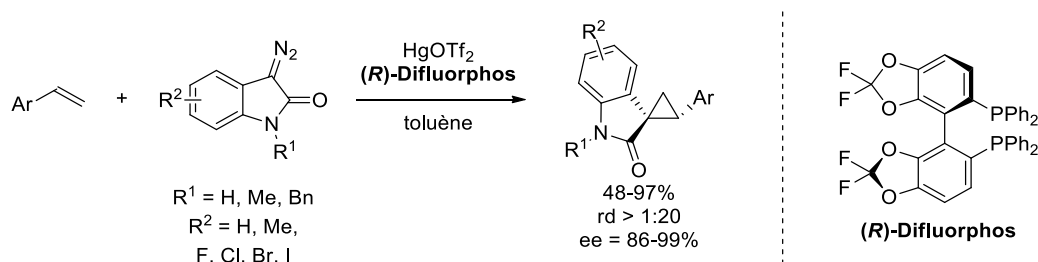


Schéma 36 : Cyclopropanation catalysée au mercure(II).

Pour terminer, un catalyseur de type Fe(III)-porphyrine a été décrit et permet de catalyser la réaction de cyclopropanation de dérivés du styrène par le diazoacétate d'éthyle avec de bonnes diastéréosélectivités et des énantiosélectivités encourageantes (**Schéma 37**).⁸⁷

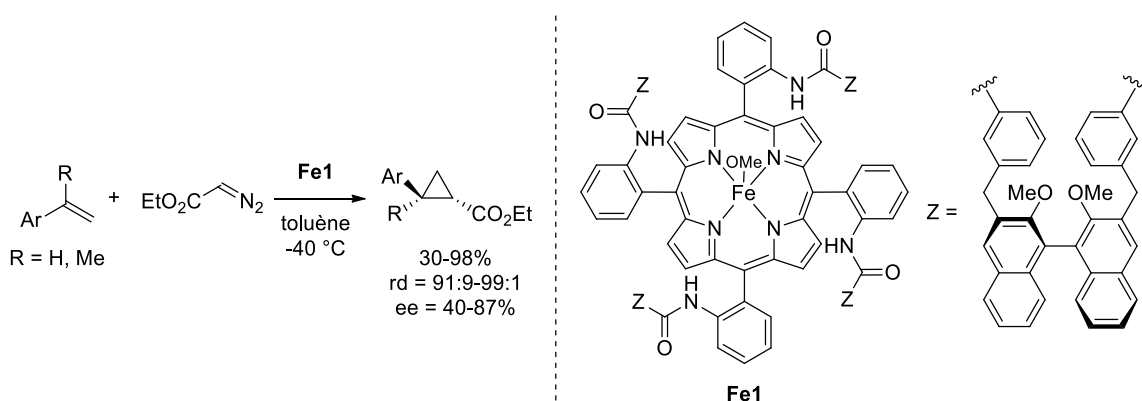


Schéma 37 : Cyclopropanation catalysée au fer(III).

⁸⁶ Cao, Z.-Y.; Zhou, F.; Yu, Y.-H.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 42–45.

⁸⁷ Carminati, D. M.; Intrieri, D.; Caselli, A.; Le Gac, S.; Boitrel, B.; Toma, L.; Legnani, L.; Gallo, E. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 13599–13612.

INTRODUCTION

En résumé, la cyclopropanation d'oléfines par décomposition de composés diazos catalysée par des métaux de transition est une méthode polyvalente qui permet d'accéder à des cyclopropanes particulièrement fonctionnalisés avec d'excellents excès énantiomériques. De nombreux efforts ont été déployés pour développer de nouveaux systèmes catalytiques basés sur différents métaux et ligands, permettant ainsi d'augmenter le champ d'application de cette méthode. Cependant, elle n'a que peu été employée pour effectuer la cyclopropanation d'oléfines fluorées, ce qui est en fort contraste avec l'intérêt des cyclopropanes fluorés pour développer de nouvelles molécules bioactives. Ceci peut notamment être expliqué par le caractère électro-appauvri des oléfines fluorées, qui ne semble pas être compatible avec l'électrophilie de la majorité des carbènes formés. En effet, seuls des dérivés du styrène α -fluoré ont jusqu'alors été utilisés dans ce type de réaction.^{32,33} Nous avons donc décidé d'étudier et développer la réaction entre des carbènes de rhodium et des fluoroalcènes non styréniques fonctionnalisés.

CHAPITRE I

Addition de composés diazos sur des fluoroalcènes par catalyse au rhodium

CHAPITRE I – Addition de composés diazos sur des fluoroalcènes par catalyse au rhodium

1) Composés diazos diaccepteurs

a. Série racémique

Dans un premier temps, notre attention s'est portée sur le développement de la version racémique de la réaction d'addition de composés diazos sur des oléfines fluorées par une catalyse organométallique. En effet, les différentes méthodologies développées à ce jour restent relativement limitées en termes de substrat.

Une première méthode a été développée par Haufe utilisant une catalyse au cuivre⁸⁸ puis au rhodium.⁸⁹ Dans les deux cas, la réaction demeure limitée à des dérivés styréniques et les diastéréosélectivités obtenues sont modérées (**Schéma 38**).

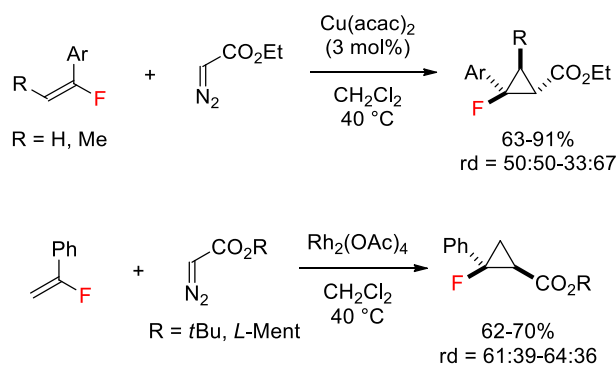


Schéma 38 : Cyclopropanation de dérivés styréniques α -fluorés catalysée au cuivre ou au rhodium.

Une version intramoléculaire de cette réaction a ensuite été décrite par Charette sur un substrat contenant un motif cyanodiazooacétate et un *gem*-bromofluoroalcène, par catalyse au rhodium.⁸⁹ Cependant, la réaction se limite à un seul substrat et conduit à un rendement très modeste de 38% (**Schéma 39**).

⁸⁸ Haufe, G.; Rosen, T. C.; Meyer, O. G. J.; Fröhlich, R.; Rissanen, K. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *114*, 189–198.

⁸⁹ Lin, W.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1547–1552.

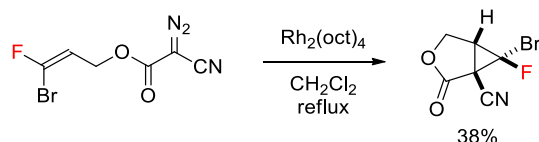


Schéma 39 : Cyclopropanation intramoléculaire de *gem*-bromofluoroalcènes.

Enfin, Fukuda a décrit la réaction entre le diazoacétate d'éthyle et un substrat relativement appauvri en électrons : le 1-fluoro-1-(phénylsulfonyl)-éthylène.⁹⁰ Le cyclopropane correspondant est obtenu avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités, mais encore une fois la réaction se limite à un seul substrat (**Schéma 40**).

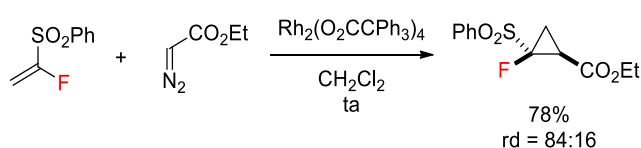
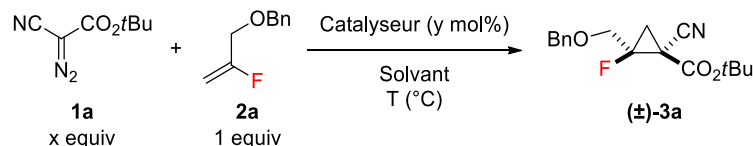


Schéma 40 : Cyclopropanation du 1-fluoro-1-(phénylsulfonyl)-éthylène.

A la vue de cet état de l'art nous avons décidé de développer une méthode générale d'accès à des cyclopropanes fluorés hautement fonctionnalisés. Dans ce but, nous avons tout d'abord choisi d'optimiser la réaction entre le cyanodiazocétate de *tert*-butyle **1a** et un éther de benzyle allylique fluoré **2a**.

Les catalyseurs à base de cuivre, de palladium ou d'argent n'ont permis d'observer aucune conversion, contrairement aux catalyseurs à base de rhodium (**Tableau 3**, entrées 1 à 6). Le $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ a permis d'obtenir de meilleurs rendements que le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en raison de sa meilleure solubilité dans le milieu réactionnel et a donc été choisi pour la suite de l'optimisation. Nous avons ensuite testé plusieurs solvants, cependant aucune amélioration notable n'a été observée, le dichlorométhane fournissant le meilleur compromis rendement/diastéréosélectivité (**Tableau 3**, entrées 7 à 9). L'abaissement de la température à 0 °C a permis d'augmenter le rendement à 94% tandis que la réaction effectuée à -20 °C n'a pas entraîné d'amélioration notable (**Tableau 3**, entrées 10 et 11). Concernant la stœchiométrie de la réaction, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant 1,5 équivalents de composé diazo. Finalement, l'abaissement du taux catalytique à 0,5 mol% a permis d'isoler le cyclopropane souhaité (**±**)-**3a** avec un rendement de 99% et une bonne diastéréosélectivité de 24:76 (**Tableau 3**, entrée 14).

⁹⁰ Shibue, T.; Fukuda, Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7226–7231.



| Entrée | Catalyseur | Solvant | x equiv | y mol% | T (°C) | Rendement RMN ¹⁹ F | rd ^b (<i>trans:cis</i>) |
|--------|---|-------------------------------------|------------|------------|----------|-------------------------------|--------------------------------------|
| 1 | Cu(OTf) ₂ | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 2 | ta | - | - |
| 2 | CuI | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 2 | ta | - | - |
| 3 | Pd(OAc) ₂ | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 2 | ta | - | - |
| 4 | AgBF ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 2 | ta | - | - |
| 5 | Rh ₂ (OAc) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 2 | ta | 3 | 32:68 |
| 6 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 2 | ta | 48 | 23:77 |
| 7 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | Et ₂ O | 1 | 2 | ta | 28 | 19:81 |
| 8 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | toluène | 1 | 2 | ta | 23 | 44:56 |
| 9 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | MeCN | 1 | 2 | ta | 11 | 37:63 |
| 10 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 2 | 0 | 94 | 21:79 |
| 11 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 2 | -20 | 91 | 24:76 |
| 12 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 1,5 | 2 | 0 | 97 | 23:77 |
| 13 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 2 | 0 | 90 | 21:79 |
| 14 | Rh₂(OPiv)₄ | CH₂Cl₂ | 1,5 | 0,5 | 0 | 99^a | 24:76 |

Tableau 3 : Optimisation de la réaction racémique entre le cyanodiazooacétate de *tert*-butyle **1a** et l'éther de benzyle allylique fluoré **2a**.

^aRendement isolé. ^bDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

Ces conditions optimales ont ensuite été utilisées pour étendre le champ d'application de la réaction. De nombreux cyclopropanes ont pu être isolés, en utilisant des oléfines fluorées portant différents substituants en position allylique (éther benzyle, éther *para*-méthoxybenzyle, chlore, phosphonate, phthalimide, sulfone et silane) et différents composés diazos (cyanodiazooacétate de *tert*-butyle, cyanodiazooacétate d'éthyle et diazomalonate de diéthyle) avec de bons rendements. Concernant les cyanodiazooacétates, notons que l'utilisation du cyanodiazooacétate de *tert*-butyle permet généralement d'obtenir de meilleurs rapports diastéréoisomériques que le cyanodiazooacétate d'éthyle (eg. **(±)-3a** vs **(±)-3a'**) (**Figure 19**).

Dans le cas des composés diazos portant un groupement nitro (**(±)-3l-q**) ou dans le cas des oléfines trisubstituées (**(±)-3r**), il a été nécessaire d'augmenter la stœchiométrie du composé diazo de 1,5 à 3 équivalents. Enfin, pour certains substrats, notamment les composés α -diazonitrocétone (**(±)-3o-p**) et α -diazonitroester (**(±)-3q**), le remplacement du Rh₂(OPiv)₄ par le Rh₂(esp)₂ a été indispensable afin d'obtenir une conversion satisfaisante. En effet, ce catalyseur porte deux ligands bidentates plutôt que quatre ligands monodentates, ce qui permet de limiter sa dégradation par dissociation des ligands.⁹¹

⁹¹ Espino, C. G.; Williams Fiori, K.; Kim, M.; Du Bois, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378–15379.

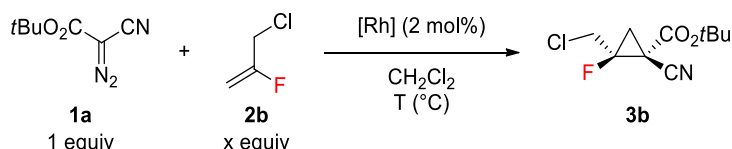
oléfines fluorées disubstituées ou trisubstituées avec une large gamme de composés diazo diacepteurs.⁹²

b. Série énantiosélective

Nous avons ensuite souhaité adapter cette méthodologie à des dimères de rhodium portant des ligands chiraux afin de synthétiser les cyclopropanes fluorés correspondants sous forme énantioenrichie.

Nous avons débuté l'optimisation de la réaction entre le cyanodiazocétate de *tert*-butyle **1a** et le 3-chloro-2-fluoropropène **2b** en étudiant différents catalyseurs chiraux. Le Rh₂((S)-NTTL)₄ permet d'obtenir le cyclopropane correspondant **3b** avec un bon rendement et une diastéréosélectivité correcte, mais des excès énantiomériques très faibles (**Tableau 4**, entrée 1). Ces excès ont été légèrement augmentés dans le cas du Rh₂((S)-TCPTTL)₄, avec un rendement et une diastéréosélectivité similaire (**Tableau 4**, entrée 2). Cependant, l'utilisation de Rh₂((S)-IBAZ)₄ a permis d'augmenter considérablement les excès énantiomériques. Notons que la diastéréosélectivité observée est inversée par rapport aux deux catalyseurs précédents et à la version racémique précédemment développée (**Tableau 4**, entrée 3). Afin d'augmenter le rendement de la réaction, nous avons tout d'abord concentré le milieu réactionnel de 0,2 M à 2 M, ce qui permet de former le cyclopropane **3b** avec un rendement isolé de 63% (**Tableau 4**, entrée 5). Le fait de diminuer la température à -40 °C n'a pas permis d'augmenter le rendement ni la diastéréosélectivité et les excès énantiomériques (**Tableau 4**, entrée 7). A température ambiante, la diastéréosélectivité et l'énantiosélectivité diminuent (**Tableau 4**, entrée 9). Différents solvants ont été étudiés mais le dichlorométhane reste le solvant de choix pour cette réaction. Notons que l'utilisation de certains solvants éthers comme l'éther diéthylique ou le MTBE permet d'augmenter le rendement, mais entraîne une baisse de la diastéréosélectivité (**Tableau 4**, entrées 19 à 22).

⁹² Pons, A.; Beucher, H.; Ivashkin, P.; Lemonnier, G.; Poisson, T.; Charette, A. B.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1790–1793.



| Entrée | [Rh] | Solvant | x equiv | [diazo] (mol.L ⁻¹) | T (°C) | Rendement isolé | rd ^a (trans:cis) | ee (trans/cis) |
|----------|---|-------------------------------------|----------|--------------------------------|------------|-----------------|-----------------------------|----------------|
| 1 | Rh ₂ ((S)-NTTL) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 0,2 | -20 | 71 | 32:68 | 8/7 |
| 2 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 0,2 | -20 | 68 | 28:72 | 39/11 |
| 3 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 0,2 | -20 | 51 | 76:24 | 95/85 |
| 4 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 1 | -20 | 56 | 75:25 | 95/86 |
| 5 | Rh₂((S)-IBAZ)₄ | CH₂Cl₂ | 2 | 2 | -20 | 63 | 76:24 | 96/88 |
| 6 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 3 | -20 | 59 | 76:24 | 96/88 |
| 7 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 2 | -40 | 61 | 76:24 | 96/88 |
| 8 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 2 | 0 | 58 | 74:26 | 95/86 |
| 9 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 2 | 2 | ta | 57 | 62:38 | 93/81 |
| 10 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 1 | 2 | -20 | 56 | 74:26 | 96/87 |
| 11 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | toluène | 2 | 2 | -20 | 58 | 64:36 | 96/90 |
| 12 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | THF | 2 | 2 | -20 | 42 | 65:35 | 97/91 |
| 13 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CCl ₄ | 2 | 2 | -20 | 60 | 55:45 | 96/90 |
| 14 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | PhCF ₃ | 2 | 2 | -20 | 57 | 71:29 | 96/89 |
| 15 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | DCE | 2 | 2 | -20 | 54 | 75:25 | 96/87 |
| 16 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | C ₆ F ₆ | 2 | 2 | -20 | 67 | 71:29 | 96/89 |
| 17 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | PhF | 2 | 2 | -20 | 59 | 66:34 | 96/90 |
| 18 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | hexane | 2 | 2 | -20 | 54 | 64:36 | 96/89 |
| 19 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | Et ₂ O | 2 | 2 | -20 | 68 | 61:39 | 96/92 |
| 20 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | MTBE | 2 | 2 | -20 | 69 | 63:37 | 96/91 |
| 21 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CPME | 2 | 2 | -20 | 63 | 61:39 | 97/92 |
| 22 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | <i>i</i> Pr ₂ O | 2 | 2 | -20 | 58 | 65:35 | 97/91 |

Tableau 4 : Optimisation de la réaction énantiosélective entre le cyanodiazocétate de *tert*-butyle et le 3-chloro-2-fluoropropène.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

Les conditions optimales ayant été établies, l'étendue de la réaction a ensuite été examinée. Tout d'abord, l'influence de l'encombrement apporté par l'ester du cyanodiazocétate a été étudiée : celui-ci semble avoir peu d'effet sur le rendement et la diastéréosélectivité, mais une baisse des excès énantiomériques a été observée en diminuant l'encombrement stérique de l'ester (eg. **3b** vs **3b'**). Différents fluorocyclopropanes portant des fonctionnalisations diverses (alcool protégé par un groupement benzyle **3a** ou *para*-méthoxybenzyle **3c**, sulfone **3f**, phtalimide **3e**, amine protégée sous forme de bis-carbamate **3s**, silane **3k** et phényle **3t**) ont été synthétisés dans ces conditions, avec des rendements corrects, des diastéréosélectivités modérées et d'excellentes énantiosélectivités allant jusqu'à 97% (**Figure 20**).

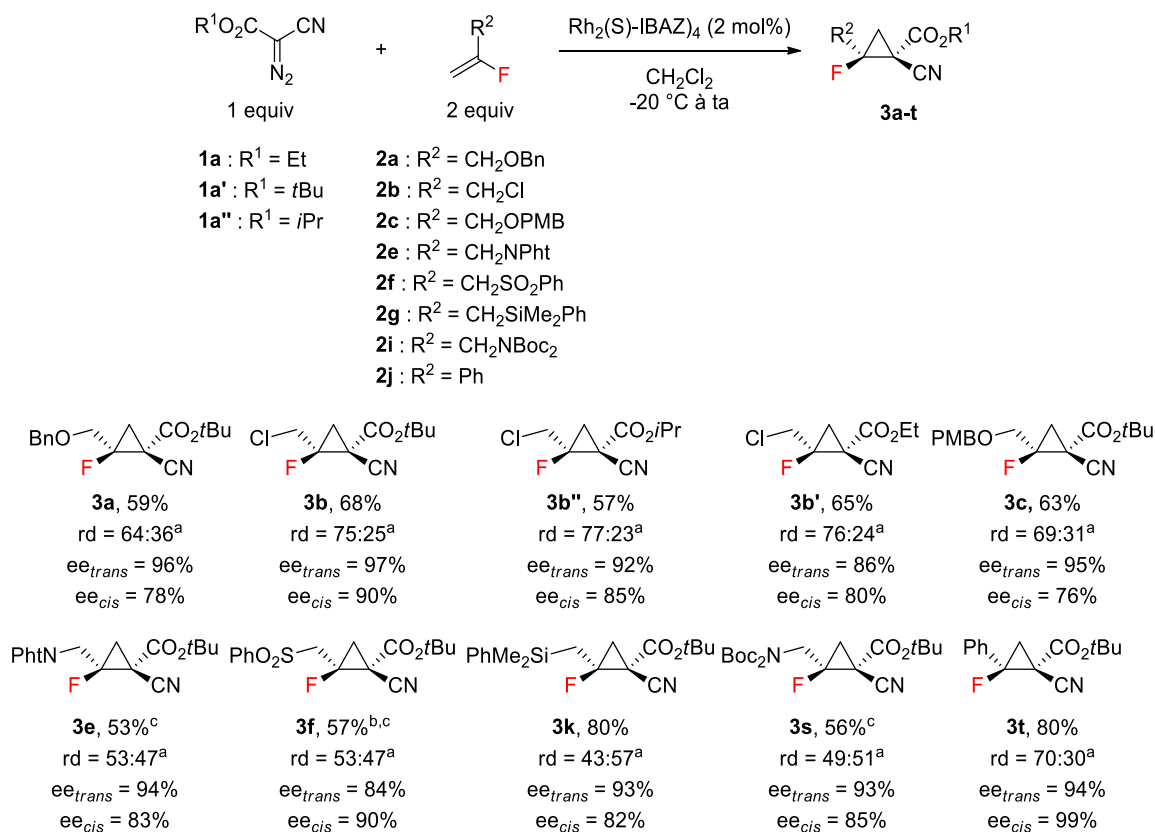


Figure 20 : Etendue de la réaction de cyclopropanation énantiosélective à l'aide de cyanodiazocétates.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. ^bLes diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur silice. ^c[diaz] = 1 M.

La configuration absolue des cyclopropanes obtenus a été confirmée par diffraction des rayons X sur les deux diastéréoisomères du cyclopropane fluoré portant un motif sulfone **trans-3f** et **cis-125f** (**Figure 21**). La configuration absolue du centre stéréogène portant les groupements nitrile et ester est identique pour les deux diastéréoisomères. Le diastéréoisomère majoritaire résulte de l'attaque du carbène de rhodium sur la face pro-*S* de l'alcène, tandis que le diastéréoisomère minoritaire est généré par une attaque sur la face opposée de ce dernier (pro-*R*).

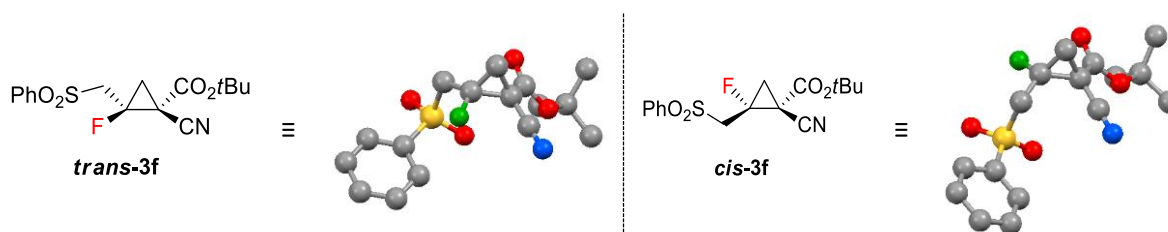


Figure 21 : Détermination de la configuration absolue des cyclopropanes **trans-3f** et **cis-3f** par diffraction des rayons X.

Cette méthodologie présente toutefois quelques limitations en termes de substrats. Notamment, la réaction entre le cyanodiazocétate de *tert*-butyle **1a** et l'oléfine trisubstituée **2h** ne fonctionne pas,

ce qui ne permet pas l'accès à des cyclopropanes énantiométriques substitués sur les trois sommets du cyclopropane (**Schéma 41**).

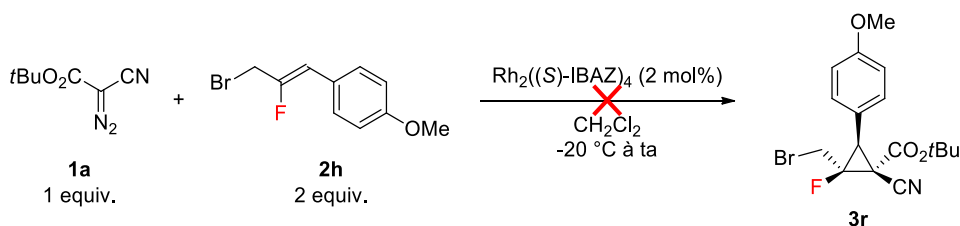
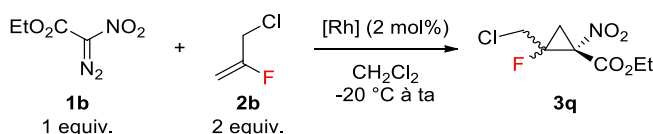


Schéma 41 : Cyclopropanation de l'oléfine trisubstituée **124h**.

Par ailleurs, le Rh₂((S)-IBAZ)₄ ne permet pas d'effectuer la cyclopropanation du 3-chloro-2-fluoropropène **2b** avec le nitrodiazoacétate d'éthyle **1b** (**Tableau 5**, entrée 1). D'autres catalyseurs chiraux tels que le Rh₂((S)-NTTL)₄ (**Tableau 5**, entrée 2) et le Rh₂((S)-TCPTTL)₄ (**Tableau 5**, entrée 3) ont été testés, mais conduisent à des excès énantiométriques relativement faibles. Dans le cas de ce composé diazo, le développement de nouveaux catalyseurs serait probablement nécessaire afin d'obtenir une bonne énantiosélectivité.



| Entrée | [Rh] | Rendement isolé | rd ^a | ee |
|--------|---|-----------------|-----------------|-----|
| 1 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | 0% | - | - |
| 2 | Rh ₂ ((S)-NTTL) ₄ | 62% | >95:5 | 28% |
| 3 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | 29% | >95:5 | 30% |

Tableau 5 : Essais de cyclopropanation énantiosélective à l'aide de nitrodiazoacétate d'éthyle.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

c. Extension à la synthèse d'halocyclopropanes

Nous avons ensuite cherché à étendre cette méthodologie à d'autres oléfines halogénées. En effet, les cyclopropanes chlorés sont présents dans certaines molécules naturelles bioactives telles que les Callipeltosides⁹³ (qui présentent une cytotoxicité pour les lignées NSCLC-N6 et P388 de cancer du poumon) ou la Muironolide A⁹⁴ (qui est active contre les cellules HCT-116 de cancer du colon et qui possède également des propriétés fongicides contre *Cryptococcus neoformans*) (**Figure 22**).

⁹³ Frost, J. R.; Pearson, C. M.; Snaddon, T. N.; Booth, R. A.; Turner, R. M.; Gold, J.; Shaw, D. M.; Gaunt, M. J.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1–18.

⁹⁴ Xiao, Q.; Young, K.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 5907–5910.

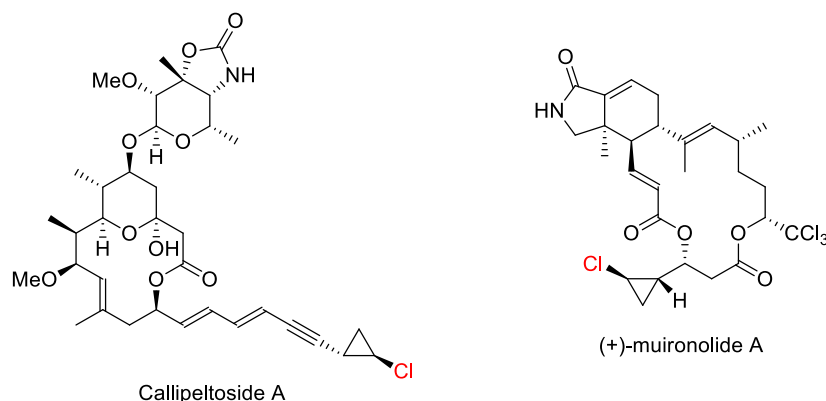


Figure 22 : Molécules naturelles bioactives contenant des chlorocyclopropanes.

Les cyclopropanes bromés et iodés, quant à eux, peuvent présenter un intérêt synthétique notable. Les cyclopropanes iodés peuvent notamment être utilisés pour effectuer des réactions de couplage afin d’obtenir des structures cyclopropaniques plus complexes (**Schéma 42**).⁹⁵

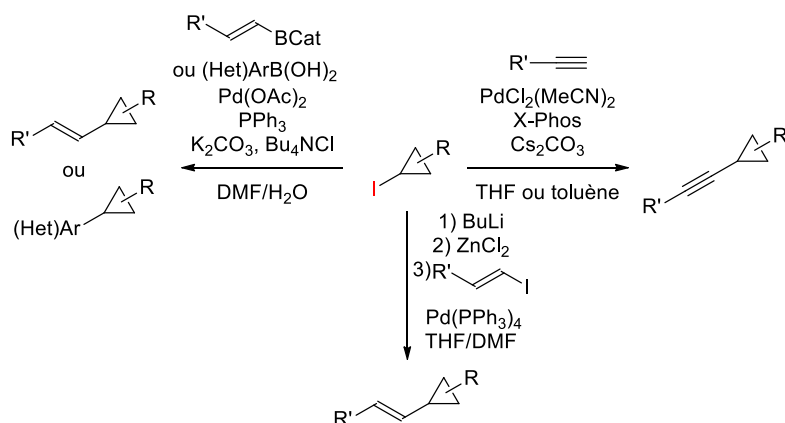


Schéma 42 : Fonctionnalisation de bromo- et iodocyclopropanes.

Soulignons qu’une synthèse catalytique énantiosélective de cyclopropanes chlorés, bromés et iodés catalysée par un ion oxazaborolidinium a été décrite par Hwang et Ryu.⁹⁶ Il s’agit d’une réaction de type addition de Michael suivie d’une élimination de diazote. Les cyclopropanes correspondants sont obtenus avec de bons rendements et d’excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités, malgré une charge catalytique très élevée en organocatalyseur chiral (20 mol%) (**Schéma 43**).

⁹⁵ (a) Charette, A. B.; Giroux, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8718-8719. (b) Piers, E.; Coish, P. D. G. *Synthesis* **2001**, 251–261. (c) de Carné-Carnavalet, B.; Archambeau, A.; Meyer, C.; Cossy, J.; Folléas, B.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 956–959.

⁹⁶ (a) Gao, L.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20708–20711. (b) Shim, S. Y.; Kim, J. Y.; Nam, M.; Hwang, G.-S.; Ryu, D. H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 160–163.

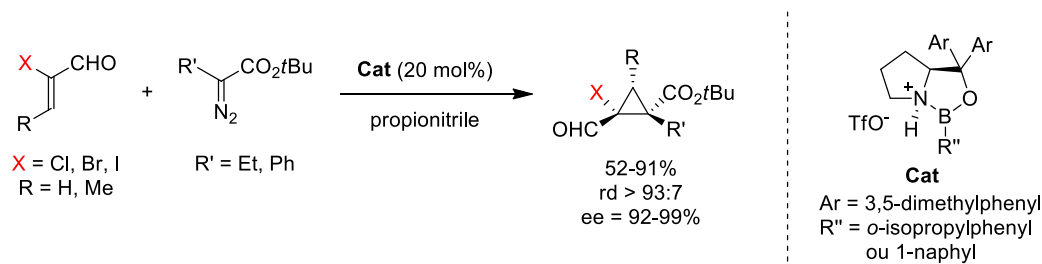


Schéma 43 : Cyclopropanation catalysée par un ion oxazaborolidinone.

En outre, une réaction de cyclopropanation intramoléculaire de bromoalcènes catalysée au cuivre a été décrite par Nakada (**Schéma 44**),⁹⁷ tandis qu'une version catalysée au rhodium a été développée par Charette (**Schéma 45**). Cette dernière a été employée sur des oléfines chlorées, bromées et iodées avec des rendements modérés et des énantiosélectivités variables selon l'halogène présent sur l'oléfine.⁸⁹

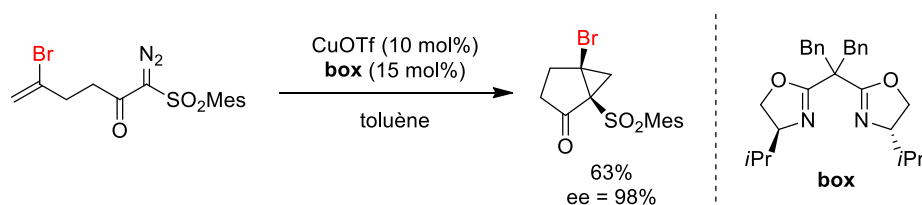


Schéma 44 : Cyclopropanation intramoléculaire de bromoalcènes catalysée au cuivre.

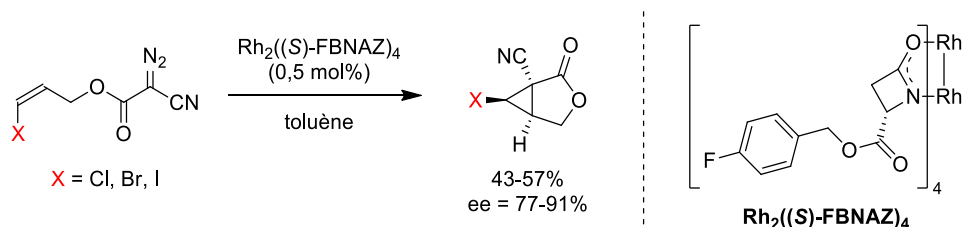


Schéma 45 : Cyclopropanation intramoléculaire d'haloalcènes catalysée au rhodium.

Encouragés par les résultats obtenus sur les fluorocyclopropanes, notre attention s'est ensuite portée sur la cyclopropanation d'oléfines chlorées. D'une manière générale, une augmentation de la diastéréosélectivité est observée en comparaison avec leurs analogues fluorés (excepté pour le cyclopropane **7e** substitué par un groupement phényldiméthylsilane). Dans certains cas, une diminution des excès énantiomériques a été observée pour le diastéréoisomère minoritaire *cis*. De même, la réaction a été étendue aux oléfines bromées 1,1-disubstituées, avec des rendements semblables, de bonnes diastéréosélectivités et d'excellentes énantiosélectivités. Enfin, pour comparer l'effet de l'halogène (taille, influence électronique), le styrène α -iodé **6** a été synthétisé et engagé dans

⁹⁷ Honma, M.; Sawada, T.; Fujisawa, Y.; Utsugi, M.; Watanabe, H.; Umino, A.; Matsumura, T.; Hagihara, T.; Takano, M.; Nakada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2860–2861.

la réaction de cyclopropanation énantiosélective. Une diminution des excès énantiomériques est observée dans l'ordre suivant : F>Cl>Br>I. En contraste, les rapports diastéréoisomériques sont meilleurs pour les styrènes chloré, bromé et iodé que pour le styrène fluoré (**Figure 23**).

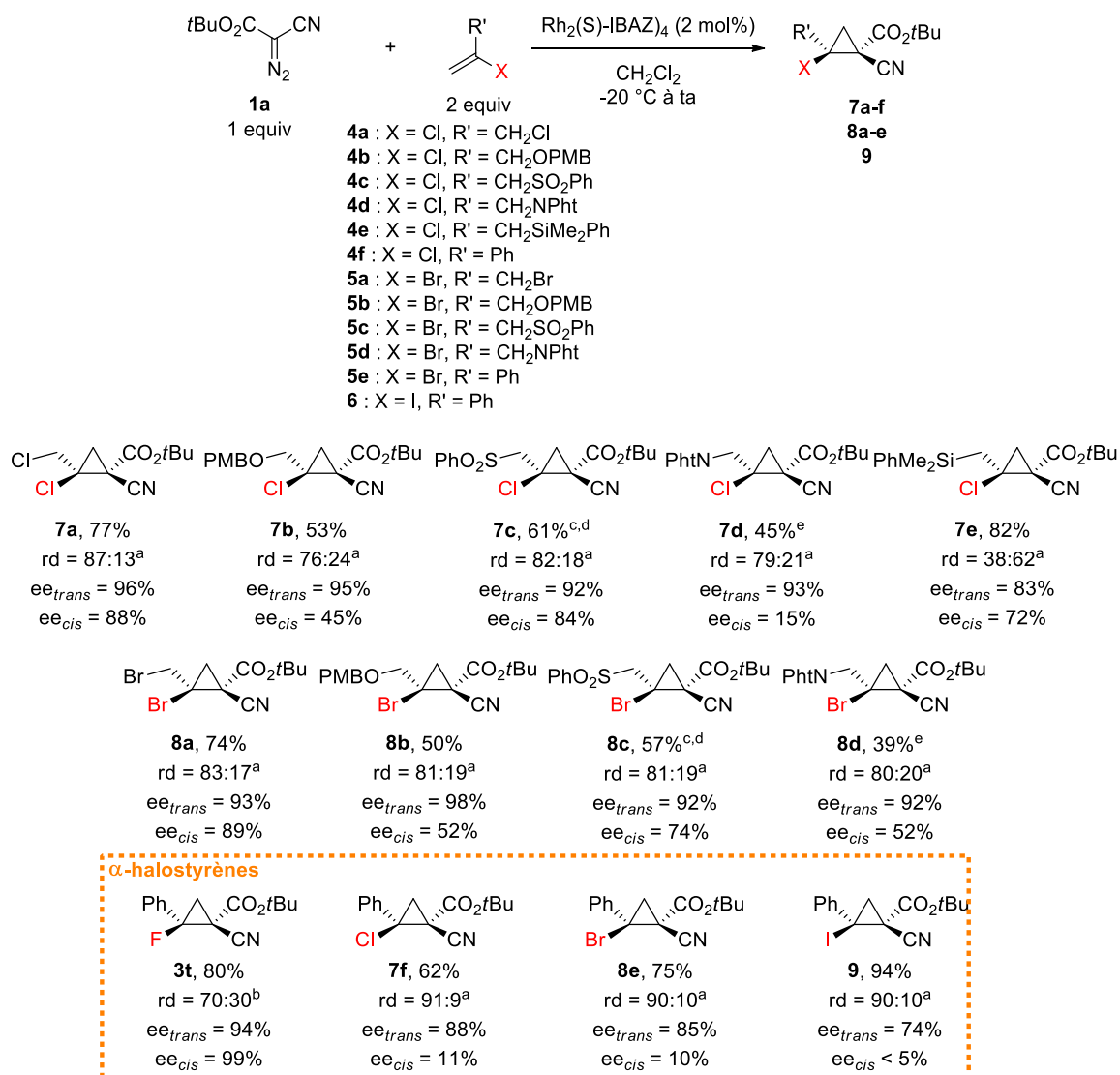


Figure 23 : Extension à la synthèse énantiosélective d'halocyclopropanes.

^aDéterminé par RMN ¹H sur le brut réactionnel. ^bDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. ^cLes diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur silice. ^d[diaz] = 1 M. ^e[diaz] = 2 M.

Notons que la configuration relative (*cis/trans*) a été confirmée par expérience NOESY sur le cyclopropane bromé **8c** portant une sulfone (**Figure 24**).

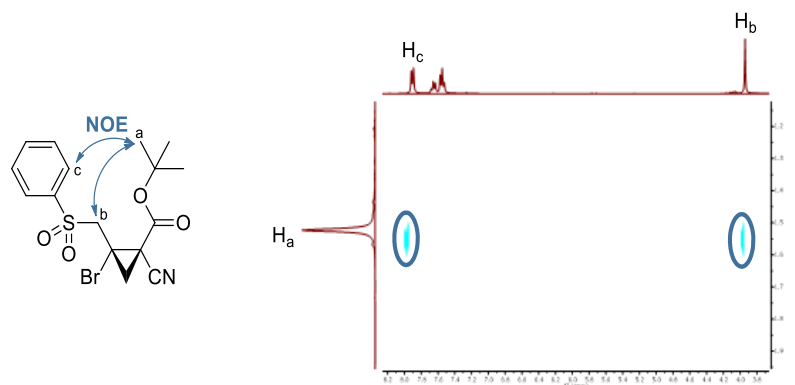


Figure 24 : Confirmation de la configuration relative par expérience NOESY.

En résumé, une large gamme d'halocyclopropanes a été synthétisée à partir du cyanodiazooacétate de *tert*-butyle et des oléfines halogénées correspondantes avec de bons rendements, des diastéréosélectivités modérées à bonnes et d'excellents excès énantiomériques (74–98% pour le diastéréoisomère majoritaire). De plus, la méthode présente une très bonne tolérance fonctionnelle comme en témoigne la grande variété d'halocyclopropanes énantiométriques obtenus.⁹⁸

d. Diastéréosélectivité

Dans le cas des cyclopropanes fluorés, le modèle de Doyle⁶⁰ prévoit que l'état de transition dans lequel le substituant le plus encombré se trouve du côté du nitrile (**a**) est le moins exigeant d'un point de vue stérique et devrait être ainsi favorisé. Cependant, dans notre cas il est possible que cet état de transition soit déstabilisé par une répulsion électronique entre les doublets non liants du fluor et ceux de l'oxygène. Par ailleurs, malgré la gêne stérique présente dans l'état de transition **b**, une stabilisation par donation de l'un des doublets non liant de l'oxygène vers l'orbitale σ^* anti-liante de la liaison C-F est envisageable. La compétition entre ces deux états de transition pourrait donc expliquer la faible diastéréosélectivité obtenue au cours de la cyclopropanation d'oléfines fluorées (**Figure 25**).

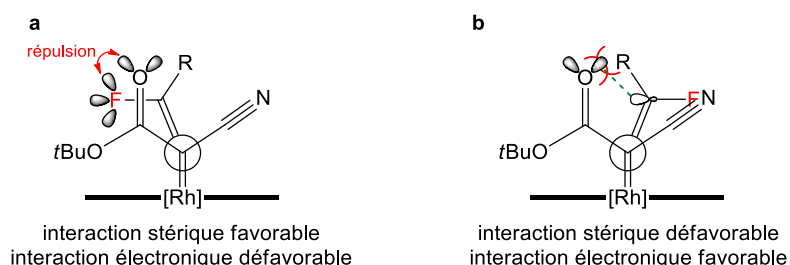


Figure 25 : États de transition envisageables pour la formation de cyclopropanes fluorés.

⁹⁸ Pons, A.; Ivashkin, P.; Poisson, T.; Charette, A. B.; Pannecoucke, X.; Jubault, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6239–6242.

En revanche, dans le cas des cyclopropanes chlorés, bromés et iodés, l'halogène est bien plus encombrant et se placerait donc vers l'intérieur. Dans ce cas, l'état de transition **b** est clairement défavorisé car il combine une gêne stérique associée à une répulsion électronique. La réaction passerait donc préférentiellement par un état de transition de type **a**, ce qui expliquerait que les diastéréosélectivités soient meilleures que dans le cas des oléfines substituées par un atome de fluor (**Figure 26**). Des calculs DFT sont actuellement en cours pour valider le modèle proposé.

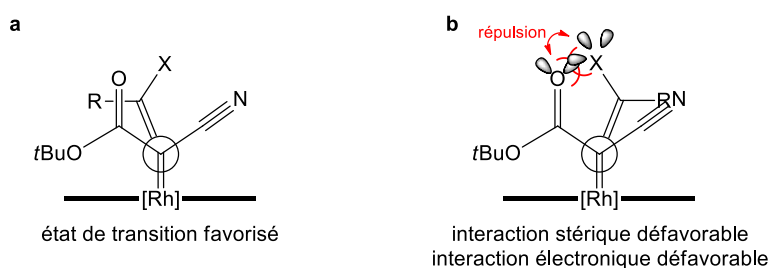


Figure 26 : Etats de transition envisageables pour la formation de cyclopropanes chlorés, bromés et iodés.

e. *Post-fonctionnalisation*

Afin de mettre en valeur la polyvalence fonctionnelle et l'intérêt synthétique des cyclopropanes obtenus par la méthodologie développée, nous avons effectué un travail de post-fonctionnalisation.

i) Déprotection de la fonction alcool

Nous avons tout d'abord envisagé de libérer la fonction alcool par déprotection du groupement benzyle. Cependant, cette déprotection n'a pas pu être effectuée dans des conditions classiques d'hydrogénéolyse en raison d'une réaction parasite d'ouverture du cyclopropane. Il a donc été nécessaire de procéder d'abord à l'oxydation sélective du groupement benzyle en benzoate, qui a ensuite été saponifié pour donner le composé (**±**)-**11** avec un rendement de 16% sur deux étapes (**Schéma 46**).

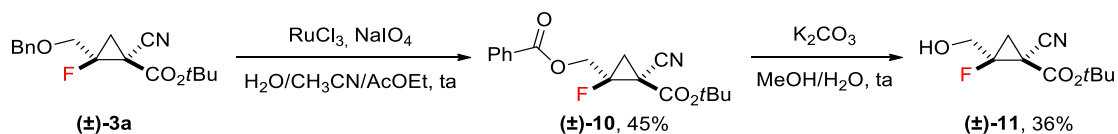


Schéma 46 : Coupure du groupement benzyle.

Cependant, les rendements demeurant modestes pour cette séquence réactionnelle, une alternative a été envisagée par déprotection du groupement *para*-méthoxybenzyle sous conditions oxydantes (DDQ) pour obtenir directement l'alcool avec un rendement de 94% et une conservation des excès

énantiomériques (**Schéma 47**). Par ailleurs, les deux diastéréoisomères de l'alcool ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice.

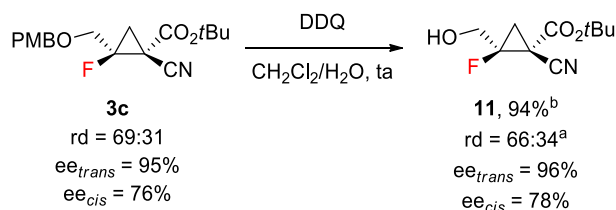


Schéma 47 : Coupure du groupement *para*-méthoxybenzyle.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. ^bLes diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur silice.

Une autre possibilité pour obtenir l'alcool libre consiste à effectuer une oxydation de Tamao-Fleming sur le dérivé silylé correspondant **3k**.⁹⁹ Cette réaction a été effectuée avec un rendement modéré (conditions non optimisées) mais une parfaite conservation des excès énantiomériques (**Schéma 48**).

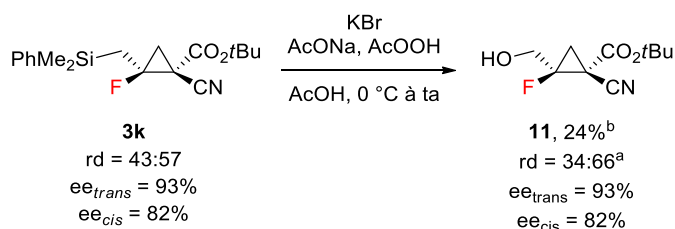


Schéma 48 : Oxydation de Tamao-Fleming.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. ^bLes diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur silice.

Par ailleurs, la réduction sélective de l'ester éthylique *cis*-(±)-**3a'** a été effectuée avec un bon rendement sur le cyclopropane racémique portant des fonctions ester et nitrile (**Schéma 49**).

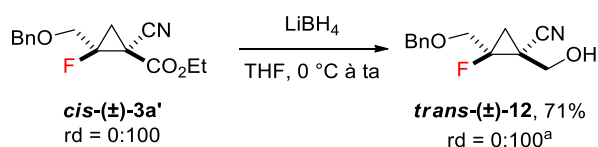


Schéma 49 : Réduction de l'ester éthylique *cis*-(±)-**3a'**.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

ii) Déprotection de la fonction amine

La déprotection de la fonction amine a été effectuée d'une part à partir du phtalimide (±)-**3e** et d'autre part à partir de l'amine protégée sous forme de bis-carbamate (±)-**3s**. Dans les deux cas, les

⁹⁹ Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D. C.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 317–337.

rendements sont modérés et peu reproductibles, potentiellement en raison d'une faible stabilité de l'amine libre **(±)-13** obtenue (**Schéma 50**).

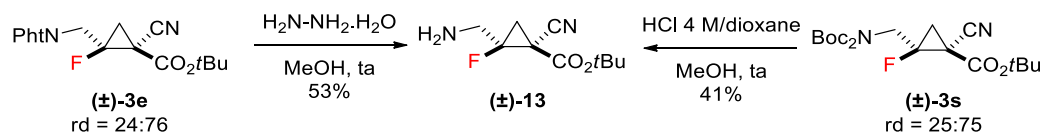


Schéma 50 : Déprotection de la fonction amine.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

Pour remédier à ce problème, la monodéprotection de l'amine protégée sous forme de bis-carbamate **3s** a été effectuée en utilisant du triflate d'ytterbium,¹⁰⁰ avec un bon rendement et une conservation des excès énantiomériques (**Schéma 51**).

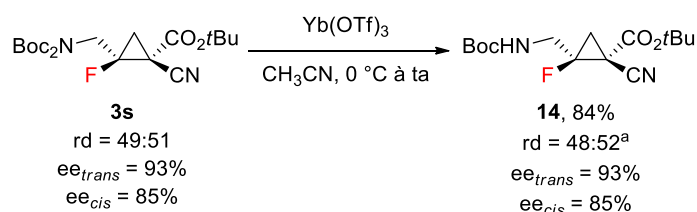


Schéma 51 : Mono-déprotection de l'amine protégée sous forme de bis-carbamate **3s**.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

La fonction nitro a été réduite sur le cyclopropane racémique portant un alcool benzylé, ce qui permet d'obtenir un carbone d'aminoester quaternaire précurseur de l'acide aminé correspondant. En présence de Zn/HCl, l'amine **(±)-15** a été isolée avec un rendement de 60% (**Schéma 52**).¹⁰¹

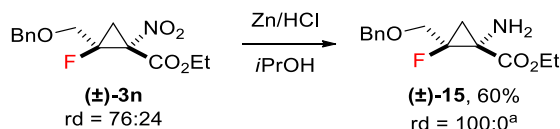


Schéma 52 : Réduction sélective de la fonction nitro **(±)-3n**.

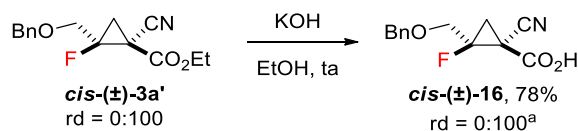
^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

iii) Déprotection de la fonction acide

La saponification sélective de l'ester éthylique a été effectuée en présence d'hydroxyde de potassium sur le cyclopropane racémique portant des fonctions ester et nitrile *cis*-**(±)-3a'** (**Schéma 53**).

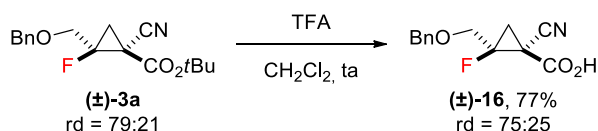
¹⁰⁰ Kotsuki, H.; Ohishi, T.; Araki, T.; Arimura, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4869–4870.

¹⁰¹ Seul le diastéréoisomère majoritaire a été récupéré après purification.


Schéma 53 : Hydrolyse et réduction de l'ester éthylique **cis-(±)-3a'**.

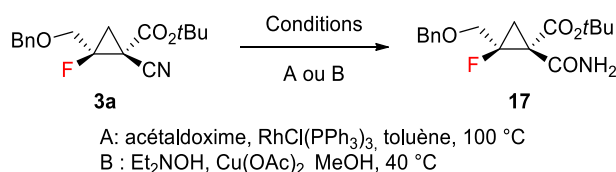
^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

En ce qui concerne l'ester *tert*-butylique **(±)-3a**, son hydrolyse en conditions acides a également été effectuée (**Schéma 54**).


Schéma 54 : Hydrolyse de l'ester *tert*-butylique **(±)-3a**.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

L'hydrolyse de la fonction nitrile en acide carboxylique n'a quant à elle pas pu être effectuée par des méthodes classiques (milieu acide ou basique). En alternative, sa conversion en amide primaire a été étudiée. L'utilisation du catalyseur de Wilkinson en présence d'acétaldoxime¹⁰² conduit à une érosion des excès énantiomériques (**Tableau 6**, entrée 1). En revanche, l'utilisation d'acétate de cuivre (II) en présence de *N,N*-diéthylhydroxylamine¹⁰³ permet d'effectuer la réaction à plus basse température et de conserver les excès énantiomériques (**Tableau 6**, entrée 2).



| Entrée | Conditions | Rendement ^a | rd 3a (<i>trans</i> : <i>cis</i>) | rd 17 ^a (<i>trans</i> : <i>cis</i>) | ee 3a (<i>trans</i> / <i>cis</i>) | ee 17 (<i>trans</i> / <i>cis</i>) |
|--------|------------|------------------------|---|--|---|---|
| 1 | A | 44% | 64:36 | 62:38 | 96%/78% | 89%/69% |
| 2 | B | 91% | 69:31 | 60:40 | 92%/55% | 93%/57% |

Tableau 6 : Hydrolyse du nitrile **3a**.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. ^aLes diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur silice.

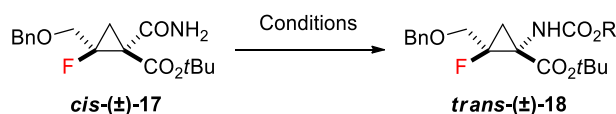
iv) Réarrangement de l'acide en amine

Afin d'obtenir des mimes d'acide aminé énantiométriques, nous avons envisagé d'effectuer un réarrangement pour convertir la fonction acide en amine. Différentes conditions ont été testées pour

¹⁰² Kang, D.; Lee, J.; Lee, H.-Y. *Org. Synth.* **2012**, *89*, 66–72.

¹⁰³ Marcé, P.; Lynch, J.; Blacker, A. J.; Williams, J. M. *J. Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1436–1438.

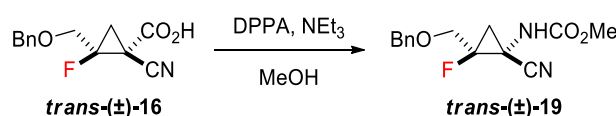
effectuer le réarrangement de Hofmann à partir de l'amide primaire **cis-(±)-17** obtenu précédemment. Cependant, ni l'acétate de plomb, ni les différentes sources de brome électrophile utilisées n'ont permis d'effectuer le réarrangement (**Tableau 7**).



| Entrée | Conditions | Observations |
|--------|---|----------------------|
| 1 | Pb(OAc) ₄ , <i>t</i> BuOH, 80 °C | Pas de réarrangement |
| 2 | NBS, DBU, <i>t</i> BuOH ou MeOH, 40 °C | Pas de réarrangement |
| 3 | Br ₂ , NaOMe, MeOH, 50 °C | Pas de réarrangement |
| 4 | 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoiné, DBU, <i>t</i> BuOH, 40 °C | Pas de réarrangement |
| 5 | <i>N</i> -bromophthalimide, DBU, <i>t</i> BuOH, 40 °C | Pas de réarrangement |

Tableau 7 : Tentatives de réarrangement de Hofmann du composé **cis-(±)-17**.

Nous avons également envisagé d'effectuer un réarrangement de Curtius¹⁰⁴ sur le composé **trans-(±)-16**. En présence d'azoture de diphénylphosphoryle (DPPA) et de triéthylamine dans le méthanol, aucun réarrangement n'est observé à 80 °C (**Tableau 8**, entrée 1), tandis qu'une augmentation de la température à 100 °C conduit à une décarboxylation (**Tableau 8**, entrée 2 – le même produit est observé en l'absence d'azoture de diphénylphosphoryle).



| Entrée | Température | Observations |
|--------|-------------|----------------------|
| 1 | 80 °C | Pas de réarrangement |
| 2 | 100 °C | Décarboxylation |

Tableau 8 : Tentatives de réarrangement de Curtius du composé **trans-(±)-16**.

Cette réaction parasite de décarboxylation peut être expliquée par le caractère très électro attracteur du groupement nitrile en position α. L'utilisation d'un groupement amide, moins électro attracteur, pourrait donc permettre de résoudre ce problème et de favoriser le réarrangement de Curtius. Cependant, les mêmes conditions appliquées sur le composé **trans-20** ne permettent pas d'obtenir le produit souhaité mais conduisent simplement à l'estérification de l'acide avec un rendement de 28% (**Schéma 55**).

¹⁰⁴ Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203–6205.

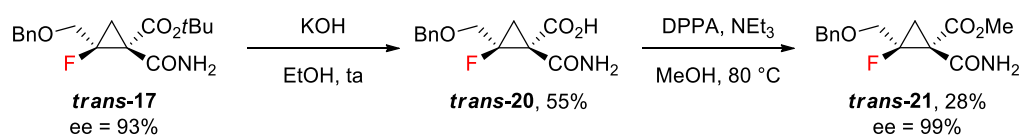


Schéma 55 : Réarrangement de Curtius du composé **trans-20**.

v) Réactions de couplages pallado-catalysés

Pour finir, le cyclopropane iodé **138** a été soumis à deux types de couplages pallado-catalysés : d'une part un couplage de Sonogashira^{95c} et d'autre part un couplage de Suzuki.^{95a} Ces conditions n'ont cependant pas permis d'isoler les produits souhaités, et une étude approfondie serait nécessaire pour permettre de mettre au point ces réactions (**Schéma 56**). En effet, ces deux couplages n'ont pas été effectués sur des cyclopropanes portant un centre iodé quaternaire dans les publications originales.

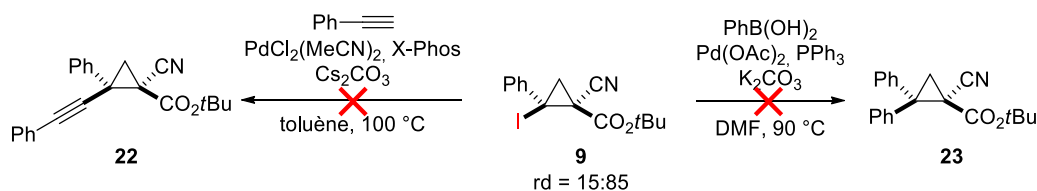


Schéma 56 : Tentatives de couplages pallado-catalysés sur le composé **9**.

En résumé, les réactions de post-fonctionnalisation effectuées ont permis de modifier et valoriser différents groupements fonctionnels, qui peuvent éventuellement servir à la synthèse de composés plus complexes contenant un cyclopropane fluoré.

2) Série intramoléculaire

Afin d'améliorer les diastéréosélectivités obtenues lors de la cyclopropanation énantiosélective d'oléfines fluorées, nous avons envisagé le développement d'une version intramoléculaire de cette réaction. Celle-ci devrait par ailleurs permettre d'accéder à des motifs bicycliques fluorés intéressants, ainsi qu'à des cyclopropanes énantioenrichis substitués sur les trois sommets.

Comme présenté dans l'introduction, la première méthode de cyclopropanation intramoléculaire énantiosélective catalysée au rhodium a été décrite par Doyle en 1991 pour la formation de γ -lactones.⁶¹ Cette méthodologie a ensuite été étendue à la synthèse de δ -lactones,¹⁰⁵ de δ -lactames¹⁰⁶ et de γ -lactames (**Schéma 57**).¹⁰⁷

¹⁰⁵ Martin, S. F.; Oalman, C. J.; Liras, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6727–6730.

¹⁰⁶ Doyle, M. P.; Eismont, M. Y.; Protopopova, M. N.; Kwan, M. M. Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4519–4528.

¹⁰⁷ Doyle, M. P.; Kalinin, A. V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2179–2184.

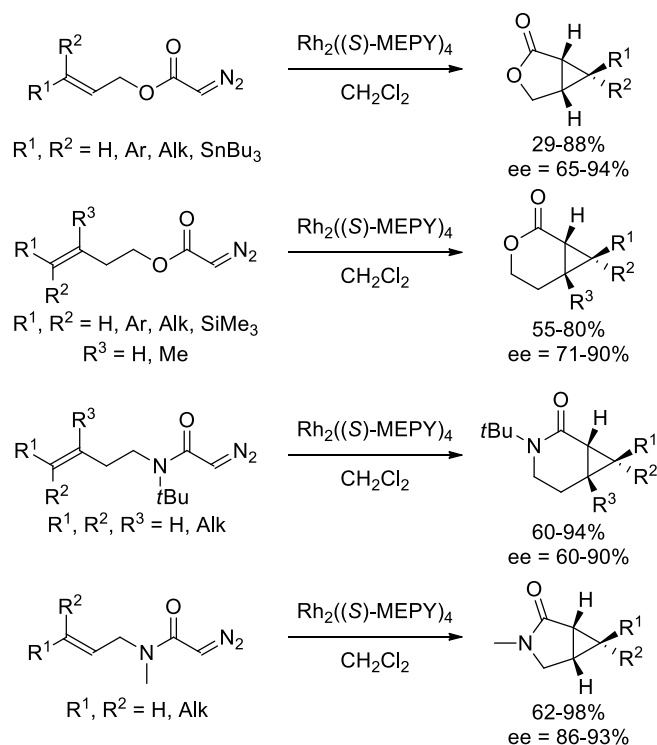


Schéma 57 : Cyclopropanation intramoléculaire de diazoacétates et diazoacétamides.

La cyclopropanation intramoléculaire de diazoétones a également été étudiée par Pérez-Prieto et Lahuerta pour conduire à la formation de bicycles carbonés énanti enrichis (**Schéma 58**).¹⁰⁸

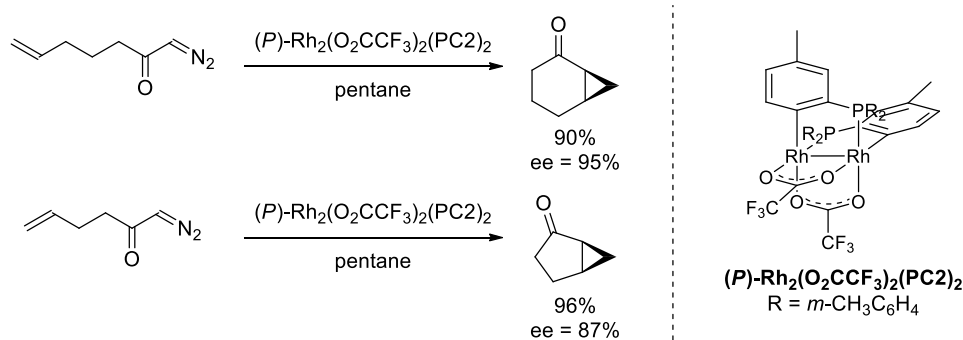


Schéma 58 : Utilisation de dimères de rhodium hétéroleptiques substitués par des ligands arylphosphine.

D'autres composés diazos ont également été utilisés, tels que les alkyldiazoacétates,¹⁰⁹ vinyldiazoacétates,¹¹⁰ phényldiazoacétates¹¹¹ et cyanodiazoacétates⁸⁹ (**Schéma 59**).

¹⁰⁸ Barberis, M.; Pérez-Prieto, J.; Stiriba, S.-E.; Lahuerta, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3317–3319.

¹⁰⁹ Doyle, M. P.; Zhou, Q.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2157–2160.

¹¹⁰ Davies, H. M. L.; Doan, B. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8501–8508.

¹¹¹ Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145–1147.

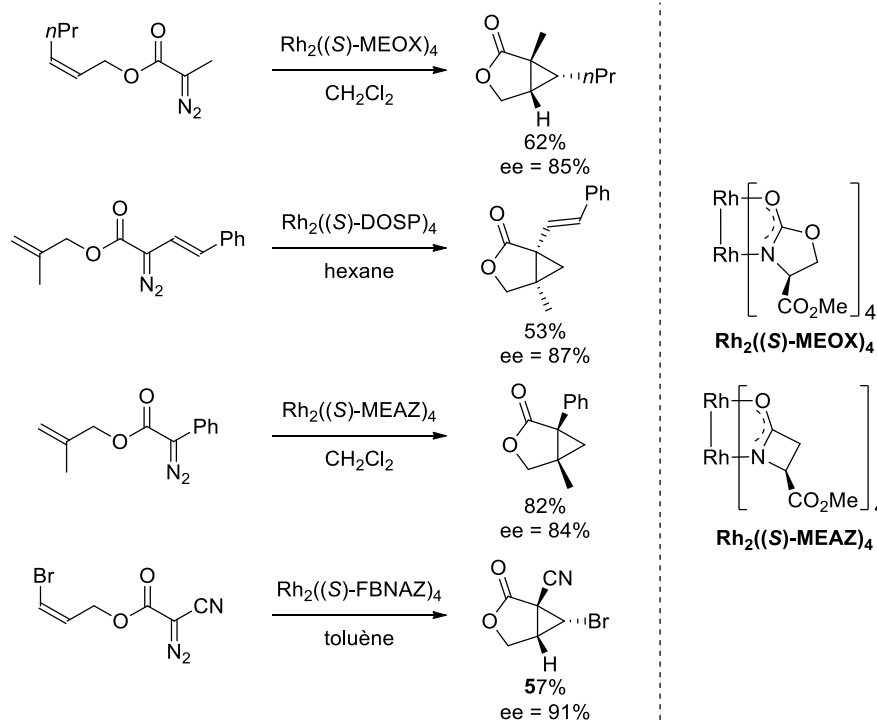


Schéma 59 : Différents composés diazos utilisés en cyclopropanation intramoléculaire énantiosélective catalysée au rhodium.

Nous nous sommes basés sur ce dernier exemple pour développer une version intramoléculaire de la cyclopropanation d'oléfines fluorées. En effet, les cyanodiazooacétates permettent d'obtenir de bonnes énantiosélectivités pour la cyclopropanation d'oléfines fluorées catalysée au rhodium, comme démontré dans la partie précédente. Nous avons donc envisagé la synthèse de quatre cyanodiazooacétates d'allyle différents, présentant chacun une substitution différente au niveau de l'oléfine (**Figure 27**).

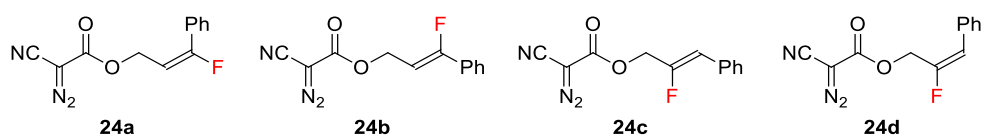


Figure 27 : Différents composés diazos synthétisés pour la cyclopropanation intramoléculaire d'oléfines fluorées.

a. Synthèse des substrats

Les composés **24a** et **24b** ont été synthétisés à partir du même intermédiaire. Après monoprotection de l'éthylène glycol par un groupement *para*-méthoxybenzyle, la seconde fonction alcool est oxydée à l'aide d'IBX pour fournir l'aldéhyde **26**. Une réaction de type Wittig en présence de

tribromofluorométhane, de triphénylphosphine et de diéthylzinc¹¹² permet alors de former la *gem*-bromofluorooléfine **27** avec un rendement de 54% et un mélange d'isomères (*E*) et (*Z*) avec un ratio de 57:43. Un couplage de Suzuki est ensuite employé pour introduire le groupement phényle, puis le groupement *para*-méthoxybenzyle est clivé au moyen de DDQ afin de fournir l'alcool **29a**. Cependant, une suroxydation de l'alcool en aldéhyde **30** est observée pour l'isomère (*Z*). Ce dernier est donc réduit à l'aide de borohydrure de lithium pour obtenir l'alcool **29b** souhaité (Schéma 60).

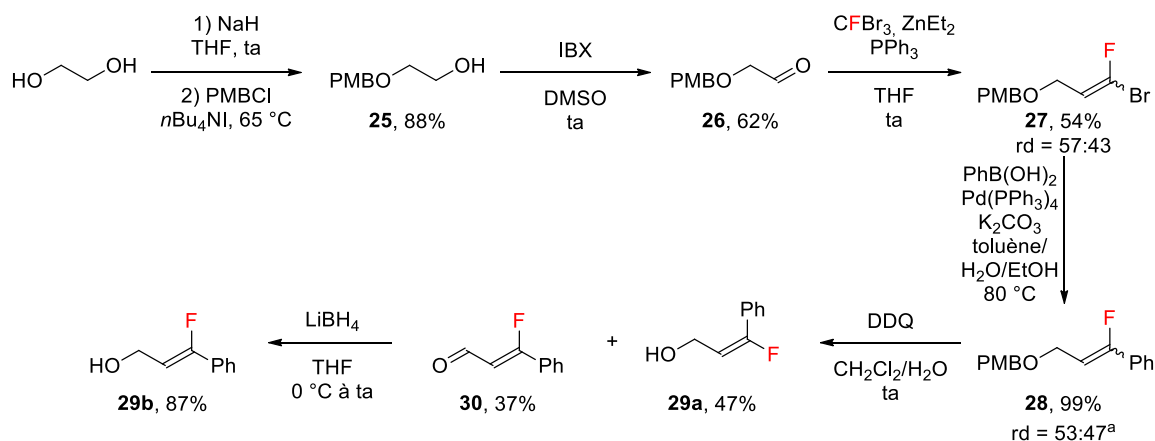


Schéma 60 : Synthèse des alcools **29a** et **29b**.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

En ce qui concerne les composés **24c** et **24d**, une réaction de type Wittig en présence de dibromofluoroacétate d'éthyle et de diéthylzinc¹¹³ permet d'accéder sélectivement à l'isomère (*Z*), qui est ensuite réduit comme précédemment pour fournir l'alcool **29c**. L'isomère (*E*), quant à lui, est obtenu après réaction de type Horner en présence de 2-fluoro-2-phosphonoacétate¹¹⁴ puis réduction (Schéma 61).

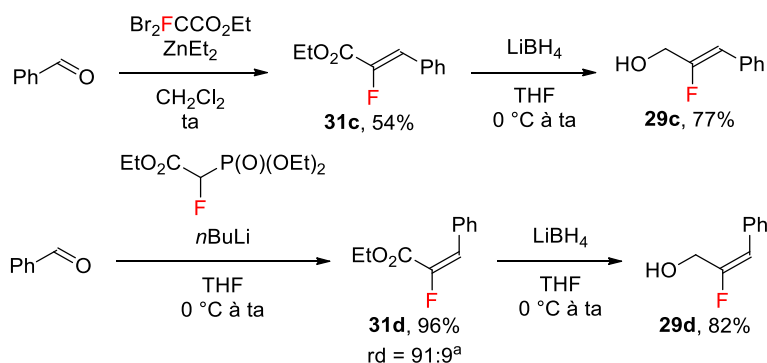


Schéma 61 : Synthèse des alcools **29c** et **29d**.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

¹¹² Lei, X.; Dutheuil, G.; Pannecoucke, X.; Quirion, J.-C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2101–2104.

¹¹³ Lemonnier, G.; Zoute, L.; Dupas, G.; Quirion, J.-C.; Jubault, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4124–4131.

¹¹⁴ Sano, S.; Kuroda, Y.; Saito, K.; Ose, Y.; Nagao, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11881–11890.

Les quatre alcools **29a**, **29b**, **29c** et **29d** obtenus ont alors été couplés avec l'acide cyanoacétique en présence de DCC, puis le transfert de diazo a été effectué au moyen d'azoture de trifluorométhanesulfonyle et de pyridine pour fournir les quatre composés diazos **24a**, **24b**, **24c** et **24d** souhaités (**Schéma 62**).

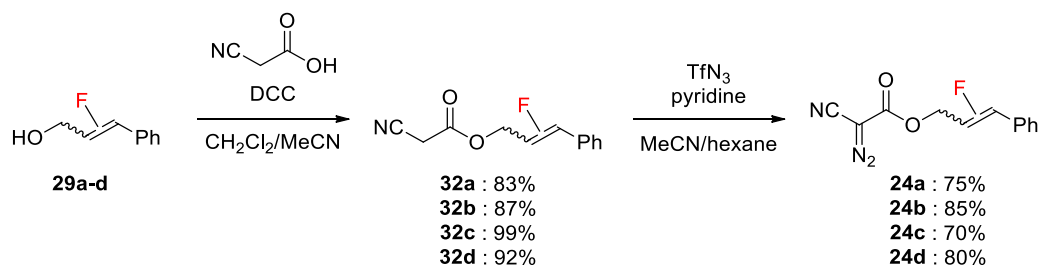
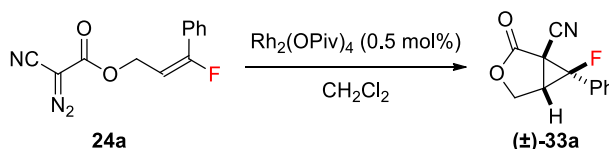


Schéma 62 : Synthèse des composés diazos **24a**, **24b**, **24c** et **24d**.

b. Série racémique

Une optimisation rapide a été effectuée pour isoler les cyclopropanes racémiques souhaités et pouvoir mesurer les excès énantiomériques lors du développement de la version énantiosélective. Le composé **24a** est ainsi additionné sur une solution de $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ dans le dichlorométhane à 0 °C pour fournir le cyclopropane (\pm)-**33a** attendu sous forme d'un seul diastéréoisomère (**Tableau 10**, entrée 1). La dilution du milieu réactionnel permet d'augmenter le rendement RMN ^{19}F de 40% à 55% (**Tableau 10**, entrée 2), puis un chauffage à 40 °C permet d'isoler le cyclopropane racémique (\pm)-**33a** souhaité avec un rendement de 57% (**Tableau 9**, entrée 3).



| Entrée | Température | Concentration | Rendement RMN $^{19}\text{F}^a$ |
|--------|-------------|---------------|---------------------------------|
| 1 | 0 °C | 0,25 M | 40% |
| 2 | 0 °C | 0,08 M | 55% |
| 3 | 40 °C | 0,08 M | 57% ^b |

Tableau 9 : Optimisation de la cyclopropanation racémique intramoléculaire du composé **24a**.

^aAjout de PhCF_3 comme étalon. ^bRendement isolé.

Ces conditions ont ensuite été appliquées aux composés **24b** et **24d** pour fournir les cyclopropanes correspondants avec des rendements de 65% et 60% respectivement. En ce qui concerne la cyclopropanation intramoléculaire du composé **24c**, un rendement plus faible est obtenu en raison de la faible stabilité du cyclopropane (\pm)-**33c** correspondant (**Schéma 63**).

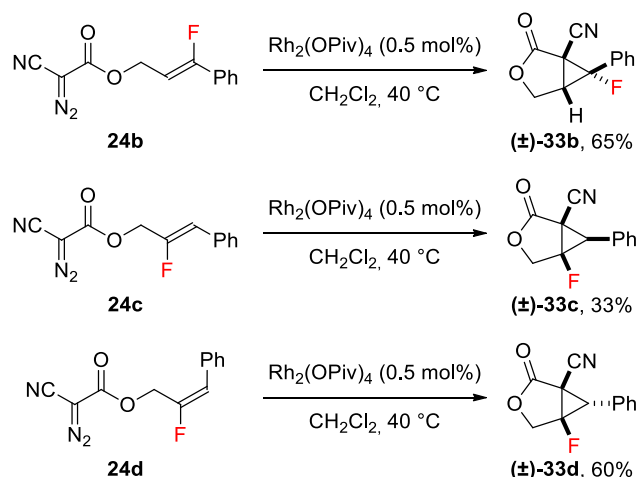


Schéma 63 : Cyclopropanation racémique intramoléculaire de composés **24b**, **24c** et **24d**.

Une tentative d'ouverture de la lactone par transestérification a été effectuée sur le composé bicyclique **(±)-33a** obtenu afin de mettre en valeur les différentes fonctionnalités présentes sur le cyclopropane **(±)-34**. Cependant, à reflux de l'éthanol, une ouverture du cycle cyclopropanique par addition nucléophile d'une molécule d'éthanol est observée. Deux produits sont a priori envisageables : la δ -lactone **(±)-35** qui est issue d'une décompression stérique, ou la γ -lactone **(±)-36** qui semble favorisée d'un point de vue électronique (le fluor étant capable de stabiliser une charge δ^+ en α). Les études RMN effectuées semblent être en faveur de cette dernière, qui est isolée avec un rendement de 43% (**Schéma 64**).

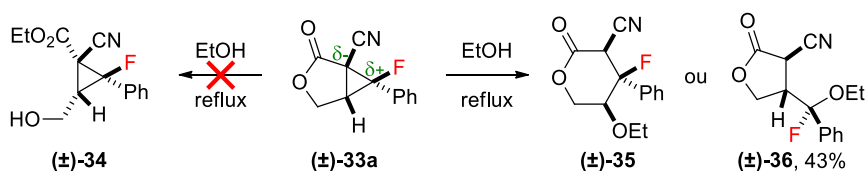
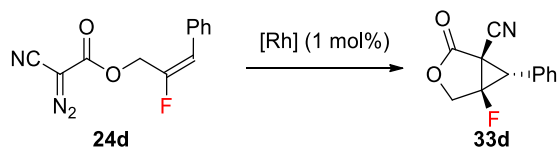


Schéma 64 : Ouverture nucléophile du cycle cyclopropanique **(±)-33a**.

c. Série énantiosélective

Nous nous sommes ensuite intéressés au développement de la version énantiosélective de la réaction de cyclopropanation intramoléculaire d'oléfines fluorées. L'utilisation de $\text{Rh}_2((S)\text{-TCPTTL})_4$ dans le dichlorométhane à 40 °C permet de former le cyclopropane **33d** avec un rendement isolé de 36% et un excès énantiomérique de 25% (**Tableau 10**, entrée 1). L'utilisation du $\text{Rh}_2((S)\text{-IBAZ})_4$ permet quant à lui d'obtenir un excès énantiomérique encourageant de 63% (**Tableau 10**, entrée 2). Cependant, la diminution de la température à 30 °C entraîne une chute de la réactivité (**Tableau 10**, entrée 3). Les

différents solvants testés n'ont pas permis d'améliorer le rendement ou les excès énantiomériques (**Tableau 10**, entrées 4 à 7). L'ajout d'additifs tels que la *N,N*-diméthylaminopyridine ou la trifluorométhylsulfonamide a également été étudié, car ceux-ci se trouvent augmenter les dia- et énantiosélectivités dans certains cas de cyclopropanation énantiosélective catalysée au rhodium.¹¹⁵ Néanmoins, la trifluorométhylsulfonamide entraîne une diminution de l'excès énantiomérique (**Tableau 10**, entrée 8) tandis que la *N,N*-diméthylaminopyridine conduit à une forte diminution du rendement (**Tableau 10**, entrée 9).



| Entrée | Catalyseur | Solvant | Température | Additif | Rendement RMN ¹⁹ F ^a | ee |
|----------|---|-------------------------------------|--------------|-----------------------------|--|------------|
| 1 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 40 °C | - | 42% | 25% |
| 2 | Rh₂((S)-IBAZ)₄ | CH₂Cl₂ | 40 °C | - | 52% (48%)^b | 63% |
| 3 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 30 °C | - | 2% | - |
| 4 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | toluène | 40 °C | - | 14% | 45% |
| 5 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | Et ₂ O | 40 °C | - | 31% | 50% |
| 6 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | AcOEt | 40 °C | - | 3% | - |
| 7 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | C ₆ F ₆ | 40 °C | - | 3% | - |
| 8 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 40 °C | TfNH ₂ (10 mol%) | 31% | 48% |
| 9 | Rh ₂ ((S)-IBAZ) ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 40 °C | DMAP (10 mol%) | 2% | - |

Tableau 10 : Optimisation de la cyclopropanation énantiosélective intramoléculaire du composé **24d**.
^aAjout de PhCF₃ comme étalon. ^bRendement isolé.

Ces conditions optimales ont été employées pour effectuer la cyclopropanation énantiosélective intramoléculaire du composé **24a**, mais celui-ci présente une réactivité moindre et le cyclopropane **33a** souhaité n'est isolé qu'avec un rendement de 14%. Les excès énantiomériques n'ont pas été mesurés sur ce composé (**Schéma 65**).

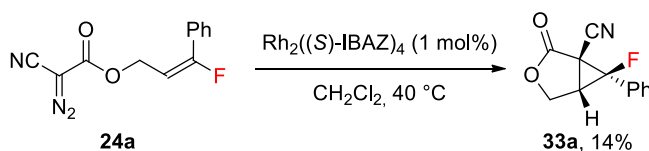


Schéma 65 : Cyclopropanation énantiosélective intramoléculaire du composé **24a**.

En résumé, la cyclopropanation intramoléculaire de cyanodiazocétates d'allyles fluorés a été étudiée et permet l'accès à des cyclopropanes substitués sur les trois sommets. Comme attendu, la réaction est diastéréospécifique mais les excès énantiomériques restent modérés lors de l'utilisation de

¹¹⁵ Marcoux, D.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 910–912.

catalyseurs de rhodium chiraux. Les composés bicycliques ainsi obtenus présentent une forte tension et une stabilité limitée, qui pourraient présenter un intérêt pour leur utilisation dans des réactions d'ouverture ou d'extension de cycle.

3) Série diastéréosélective

Une autre possibilité pour obtenir des cyclopropanes énanti enrichis *via* une catalyse au rhodium consiste à utiliser des substrats portant déjà des centres asymétriques, afin d'effectuer une réaction diastéréosélective en utilisant un catalyseur de rhodium substitué par des ligands non chiraux.

Dans cette optique, plusieurs stratégies ont été développées. La première consiste à utiliser une oléfine portant un ou plusieurs centres asymétriques. Il est également envisageable d'introduire une copule chirale sur le diazo. Une dernière possibilité combinant les deux précédentes est d'effectuer une cyclopropanation intramoléculaire de substrats portant des centres stéréogènes.

Chiralité portée par l'oléfine

En ce qui concerne la première stratégie (pour laquelle la chiralité se situe sur l'oléfine), la réaction de cyclopropanation d'alcènes (*Z*) cycliques par le diazoacétate d'éthyle a été effectuée avec une bonne sélectivité faciale au niveau de l'alcène, mais un faible contrôle du centre stéréogène formé au pied de l'ester puisqu'un mélange 50:50 de diastéréoisomères a été obtenu (**Schéma 66**).¹¹⁶

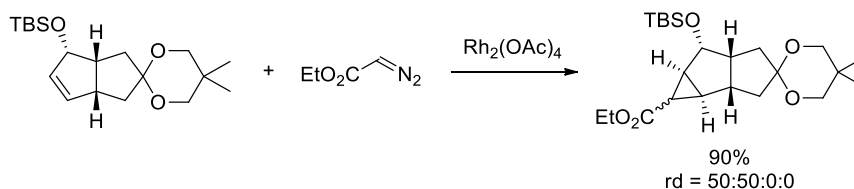


Schéma 66 : Cyclopropanation diastéréosélective d'alcènes cycliques.

La cyclopropanation de glycols a également été explorée, et offre cette fois-ci un excellent contrôle diastéréoisomérique de 97:3 (**Schéma 67**).¹¹⁷

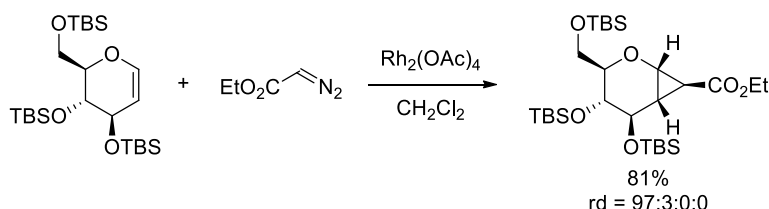


Schéma 67 : Cyclopropanation diastéréosélective de glycols.

¹¹⁶ Piers, E.; Moss, N. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2735–2738.

¹¹⁷ Hoberg, J. O.; Claffey, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2533–2536.

Plus récemment, la cyclopropanation d'un diène portant une copule d'Ellman par un vinyldiazoacétate a permis, après réarrangement de type homo-Cope, de former sélectivement un seul diastéréoisomère du composé spiro-tricyclique correspondant (**Schéma 68**).¹¹⁸

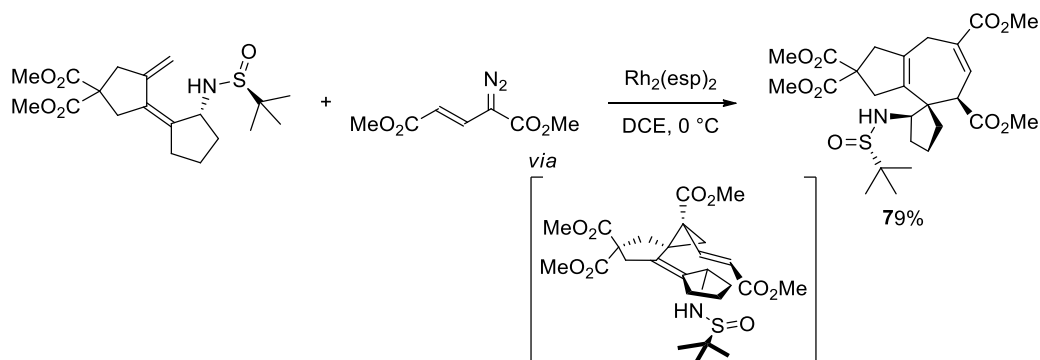


Schéma 68 : Cyclopropanation diastéréosélective de diènes chiraux.

Chiralité portée par le composé diazo

Une seconde stratégie consiste à utiliser un composé diazo présentant un auxiliaire chiral sur sa structure. Des oxazolidinones de type **X1** ont tout d'abord été utilisées par Doyle pour effectuer la cyclopropanation du styrène avec un rapport *trans:cis* de 64:36 et une faible diastéréosélectivité de 14% pour le diastéréoisomère *trans*.¹¹⁹ Le rapport *trans:cis* et la diastéréosélectivité peuvent tous deux être légèrement améliorés grâce aux copules **X2** et **X3**,¹²⁰ mais c'est l'utilisation du camphorsultame **X4** qui permet d'augmenter significativement la diastéréosélectivité, notamment sur le 3,3-diméthylbutène (**Schéma 69**).¹²¹

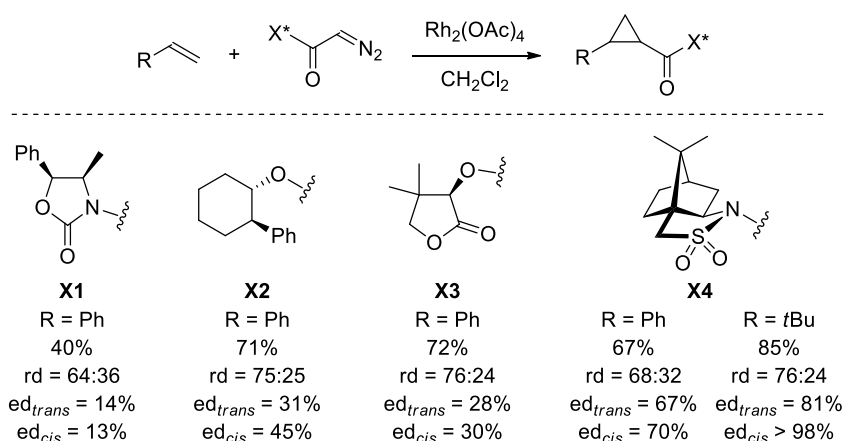


Schéma 69 : Cyclopropanation diastéréosélective avec copule chirale sur le dérivé diazo.

¹¹⁸ Hato, Y.; Oonishi, Y.; Yamamoto, Y.; Nakajima, K.; Sato, Y. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 7847–7854.

¹¹⁹ Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Terpstra, J. W.; Rodenhouse, R. A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1663–1666.

¹²⁰ Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Brandes, B. D.; Davies, H. M. L.; Huby, N. J. S.; Whitesell, J. K. *Synlett* **1993**, 151–153.

¹²¹ Haddad, N.; Galili, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3367–3370.

Cyclopropanation intramoléculaire de substrats possédant des centres asymétriques

Une dernière possibilité consiste à effectuer la cyclopropanation intramoléculaire d'un substrat possédant un ou plusieurs centres asymétriques. Par exemple, la synthèse de la (+)-dihydromayurone a été effectuée par cyclisation intramoléculaire d'une diazocétone, ce qui permet d'isoler un seul diastéréoisomère avec un rendement de 86% (**Schéma 70**).¹²²

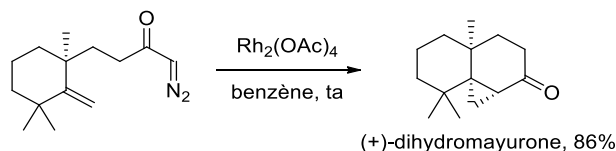


Schéma 70 : Cyclisation diastéréosélective intramoléculaire à l'aide de diazocétones.

De manière similaire, des alkyldiazocétones réagissent avec des diènes pour former des vinylcyclopropanes. Néanmoins, le système étant moins rigide que dans le cas précédent, la réaction mène à un mélange de diastéréoisomères avec un rapport de 72:28 (**Schéma 71**).¹²³

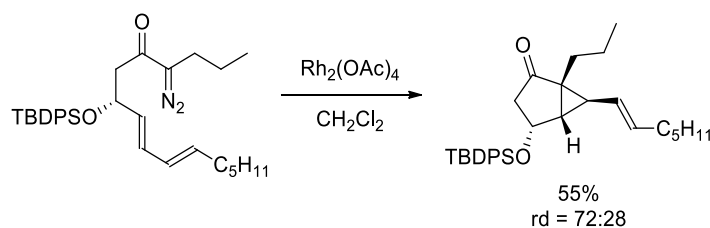


Schéma 71 : Cyclisation diastéréosélective intramoléculaire à l'aide d'alkyldiazocétones.

Des α -céto- α -diazooesters ont également été employés dans ce type de réaction, conduisant au système bicyclique correspondant avec un rendement de 90% et un mélange de diastéréoisomères avec un rapport de 75:25 (**Schéma 72**).¹²⁴

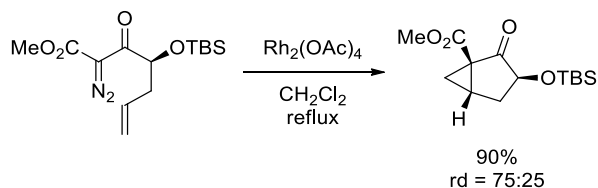


Schéma 72 : Cyclisation diastéréosélective intramoléculaire à l'aide d' α -céto- α -diazooesters.

Cette stratégie a été utilisée pour la synthèse de différents carbasucres. De manière intéressante, la diastéréosélectivité obtenue avec le catalyseur au rhodium est inverse à celle obtenue par catalyse au

¹²² Lee, E.; Shin, I. J.; Kim, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 260–264.

¹²³ Taber, D. F.; Hoerrner, R. S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 441–447.

¹²⁴ Dauben, W. G.; Hendricks, R. T.; Pandey, B.; Wu, S. C.; Zhang, X.; Luzzio, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2385–2388.

cuivre (CuI), permettant ainsi un accès aux deux diastéréoisomères du composé correspondant (**Schéma 73**).¹²⁵

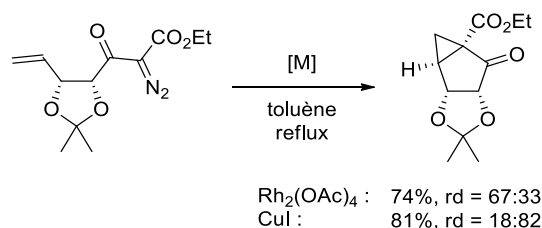


Schéma 73 : Comparaison du rhodium et du cuivre pour la cyclopropanation diastéréosélective intramoléculaire.

a. Contexte

Notre intérêt pour le développement d'une version diastéréosélective de la réaction de cyclopropanation d'oléfines fluorées par des composés diazos entre dans le cadre de la synthèse d'un mime du dipeptide Gly-Gly contenant un cyclopropane fluoré (**Figure 28**).

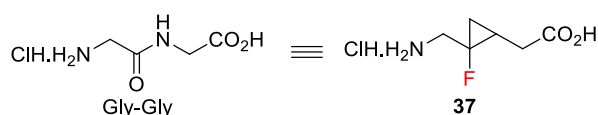


Figure 28 : Mime de dipeptide Gly-Gly contenant un cyclopropane fluoré.

En effet, la synthèse de ce composé a été mise au point dans l'équipe durant la thèse du Dr Gaëlle Milanole.¹²⁶ Elle débute par la cyclopropanation racémique de l'acrylate de benzyle **38** par réaction de MIRC en présence de dibromofluoroacétate d'éthyle, de zinc et de chlorure de lithium, qui donne accès à un mélange de diastéréoisomères du composé **39**. Après saponification et réduction, ces diastéréoisomères sont séparés et la synthèse est poursuivie sur l'isomère *cis* **41a**. La stratégie consiste alors à séparer les deux énantiomères de ce composé en introduisant une copule chirale pour former deux diastéréoisomères. Après oxydation à l'IBX et condensation avec la copule d'Ellman, puis réductions successives du sulfonamide et de l'ester benzylique, les diastéréoisomères **45a** et **45b** peuvent effectivement être séparés. Une réaction de Mitsunobu permet ensuite d'introduire une fonction nitrile, qui est hydrolysée pour former l'acide correspondant. Enfin, la copule d'Ellman est clivée pour conduire au composé **37** souhaité (**Schéma 74**).

¹²⁵ Gallos, J. K.; Massen, Z. S.; Koftis, T. V.; Dellios, C. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7489–7491.

¹²⁶ Milanole, G. *Thèse de Doctorat de l'INSA de Rouen*, **2013**.

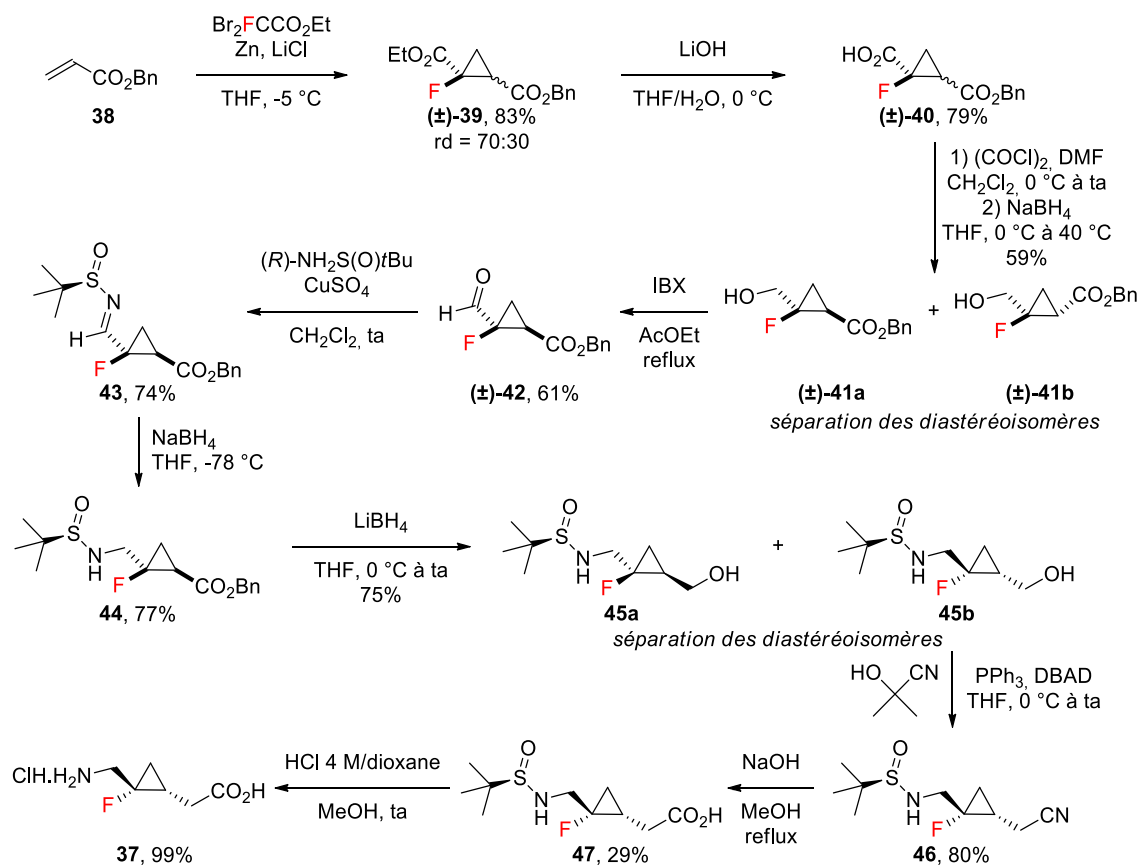


Schéma 74 : Synthèse d'un mime de Gly-Gly contenant un cyclopropane fluoré.

La mise au point d'une réaction de cyclopropanation diastéréosélective de l'oléfine fluorée **2k** portant une copule d'Ellman par le diazoacétate de benzyle **1e'** permettrait donc, en plus d'étudier la diastéréosélectivité, de raccourcir considérablement la synthèse du mime de Gly-Gly précédemment développée (**Schéma 75**).

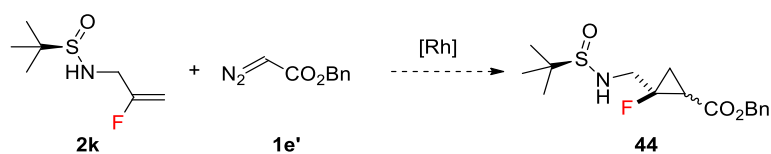


Schéma 75 : Cyclopropanation diastéréosélective de l'oléfine fluorée **2k**.

b. Synthèse de l'oléfine

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse de l'oléfine **2k** par réduction du 2-fluoroacrylate de méthyle **2l** en alcool, puis réoxydation à l'aide de dioxyde de manganèse pour

former l'aldéhyde **2m** correspondant.¹²⁷ La condensation avec la copule d'Ellman suivie d'une réduction devrait ensuite permettre d'accéder à l'oléfine **2k** souhaitée (**Schéma 76**).

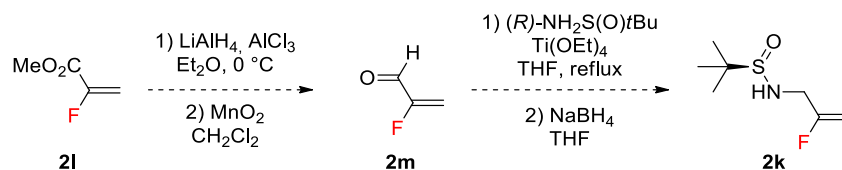
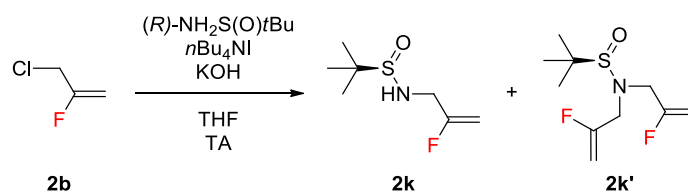


Schéma 76 : Synthèse de l'oléfine **2k** à partir du 2-fluoroacrylate de méthyle **2l**.

Cependant, la grande volatilité des intermédiaires (alcool et aldéhyde) complique la séquence réactionnelle. Nous nous sommes donc dirigés vers une voie de synthèse alternative plus courte, qui consiste à effectuer la substitution de la copule d'Ellman sur le 3-chloro-2-fluoropropène en présence d'hydroxyde de potassium comme base. Avec 1,2 équivalents de copule d'Ellman à température ambiante, une faible conversion est observée tandis que deux produits sont formés : le produit **2k** souhaité en mélange avec un produit de disubstitution **2k'** (**Tableau 11**, entrée 1). Une augmentation de la température conduit à une meilleure conversion mais augmente la proportion de produit disubstitué (**Tableau 11**, entrée 2). L'ajout d'iodure de tétrabutylammonium permet d'obtenir une bonne conversion à température ambiante (**Tableau 11**, entrée 3), tandis que l'augmentation de la quantité de copule d'Ellman permet de rendre le produit souhaité majoritaire (**Tableau 11**, entrées 4 et 5).



| Entrée | <i>n</i> Bu ₄ NI | <i>t</i> Bu-sulfonamide | Température – temps d'addition | RMN ¹⁹ F | | |
|--------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------------|---------------------|------------------------------|----------------|
| | | | | Départ | Monosubstitution | Disubstitution |
| 1 | - | 1,2 equiv | ta – 8 h | 74% | 15% | 11% |
| 2 | - | 1,2 equiv | 40 °C – 4 h | 42% | 25% | 35% |
| 3 | 1,2 equiv | 1,2 equiv | ta – 20 h | 9% | 16% | 75% |
| 4 | 1,2 equiv | 3 equiv | ta – 20 h | 0% | 42% | 58% |
| 5 | 1,2 equiv | 5 equiv | ta – 20 h | 0% | 53% (53%)^a | 47% |

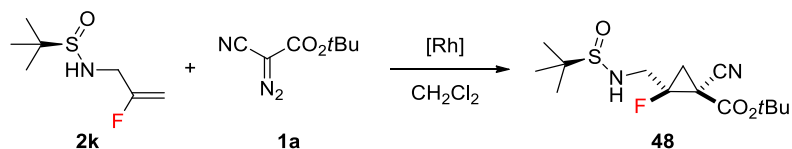
Tableau 11 : Optimisation de la synthèse de l'oléfine **2k**.

^aRendement isolé.

¹²⁷ Hatano, M.; Mizuno, T.; Izumiseki, A.; Usami, R.; Asai, T.; Akakura, M.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12189–12192.

c. Cyclopropanation diastéréosélective

Nous avons débuté l'étude de la réaction de cyclopropanation diastéréosélective de l'oléfine **2k** par le cyanodiazocétate de *tert*-butyle **1a**, car celui-ci possède une meilleure réactivité que le diazoacétate de benzyle **1e'**.



| Entrée | Catalyseur | Taux catalytique | Température | Observations |
|----------------|-------------------------------------|------------------|-------------|----------------------|
| 1 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | 0,5 mol% | 0 °C | Pas de réaction |
| 2 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | 0,5 mol% | 40 °C | Départ + dégradation |
| 3 ^a | Rh ₂ (OPiv) ₄ | 0,5 mol% | 80 °C | Départ + dégradation |
| 4 | Rh ₂ (OPiv) ₄ | 5 mol% | 0 °C | Départ + dégradation |
| 5 | Rh ₂ (esp) ₂ | 0,5 mol% | 0 °C | Départ majoritaire |
| 6 | Rh ₂ (esp) ₂ | 0,5 mol% | 40 °C | Départ + dégradation |

Tableau 12 : Optimisation de la réaction de cyclopropanation diastéréosélective.

^aRéaction effectuée dans le dichloroéthane.

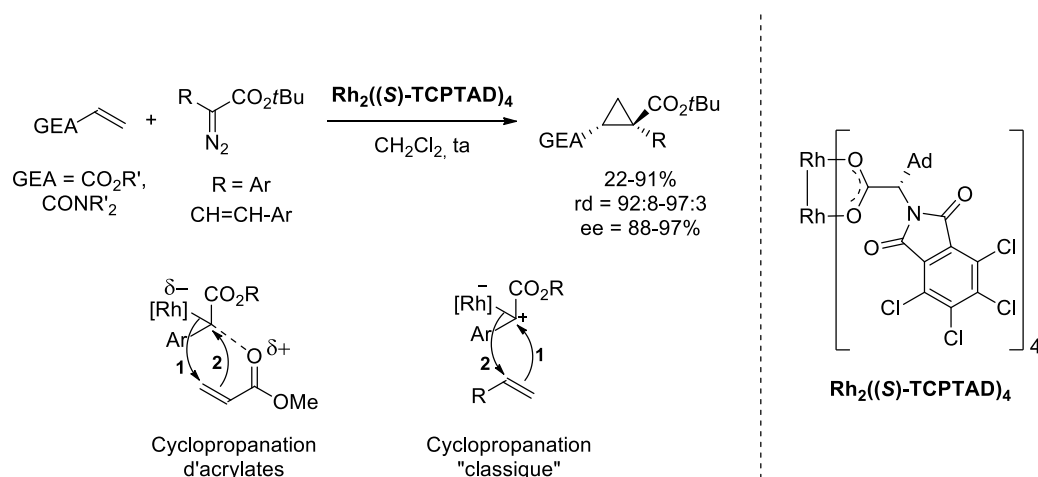
En présence de 0,5 mol% de Rh₂(OPiv)₄ à 0 °C, aucune conversion de l'oléfine **2k** n'est observée (**Tableau 12**, entrée 1). L'augmentation de la température à 40 °C puis à 80 °C ne permet pas une conversion totale mais la formation de nombreux produits secondaires est observée, probablement en raison de réactions d'insertion N-H ou C-H (**Tableau 12**, entrées 2 et 3). Le fait d'augmenter le taux catalytique à 5 mol% en effectuant la réaction à 0 °C conduit au même type d'observations (**Tableau 12**, entrée 4). L'utilisation de Rh₂(esp)₂ permet d'augmenter légèrement la réactivité sans toutefois éviter les réactions secondaires (**Tableau 12**, entrées 5 et 6).

En résumé, la réaction de cyclopropanation diastéréosélective de l'oléfine **2k** présente quelques difficultés en raison de réactions parasites. Une possibilité pour résoudre ce problème serait de remplacer la copule d'Ellman par un autre auxiliaire chiral.

4) Composés diazos donneur-accepteurs

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réaction de cyclopropanation énantiosélective d'oléfines fluorées par des composés diazo donneur-accepteurs. Plus particulièrement, nous avons souhaité examiner la cyclopropanation d'acrylates fluorés. En effet, ces substrats constituent un défi car ils sont extrêmement électroappauvris, ce qui ne semble être à priori pas ou peu compatible avec l'électrophilie des carbènes de rhodium.

Davies a décrit en 2013 la cyclopropanation énantiosélective d'acrylates et d'acrylamides catalysée au rhodium. Le mécanisme de cette transformation a été révisé par rapport à celui de la cyclopropanation « classique » d'alcènes électroenrichis. Bien qu'il s'agisse toujours d'un mécanisme concerté asynchrone, la cyclopropanation serait initiée cette fois-ci par l'attaque de la liaison σ Rh-C du carbène sur l'acrylate.¹²⁸ La réaction donne accès aux cyclopropanes attendus avec de bons rendements, d'excellentes diastéréosélectivités et des excès énantiomériques tout à fait satisfaisants (**Schéma 77**).

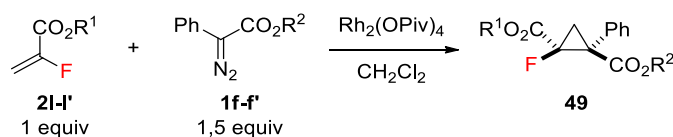


a. Série racémique

Nous avons tout d'abord étudié la version racémique de la réaction entre le 2-fluoroacrylate de méthyle **2l** et le phényldiazoacétate de méthyle **1f'**. En présence de 0,5 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ dans le dichlorométhane à 0 °C, le cyclopropane correspondant est obtenu avec un rendement et une diastéréosélectivité faibles (**Tableau 13**, entrée 1). L'augmentation de la concentration du milieu réactionnel (**Tableau 13**, entrée 2) puis l'augmentation de la température à 40 °C (**Tableau 13**, entrée 3) permettent d'augmenter le rendement à 56%. Cependant, la forte volatilité de l'acrylate mis en réaction ne permet pas une bonne reproductibilité des résultats ; celui-ci a donc été remplacé par du 2-fluoroacrylate de benzyle **2l'**, ce qui permet d'augmenter le rendement à 78% en conservant une diastéréosélectivité modérée (**Tableau 13**, entrée 4). Afin d'augmenter la diastéréosélectivité de la réaction, nous avons choisi d'augmenter l'encombrement stérique du composé diazo en utilisant le phényldiazoacétate de *tert*-butyle **1f**. Comme anticipé, cela entraîne une augmentation du rapport diastéréoisomérique à 93:7, accompagnée d'une baisse du rendement à 26% (**Tableau 13**, entrée 5). L'augmentation du taux catalytique à 2 mol% permet toutefois de retrouver une bonne réactivité et

¹²⁸ Wang, H.; Guptill, D. M.; Varela-Alvarez, A.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2844–2850.

d'isoler le cyclopropane souhaité avec un rendement de 55% et un rapport diastéréoisomérique de 89:11 (**Tableau 13**, entrée 7). Notons qu'en l'absence de catalyseur, la réaction ne fonctionne pas, ce qui exclut la possibilité d'une réactivité de type MIRC.



| Entrée | R ¹ | R ² | Température | [oléfine] (mol/L ⁻¹) | Taux catalytique | Conversion RMN ¹⁹ F | rd ^b (<i>cis:trans</i>) |
|----------------|----------------|-------------------|--------------|-------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---|
| 1 ^a | Me | Me | 0 °C | 0.25 | 0,5 mol% | 7% | 60:40 |
| 2 ^a | Me | Me | 0 °C | 1 | 0,5 mol% | 17% | 59:41 |
| 3 ^a | Me | Me | 40 °C | 1 | 0,5 mol% | 56% | 57:43 |
| 4 | Bn | Me | 40 °C | 1 | 0,5 mol% | 78% | 59:41 |
| 5 | Bn | <i>t</i> Bu | 40 °C | 1 | 0,5 mol% | 26% | 93:7 |
| 6 | Bn | <i>t</i> Bu | 40 °C | 1 | 1 mol% | 60% | 89:11 |
| 7 | Bn | <i>t</i>Bu | 40 °C | 1 | 2 mol% | 76% (55%)^c | 89:11 |

Tableau 13 : Optimisation de la réaction racémique entre un 2-fluoroacrylate et un phényldiazoacétate.

^aAjout de PhCF₃ comme étalon. ^bDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel. ^cRendement isolé.

Avec ces conditions en main, l'étendue de la réaction a alors été étudiée. La présence d'un atome d'halogène en position *para* ((±)-**49b-e**) ou *mé*ta ((±)-**49g**) de l'aryldiazoacétate permet de former les cyclopropanes correspondants avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. En revanche, l'utilisation d'un groupement électrodonneur ((±)-**49i** et (±)-**49k**) ou électroattracteur ((±)-**49l**) en *para* entraîne une baisse de la réactivité, de même que les α-styryldiazoacétates ((±)-**49o**). En ce qui concerne l'acrylate, un amide de Weinreb α,β-insaturé portant un atome de fluor en position α peut aussi être utilisé, malgré une moins bonne diastéréosélectivité ((±)-**49p**). Pour les acrylates chloré et bromé, une diminution du rendement et de la diastéréosélectivité est observée, potentiellement en raison d'un effet stérique de l'halogène ((±)-**49q** et (±)-**49r**) (**Figure 29**).

Les oléfines fluorées substituées en position allylique par des groupements phtalimide ou sulfone possèdent une bonne réactivité, bien que les diastéréosélectivités soient très faibles ((±)-**49t** et (±)-**49w**). Lorsque les mêmes oléfines en série chlorée ou bromée sont utilisées, une augmentation de la diastéréosélectivité est observée ((±)-**49u**, (±)-**49v**, (±)-**49x** et (±)-**49y**). Pour ces derniers exemples, le modèle d'état de transition proposé en partie I-1-d semble également s'appliquer : dans le cas du fluor, une compétition entre des effets stériques défavorables et des effets électroniques favorables peut expliquer la faible diastéréosélectivité. En revanche, dans le cas du chlore et du brome, l'encombrement stérique est moindre et une interaction halogène-aryle peut potentiellement favoriser l'état de transition et la diastéréosélectivité *cis* (**Figure 30**).

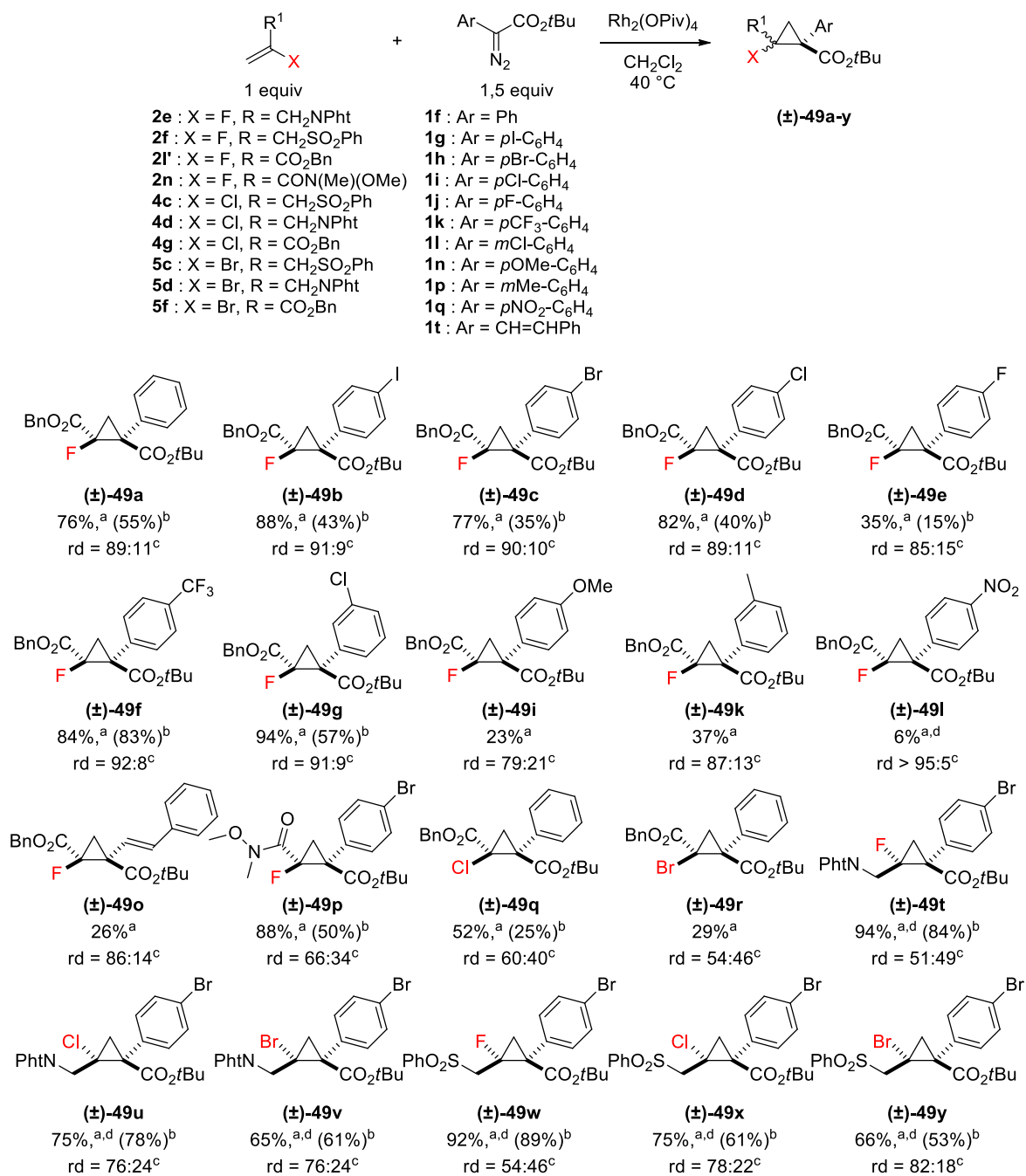


Figure 29 : Entendue de la réaction de cyclopropanation racémique au moyen de composés diazos donneur-accepteurs.

^aConversion RMN ¹⁹F ou ¹H. ^bRendement isolé. ^cDéterminé par RMN ¹⁹F ou ¹H sur le brut réactionnel. ^d[oléfine] = 0,5 M.

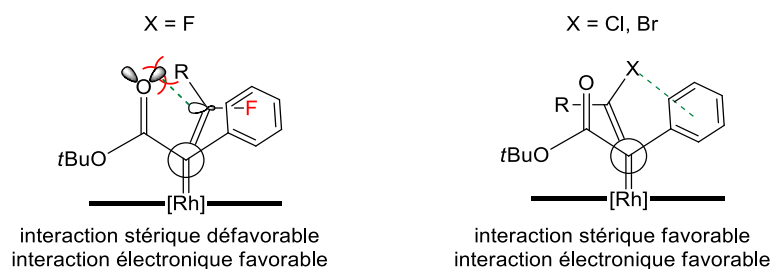
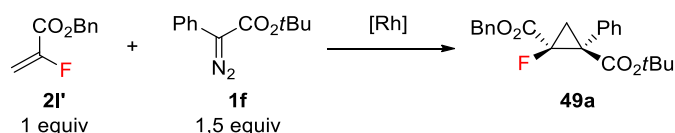


Figure 30 : Etats de transition envisageables pour les oléfines halogénées substituées en position allylique.

b. Série énantiosélective

Forts des résultats obtenus en version racémique, nous avons décidé de procéder à l'étude de catalyseurs de rhodium substitués par des ligands chiraux. Le $\text{Rh}_2((S)\text{-DOSP})_4$ et le $\text{Rh}_2((S)\text{-BTPCP})_4$ conduisent à des diasélectivités modérées, avec de bons excès énantiomériques sur le diastéréoisomère *trans* minoritaire (**Tableau 14**, entrées 1 et 2). Le passage à des ligands de type phatloyl-*tert*-leucinate tels que le $\text{Rh}_2((S)\text{-TFPTTL})_4$ ou, de manière plus prononcée, le $\text{Rh}_2((S)\text{-TCPTTL})_4$ permet d'inverser cette tendance tout en augmentant la diastéréosélectivité en faveur de l'isomère *cis* (**Tableau 14**, entrées 4 et 5). Une diminution de la température à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ entraîne une augmentation du rapport diastéréoisomérique à plus de 95:5 et de l'excès énantiomérique à 87% (**Tableau 14**, entrée 8). Cependant, à $-40\text{ }^\circ\text{C}$, la réactivité diminue fortement pour fournir le cyclopropane souhaité avec un rendement de 9% (**Tableau 14**, entrée 9). Différents solvants ont ensuite été étudiés : l'éther diéthylique stoppe totalement la réaction (**Tableau 14**, entrée 10), tandis que le pentane ou le toluène conduisent à une diminution du rendement sans augmentation de l'énantiosélectivité (**Tableau 14**, entrées 11 et 12). Enfin, l'augmentation du temps d'addition de deux à huit heures permet d'augmenter le rendement RMN ^{19}F à 64% et d'isoler le composé **49a** souhaité avec un rendement de 53% (**Tableau 14**, entrée 13). Par ailleurs, l'augmentation de la quantité de composé diazo à 2 équivalents ne permet aucune amélioration (**Tableau 14**, entrée 14).



| Entrée | [Rh] | Température | Solvant | Temps d'addition | x equiv | Conversion RMN ¹⁹ F | rd ^b (cis:trans) | ee (cis/trans) |
|-----------|---|---------------|-------------------------------------|------------------|------------|--------------------------------|-----------------------------|----------------|
| 1 | Rh ₂ ((S)-DOSP) ₄ | 40 °C | CH ₂ Cl ₂ | 2 h | 1,5 | 60% (29%) ^a | 78:22 | 25%/72% |
| 2 | Rh ₂ ((S)-BTPCP) ₄ | 40 °C | CH ₂ Cl ₂ | 2 h | 1,5 | 41% (24%) ^a | 68:32 | 49%/93% |
| 3 | Rh ₂ ((S)-NTTL) ₄ | 40 °C | CH ₂ Cl ₂ | 2 h | 1,5 | 46% (26%) ^a | 84:16 | 29%/54% |
| 4 | Rh ₂ ((S)-TFPTTL) ₄ | 40 °C | CH ₂ Cl ₂ | 2 h | 1,5 | 40% (19%) ^a | 87:13 | 40%/12% |
| 5 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | 40 °C | CH ₂ Cl ₂ | 2 h | 1,5 | 55% (22%) ^a | 93:7 | 76%/37% |
| 6 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | ta | CH ₂ Cl ₂ | 2 h | 1,5 | 52% (32%) ^a | 95:5 | 77% |
| 7 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | 0 °C | CH ₂ Cl ₂ | 2 h | 1,5 | 60% (45%) ^a | 95:5 | 83% |
| 8 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | -20 °C | CH ₂ Cl ₂ | 2 h | 1,5 | 37% (22%) ^a | >95:5 | 87% |
| 9 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | -40 °C | CH ₂ Cl ₂ | 2 h | 1,5 | 9% | >95:5 | - |
| 10 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | -20 °C | Et ₂ O | 2 h | 1,5 | 0% | - | - |
| 11 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | -20 °C | pentane | 2 h | 1,5 | 29% (17%) ^a | >95:5 | 86% |
| 12 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | -20 °C | toluène | 2 h | 1,5 | 31% (18%) ^a | >95:5 | 87% |
| 13 | Rh₂((S)-TCPTTL)₄ | -20 °C | CH₂Cl₂ | 8 h | 1,5 | 64% (53%)^a | >95:5 | 88% |
| 14 | Rh ₂ ((S)-TCPTTL) ₄ | -20 °C | CH ₂ Cl ₂ | 10 h | 2 | 63% | >95:5 | - |

Tableau 14 : Optimisation de la réaction énantiosélective entre le 2-fluoroacrylate de benzyle **2I'** et le phényldiazoacétate de *tert*-butyle **1f**.

^aRendement isolé. ^bDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

Ces conditions optimales ont ensuite été utilisées pour explorer l'étendue de la réaction. De manière similaire à la version racémique, la réaction fonctionne avec des composés diazos substitués par des halogènes (**49b-e**, **49g**) ou un groupement trifluorométhyle (**49f**), avec d'excellentes diastéréosélectivités et énantiosélectivités. Notons que les composés diazos substitués en *ortho* ne permettent pas d'effectuer la cyclopropanation, probablement en raison d'un encombrement stérique trop important (**49h**). Dans le cas de groupements électrodonneurs (**49i-k**) ou électroattracteurs (**49l-m**), la réaction entraîne une conversion faible à nulle. Les styryldiazoacétates (**49o**) ou les composés diazos substitués par un cycle hétéroaromatique tel que la pyridine (**49n**) ne permettent pas de former le cyclopropane souhaité. Concernant les oléfines, l'amide de Weinreb α,β -insaturé portant un atome de fluor en position α (**49p**) conduit à une diastéréosélectivité plus faible mais une excellente énantiosélectivité (les deux diastéréoisomères sont séparés lors de la purification). Pour les oléfines halogénées substituées en position allylique par des groupements phtalimide et sulfone ainsi que pour les acrylates chlorés et bromés (**49q-r**), les mêmes tendances qu'en version racémique sont observées (**49t-y**). Pour terminer, il est important de souligner que la réaction ne fonctionne pas avec l'acrylate de benzyle β -fluoré (*Z*) (**49s**), ce qui suggère l'importance des effets électroniques du fluor dans la réactivité dans la mesure où le fluor peut être considéré comme un isostère de l'hydrogène (**Figure 31**).

Pour les oléfines halogénées substituées en position allylique, la configuration relative a pu être confirmée par expérience NOESY sur le cyclopropane chloré **49u** portant un groupement phthalimide (**Figure 32**).

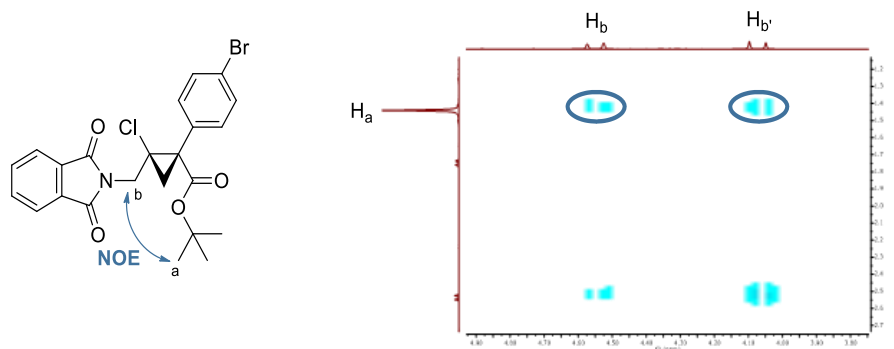


Figure 32 : Confirmation de la configuration relative par expérience NOESY.

c. Influence de la substitution du composé diazo

De fortes divergences de réactivité ont été observées selon la substitution du composé diazo, particulièrement lors de la version énantiosélective. Afin de rationaliser ce phénomène, un graphique reliant les rendements aux constantes de Hammet des différents substituants a été tracé (**Figure 33**). Ces constantes quantifient les effets inductifs et mésomères des substituants pour la dissociation de dérivés de l'acide benzoïque dans l'eau.

Une tendance parabolique est observée, avec un maximum de rendement pour l'atome de chlore et de brome en position *para*. Cet effet peut potentiellement être expliqué par les cinétiques de deux réactions compétitives : d'une part la réaction de cyclopropanation de l'acrylate et d'autre part la réaction d'homocouplage du composé diazo sur lui-même. Plus le substituant est électrodonneur, moins le carbène de rhodium est électrophile et plus il défavorise la réaction de cyclopropanation. À l'inverse, plus le substituant est électroattracteur, plus le carbène de rhodium est électrophile et plus il peut favoriser la réaction de dimérisation. Les substituants halogénés semblent présenter un bon compromis en termes d'électrophilie afin de favoriser la réaction de cyclopropanation. Des calculs théoriques, dans le cadre d'une collaboration avec le Dr. Vincent Tognetti (UMR 6014 COBRA) sont actuellement en cours afin de quantifier de manière plus spécifique l'électrophilie des différents composés diazos utilisés et de mieux rationaliser ce phénomène.

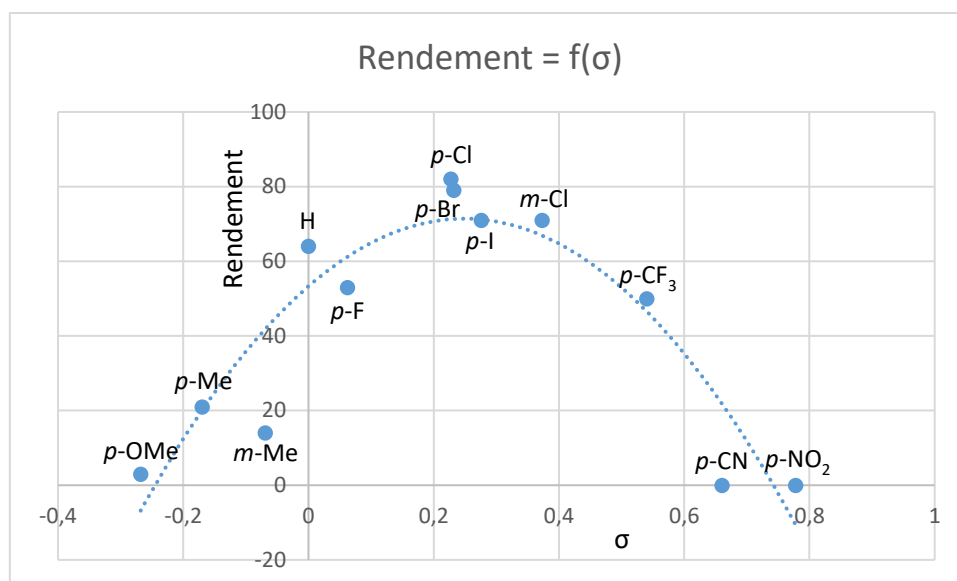


Figure 33 : Graphique reliant les rendements aux constantes de Hammett des différents substituants.

En résumé, nous avons mis au point une méthode de cyclopropanation énantiosélective d'oléfines halogénées au moyen de composés diazos donneur-accepteurs et d'une catalyse au rhodium. Les cyclopropanes correspondants sont obtenus avec des rendements modérés à bons et d'excellentes dia- et énantiosélectivités. La réaction s'applique aux acrylates et acrylamides α -fluorés, qui sont des substrats particulièrement appauvris, ainsi qu'à diverses oléfines halogénées substituées en position allylique.

En conclusion de ce premier chapitre, nous avons développé deux méthodes de cyclopropanation énantiosélective d'oléfines fluorées catalysée au rhodium : la première avec des composés diazos diaccepteurs (cyanodiazocétates) et la seconde avec des composés diazos donneur-accepteurs (aryldiazocétates). Dans les deux cas, les cyclopropanes fluorés correspondants sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques. Ces méthodes ont également été étendues à la synthèse de cyclopropanes halogénés (chlorés et bromés). D'autres composés diazos diaccepteurs ont également été utilisés pour effectuer la cyclopropanation racémique d'oléfines fluorées (nitrodiazocétates, nitrodiazocétones, diazomalونات). Une version intramoléculaire de la réaction a été développée et offre un bon potentiel avec la formation de cyclopropanes fluorés substitués sur les trois sommets, malgré des excès énantiomériques modérés obtenus lors de la version asymétrique. Les cyclopropanes obtenus possèdent des fonctionnalisations variées qui peuvent être employées dans la synthèse de molécules plus complexes suite aux réactions de post-fonctionnalisation effectuées. Cet axe sera développé dans le chapitre suivant et illustré avec la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

CHAPITRE II

**Application à la synthèse de molécules
d'intérêt biologique**

CHAPITRE II – Application à la synthèse de molécules d'intérêt biologique

Comme présenté dans l'introduction, la combinaison d'un cyclopropane et d'un atome de fluor pourrait permettre d'accéder à des composés très intéressants d'un point de vue biologique. Notamment, l'introduction de ce motif sur des acides aminés permettrait de créer des mimes fluorés contraints, qui pourraient ensuite être introduits dans des peptides afin de modifier leur conformation et leur affinité pour des récepteurs biologiques, ou encore servir comme sonde RMN ^{19}F . Notre groupe a par exemple synthétisé des mimes d'arginine, de leucine, de lysine et de méthionine contenant un cyclopropane fluoré (**Schéma 78**).¹²⁹

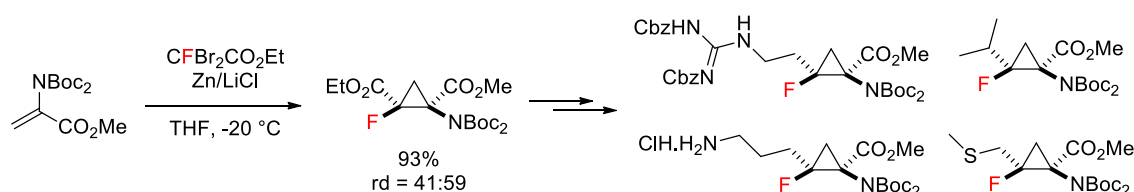


Schéma 78 : Synthèse de mimes d'acides aminés contenant un cyclopropane fluoré.

La même stratégie a été utilisée pour la synthèse du vinylcyclopropane correspondant, qui a ensuite été intégré dans la structure du Simeprevir.¹³⁰ Ce médicament est utilisé dans le traitement de l'hépatite C en tant qu'inhibiteur de la protéase NS3/4A, qui est impliquée dans la réplication du virus. Cependant, l'analogue fluoré s'est avéré être moins efficace, probablement en raison d'un changement de structure trop important du macrocycle qui ne favorise pas l'interaction de la molécule avec son récepteur (**Schéma 79**).¹³¹

¹²⁹ Milanole, G.; Couve-Bonnaire, S.; Bonfanti, J.-F.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 212–223.

¹³⁰ Rosenquist, A.; Samuelsson, B.; Johansson, P.-O.; Cummings, M. D.; Lenz, O.; Raboisson, P.; Simmen, K.; Vendeville, S.; de Kock, H.; Nilsson, M.; Horvath, A.; Kalmeijer, R.; de la Rosa, G.; Beumont-Mauviel, M. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1673–1693.

¹³¹ Milanole, G.; Andriessen, F.; Lemonnier, G.; Sebban, M.; Coadou, G.; Couve-Bonnaire, S.; Bonfanti, J.-F.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2968–2971.

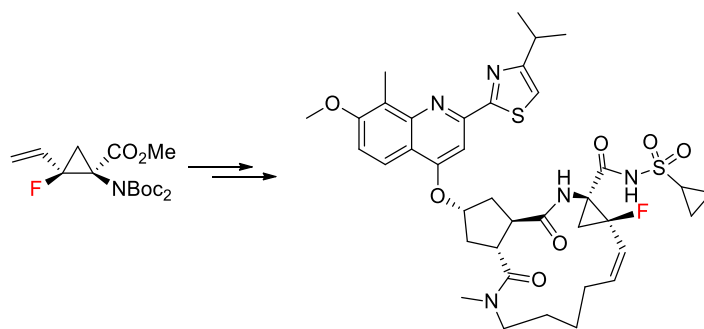


Schéma 79 : Synthèse d'un analogue fluoré du Simeprevir.

1) Mime de proline

La proline joue un rôle important voire crucial dans la conformation des peptides car elle permet d'engendrer des coudes dans leur structure. En effet, l'absence d'un proton libre sur l'amide permet d'éviter les liaisons hydrogène avec d'autres chaînes peptidiques, tandis que la contrainte imposée par le cycle réduit la liberté conformationnelle et augmente la probabilité que la liaison amide soit dans une position *cis* plutôt que *trans*, cette dernière étant très faible dans le cas des autres acides aminés (**Figure 33**).¹³²

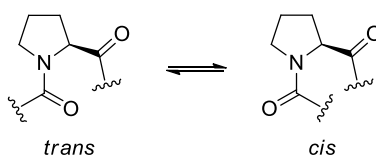


Figure 33 : Isomérisation *cis/trans* induite par la proline.

L'ajout d'un cyclopropane sur la proline permet de rigidifier encore davantage sa structure, ce qui peut engendrer des propriétés biologiques intéressantes (**Figure 34**). Par exemple, la 2,3-méthanoproline agit comme inhibiteur dans la biosynthèse de l'éthylène par les plantes. En effet, l'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique (ACC) est converti en éthylène, cyanure et dioxyde de carbone par l'ACC oxydase. Cependant, le site actif de cette enzyme est particulièrement encombré, ce qui ne permet pas d'accommoder des cyclopropanes substitués comme inhibiteurs. En revanche, la 2,3-méthanoproline peut s'y fixer en raison de sa structure plus contrainte.¹³³

¹³² MacArthur, M. W.; Thornton, J. M. *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 397–412.

¹³³ Switzer, F. L.; Halbeek, H. V.; Holt, E. M.; Stammer, C. H. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6091–6100.

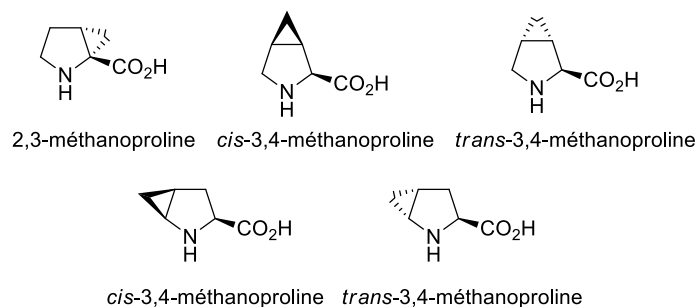


Figure 34 : Mimes de proline contenant un cyclopropane.

La *cis*-3,4-méthanoproline est quant à elle produite par le marronnier,¹³⁴ et s'avère inhiber la croissance bactérienne d'*Escherichia coli* et *Salmonella typhimurium* (tout comme l'isomère *trans* bien que dans une moindre mesure).¹³⁵ Ce motif a par ailleurs été intégré dans un phosphopeptide qui inhibe efficacement le STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3), un facteur de transcription responsable de la croissance anarchique des cellules cancéreuses (**Figure 35**).¹³⁶

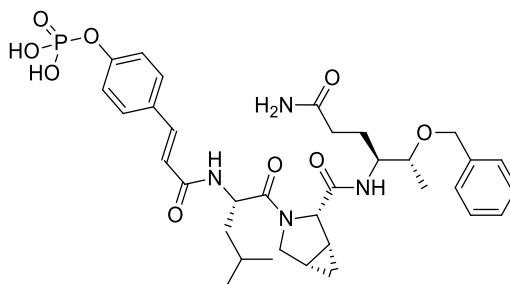


Figure 35 : Inhibiteur du STAT3.

Enfin, la 4,5-méthanoproline possède un cycle pyrrolidine plus plat que la proline.¹³⁷ Ce motif a été dérivé en aminonitrile correspondant et introduit dans un inhibiteur irréversible de DPP-IV, une enzyme responsable du clivage et de l'inactivation du peptide GLP-1 qui régule la sécrétion d'insuline. La molécule obtenue (Saxagliptine) constitue un traitement efficace contre le diabète de type 2 (**Figure 36**).¹³⁸

¹³⁴ (a) Fowden, L.; Smith, A.; Millington, D. S.; Sheppard R. C. *Phytochemistry* **1969**, *8*, 437–443. (b) Fujimoto, Y.; Irreverre, F.; Karle, J. M.; Karle, I. L.; Witkop, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3471–3477.

¹³⁵ Rowland, I.; Tristram, H. *Chem. Biol. Interactions* **1971**, *4*, 377–388.

¹³⁶ Mandal, P. K.; Ren, Z.; Chen, X.; Xiong, C.; McMurray, J. S. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6126–6141

¹³⁷ Hanessian, S.; Reinhold, U.; Gentile, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1881–1884.

¹³⁸ (a) Magnin, D. R.; Robl, J. A.; Sulsky, R. B.; Augeri, D. J.; Huang, Y.; Simpkins, L. M.; Taunk, P. C.; Betebenner, D. A.; Robertson, J. G.; Abboa-Offei, B. E.; Wang, A.; Cap, M.; Xin, L.; Tao, L.; Sitkoff, D. F.; Malley, M. F.; Gougoutas, J. Z.; Khanna, A.; Huang, Q.; Han, S.-P.; Parker, R. A.; Hamann, L. G. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2587–2598. (b) Augeri, D. J.; Robl, J. A. M.; Betebenner, D. A.; Magnin, D. R.; Khanna, A.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Simpkins, L. M.; Taunk, P.; Huang, Q.; Han, S. P.; Abboa-Offei, B.; Cap, M.; Xin, L.; Tao, L.; Tozzo, E.; Welzel, G. E.; Egan, D. M.; Marcinkeviciene, J.; Chang, S. Y.; Biller, S. A.; Kirby, M. S.; Parker, R. A.; Hamann, L. G. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5025–5037.

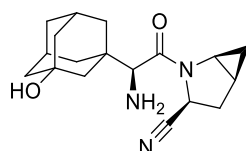


Figure 36 : Saxagliptine.

L'ajout d'un atome de fluor à la structure de la proline a également été étudié, notamment dans le cadre de la 4-fluoroproline. En effet, la proline peut subir des modifications post-traductionnelles pour fournir la 4-hydroxyproline, comme par exemple dans la structure du collagène. La 4-fluoroproline a donc d'abord été étudiée pour mieux comprendre ces mécanismes d'hydroxylation du squelette de la proline.¹³⁹

La présence d'un atome de fluor en position 4 entraîne également un effet sur la conformation de la proline. En effet, deux conformations *endo* et *exo* sont en équilibre et ces dernières peuvent influencer la structure de la chaîne peptidique. Une conformation *exo* permet de diminuer l'angle entre les liaisons amides adjacentes et favorise une interaction $n-\pi^*$ entre le doublet non liant du carbonyle *N*-terminal et l'orbitale anti-liante du carbonyle *C*-terminal, ce qui stabilise la conformation *trans*. En revanche, une conformation *endo* éloigne ces deux carbonyles et défavorise donc l'interaction $n-\pi^*$ ainsi que la conformation *trans* (**Figure 37**).

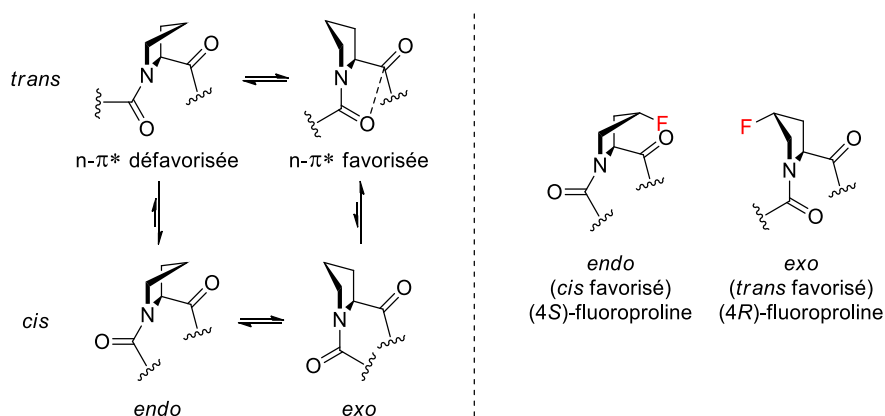


Figure 37 : Conformations adoptées par la proline, la (4*S*)-fluoroproline et la (4*R*)-fluoroproline.

Dans le cas de la 4-fluoroproline, l'effet gauche a un effet important sur la conformation (la liaison C-F se place en *anti* de la liaison C-H adjacente) : la (4*S*)-fluoroproline préfère donc une conformation *endo* tandis que la (4*R*)-fluoroproline se positionne plutôt en conformation *exo*.¹⁴⁰ Par ailleurs, l'effet inductif du fluor réduit la contribution du doublet non liant de l'azote à la stabilisation par mésomérie de la

¹³⁹ Gottlieb, A. A.; Fujita, Y.; Udenfriend, S.; Witkop, B. *Biochemistry* **1965**, *4*, 2507–2513.

¹⁴⁰ (a) Improta, R.; Benzi, C.; Barone, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12568–12577. (b) DeRider, M. L.; Wilkens, S. J.; Waddell, M. J.; Bretscher, L. E.; Weinhold, F.; Raines, R. T.; Markley, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2497–2505.

liaison amide, et réduit donc la barrière d'isomérisation *cis/trans* de la proline.¹⁴¹ La 4-fluoroproline a donc particulièrement été utilisée pour étudier la conformation, la stabilité et le repliement des protéines.¹⁴²

Par ailleurs, ce motif a également été inséré dans des peptides à visée thérapeutique. La thrombine est une enzyme impliquée dans la coagulation du sang et sa production anormale peut entraîner la formation de caillots sanguins. Un inhibiteur de thrombine contenant une (4*R*)-fluoroproline a été mis au point. Celui-ci possède une très bonne stabilité métabolique ainsi qu'une excellente sélectivité pour la thrombine par rapport à la trypsine. En effet, la (4*R*)-fluoroproline maintient la proline dans une conformation *exo* qui se fixe préférentiellement sur le récepteur cible (**Figure 38**).¹⁴³

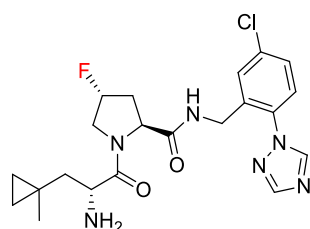


Figure 38 : Inhibiteur de thrombine.

La neurotensine est un peptide de treize acides aminés qui agit comme hormone et neurotransmetteur dans le système nerveux central. Elle possède trois types de récepteurs (NTS1, NTS2, NTS3), et sa séquence minimum active est le fragment C-terminal NT₈₋₁₃ (H-Arg⁸-Arg⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³-OH). Le remplacement de la proline en position 10 par une (4*R*)-fluoroproline permet d'obtenir une excellente sélectivité pour le récepteur NTS2, ce qui présente un intérêt pour le développement de nouveaux analgésiques ainsi que pour la mise au point d'une sonde d'imagerie ¹⁹F permettant de localiser uniquement les récepteurs NTS2.¹⁴⁴

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'insertion d'un cyclopropane fluoré dans la structure de la proline (**Figure 39**).

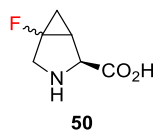


Figure 39 : Cible visée.

¹⁴¹ Eberhardt, E. S.; Panasik, N. Jr.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12261–12266.

¹⁴² Newberry R. W.; Raines, R. T. *Top. Heterocycl. Chem.* **2016**, 1–25.

¹⁴³ Staas, D. D.; Savage, K. L.; Sherman, V. L.; Shimp, H. L.; Lyle, T. A.; Tran, L. O.; Wiscount, C. M.; McMasters, D. R.; Sanderson, P. E.; Williams, P. D.; Lucas, B. J. Jr.; Krueger, J. A.; Lewis, S. D.; White, R. B.; Yu, S.; Wong, B. K.; Kochansky, C. J.; Anari, M. R.; Yan, Y.; Vacca, J. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6900–6916.

¹⁴⁴ Held, C.; Hübner, H.; Kling, R.; Nagel, Y. A.; Wennemers, H.; Gmeiner, P. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 772–778.

a. Première voie de synthèse : intermoléculaire

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la synthèse racémique du mime de proline (**±**)-**50** visé. Le carbone d'acide aminé serait obtenu par cyanation réductrice du lactame (**±**)-**51**. Celui-ci serait obtenu par amidation intramoléculaire du γ -aminoacide (**±**)-**52a** correspondant, qui serait lui-même obtenu par addition de diazoacétate d'éthyle **1e** sur l'oléfine fluorée **2i** (Schéma 80).

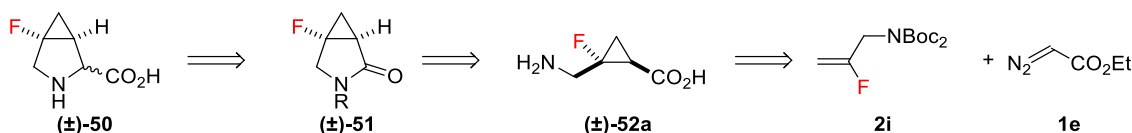


Schéma 80 : Analyse rétrosynthétique du mime de proline.

Effectivement, la cyclopropanation de l'oléfine fluorée **2i** par le diazoacétate d'éthyle **1e** permet d'obtenir le cyclopropane correspondant avec un rapport diastéréoisomérique de 60:40. Une monodéprotection du carbamate est effectuée à la suite afin de faciliter la séparation des deux diastéréoisomères et des produits d'homocouplage du composé diazo. On obtient les composés attendus avec un rendement global de 87% sur deux étapes (Schéma 81).

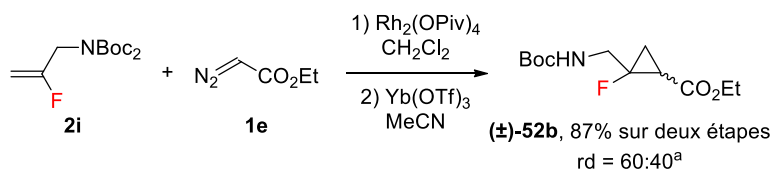


Schéma 81 : Cyclopropanation et monodéprotection du carbamate.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

Le diastéréoisomère majoritaire s'avère être le composé *trans*, comme confirmé par expérience NOESY (Figure 40). La synthèse a donc été poursuivie sur ce diastéréoisomère afin d'effectuer la cyclisation.

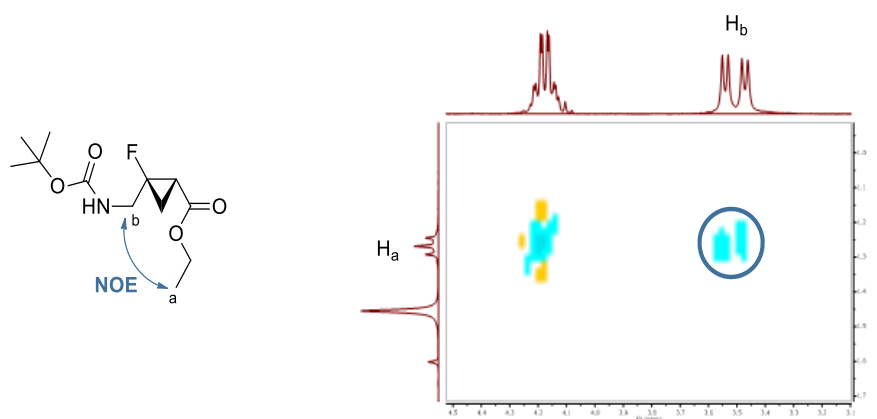


Figure 40 : Confirmation de la configuration relative par expérience NOESY.

Des déprotections sélectives ont ensuite été effectuées afin de libérer les différentes fonctions et de pouvoir effectuer la cyclisation. En milieu acide suivi d'un traitement basique, l'amine libre (**(±)-52c**) est obtenue avec un rendement de 70%. A l'inverse, en milieu basique suivi d'un traitement acide, l'acide (**(±)-52d**) est obtenu avec un rendement de 73%. Enfin, un dernier traitement en milieu acide permet d'obtenir le γ -aminoacide (**(±)-52a** (Schéma 82)).

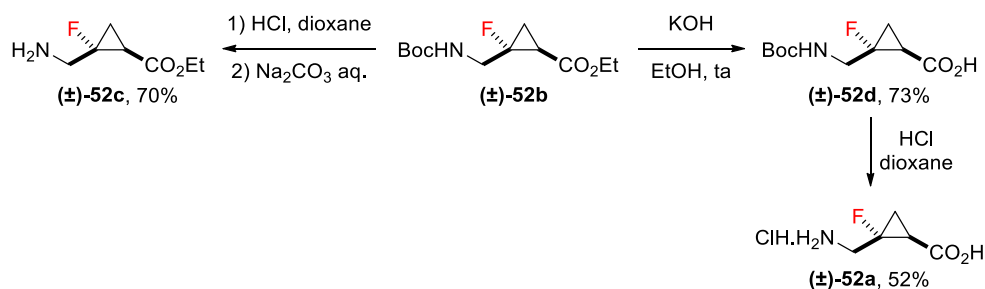
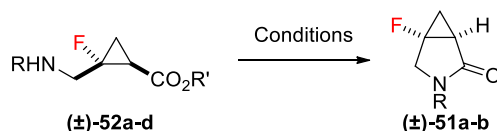


Schéma 82 : Déprotections sélectives.

Différents essais de cyclisation ont alors été entrepris. L'utilisation de triméthylaluminium sur le produit bis-protégé (**(±)-52b**) ne permet pas d'effectuer la cyclisation (Tableau 15, entrée 1). La formation d'un chlorure d'acyle au moyen de chlorure d'oxalyle ne permet pas non plus d'entraîner la cyclisation (Tableau 15, entrée 2). Les réactifs de couplages utilisés sont inefficaces (Tableau 15, entrées 3 et 4). Enfin, l'activation de l'ester à l'aide de chlorure de triméthylsilyle suivie d'une déprotonation de l'amine par le chlorure de *tert*-butylmagnésium n'a pas permis d'obtenir le composé attendu (Tableau 15, entrées 5 et 6).



| Entrée | R | R' | Conditions | Observations |
|--------|-----|----|--|--------------------|
| 1 | Boc | Et | AlMe ₃ , toluène | Pas de cyclisation |
| 2 | Boc | H | (COCl) ₂ , pyridine, CH ₂ Cl ₂ | Pas de cyclisation |
| 3 | Boc | H | EDCI.HCl, DIPEA, CH ₂ Cl ₂ | Pas de cyclisation |
| 4 | H | H | T ₃ P, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ | Pas de cyclisation |
| 5 | Boc | Et | 1) TMSCl, NEt ₃ , THF 2) <i>t</i> BuMgCl | Pas de cyclisation |
| 6 | H | Et | 1) TMSCl, NEt ₃ , THF 2) <i>t</i> BuMgCl | Pas de cyclisation |

Tableau 15 : Tentatives de cyclisation

b. Seconde voie de synthèse : intramoléculaire

Suite à l'échec des différentes tentatives de cyclisation effectuées, la voie de synthèse a été révisée et une version intramoléculaire a été proposée. Le lactame intermédiaire (**(±)-51**) reste commun avec la

première voie de synthèse, mais celui-ci proviendrait cette fois-ci de la cyclopropanation intramoléculaire du composé **53** (Schéma 83).

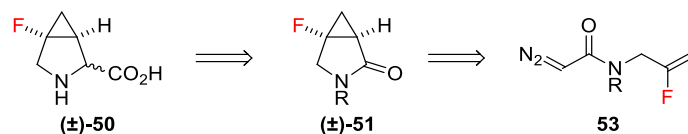


Schéma 83 : Analyse rétrosynthétique du mime de proline.

R = Boc

La synthèse du diazoacétamide **53** a été envisagée par réaction entre le composé **54a** dérivé de l'acide glyoxylique et de la 2-fluoroallylamine protégée ou non.¹⁴⁵ Dans les conditions décrites, le composé diazo **53** n'est pas obtenu. L'application de conditions plus basiques (*n*-butyllithium) pour déprotomer l'amine ne permet pas non plus d'effectuer la réaction. Enfin, l'utilisation de réactifs de couplages tels que HATU entre l'amine libre **55a** et l'acide **54b** ne fournit pas le composé **53a** souhaité (Schéma 84).

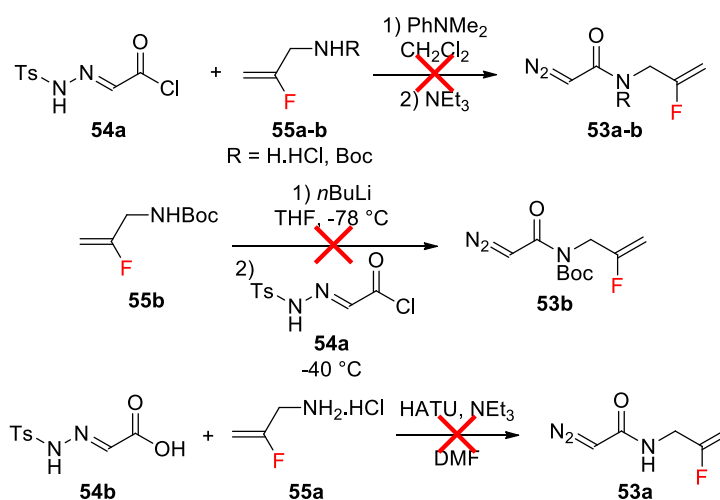


Schéma 84 : Tentatives de synthèse du diazoacétamide **53**.

Le diazoacétamide **53** pourrait également être obtenu après réduction puis diazotation de l'azoture **56**, qui proviendrait quant à lui de la substitution nucléophile du bromure **57** par un azoture (Schéma 85).

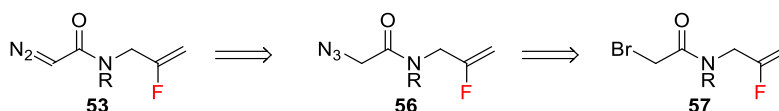


Schéma 85 : Analyse rétrosynthétique du diazoacétamide **53**.

¹⁴⁵ Cano, I.; Gómez-Bengoia, E.; Landa, A.; Maestro, M.; Mielgo, A.; Olaizola, I.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10856–10860.

Le bromure **57a** a donc été synthétisé par réaction entre la 2-fluoroallylamine **55a** et le bromure de bromoacétyle avec un rendement de 75%. Une tentative de protection de l'amide par un carbamate ne conduit pas au produit **57b** souhaité, mais ces conditions semblent conduire à l'aziridinone **58** par substitution intramoléculaire du bromure (**Schéma 86**).¹⁴⁶

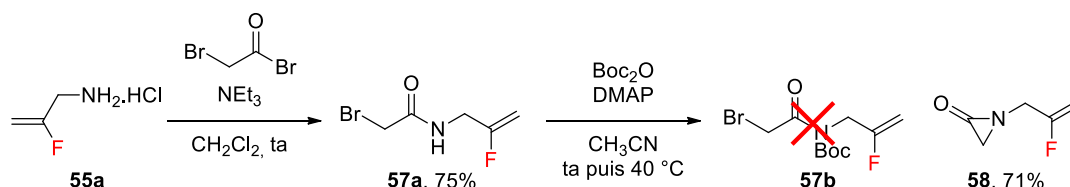


Schéma 86 : Synthèse du bromure **57a** et tentative de protection.

Pour remédier à ce problème, la substitution du bromure par l'azoture de sodium a été effectuée avant la protection, ce qui permet d'obtenir le produit **56b** souhaité avec un rendement global de 77% sur ces deux étapes (**Schéma 87**).

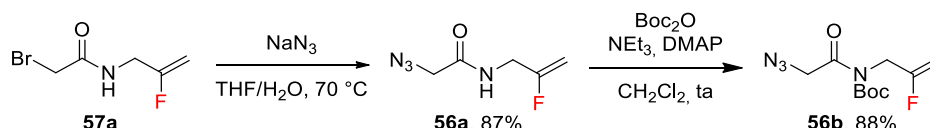


Schéma 87 : Synthèse de l'azoture **56b**.

La réduction de l'azoture **56b** par réaction de Staudinger ne conduit pas au produit souhaité, mais une migration du groupement Boc est observée de l'amide vers l'amine (**Schéma 88**).

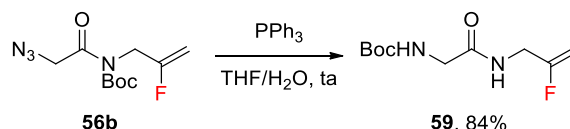


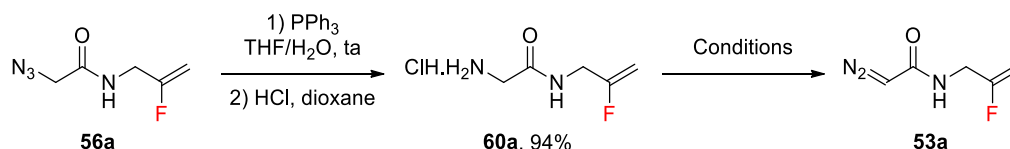
Schéma 88 : Réaction de Staudinger et migration du groupement Boc.

La protection de l'amide par un carbamate ne semble pas compatible avec la voie de synthèse envisagée. Nous avons donc tenté d'effectuer la synthèse du diazoacétamide **53a** possédant une fonction amide non protégée.

R = H

La réaction de Staudinger sur l'azoture **56a** conduit bien au chlorhydrate d'amine **60a** souhaité après traitement acide. Différentes conditions ont été testées pour sa conversion en composé diazo. L'utilisation de nitrite de sodium en présence d'acide chlorhydrique et d'acétate de sodium permet d'isoler le composé **53a** souhaité avec un rendement modeste de 13% (**Tableau 16**, entrée 3).

¹⁴⁶ Cesare, V.; Lyons, T. M.; Lengyel, I. *Synthesis* **2002**, *12*, 1716–1720.



| Entrée | Conditions | Commentaires |
|--------|--|---|
| 1 | NaNO ₂ , H ₂ SO ₄ , CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O | Dégradation |
| 2 | NaNO ₂ , AcOH, AcONa, CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O | Dégradation |
| 3 | NaNO ₂ , HCl, AcONa, CHCl ₃ /H ₂ O | Produit attendu (rendement isolé = 13%) |

Tableau 16 : Synthèse du diazoacétamide **53a**.

Toutefois, en présence de Rh₂(OPiv)₄, ce composé ne permet pas d'effectuer la cyclopropanation intramoléculaire et d'obtenir le lactame (**±**)-**51a** correspondant, mais seul le produit d'homocouplage du composé diazo sur lui-même est observé (**Schéma 89**).

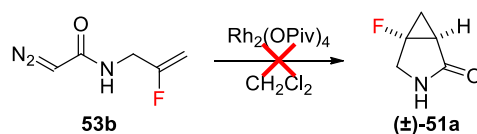
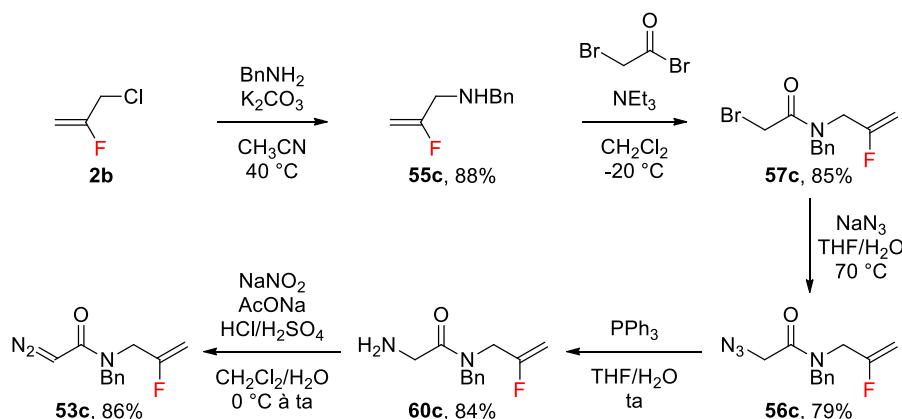


Schéma 89 : Tentative de cyclopropanation intramoléculaire.

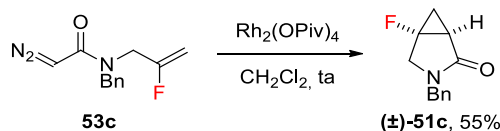
La présence d'une fonction amide non protégée ne semble pas favorable pour effectuer la cyclisation. Nous avons donc à nouveau modifié la synthèse pour inclure la protection de l'amide par un groupement benzyle.

R = Bn

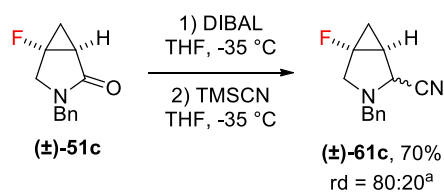
L'oléfine **55c** est formée par substitution de la benzylamine sur le 3-chloro-2-fluoropropène **2b**. Sa réaction avec le bromure de bromoacétyle en présence de triéthylamine permet d'obtenir le bromure **57c** avec un rendement de 85%. Celui-ci est ensuite substitué par l'azoture de sodium pour fournir l'azoture **56c**, puis la réaction de Staudinger suivie d'une diazotation en présence de nitrite de sodium, d'acide chlorhydrique, d'acétate de sodium et d'une quantité catalytique d'acide sulfurique permet d'obtenir le diazoacétamide **53c** (**Schéma 90**).


 Schéma 90 : Synthèse du diazoacétamide **53c**.

En présence de $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$, le diazoacétamide **53c** est cyclisé pour conduire au lactame (\pm)-**51c** correspondant avec un rendement de 55% (Schéma 91). Ce rendement modéré peut en partie être expliqué par le phénomène d'isomérisation *cis/trans* de la liaison amide, qui ne favorise pas nécessairement la bonne conformation pour effectuer la cyclopropanation intramoléculaire.¹⁰⁷


 Schéma 91 : Cyclopropanation intramoléculaire du diazoacétamide **53c**.

La réaction de cyanation réductrice du lactame (\pm)-**51c** en présence de DIBAL et de cyanure de triméthylsilyle¹⁴⁷ permet de former le composé (\pm)-**61c** avec un rendement de 70% et un rapport diastéréoisomérique de 80:20 (Schéma 92). Les deux diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie sur silice.


 Schéma 92 : Cyanation réductrice du lactame (\pm)-**51c**.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

Mécanistiquement, cette réaction passe par un intermédiaire iminium. Si le cyanure attaque du côté opposé au fluor, il est envisageable qu'il subisse une répulsion stérique de la part du cyclopropane. Le

¹⁴⁷ (a) Durand, J.-O.; Larchevêque, M.; Petit, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5743–5746. (b) Matsubara, R.; Kawai, N.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3814–3816.

cyanure attaquerait donc préférentiellement du côté du fluor pour former le diastéréoisomère majoritaire avec une relation *cis* entre le groupement nitrile et l'atome de fluor (**Figure 41**).

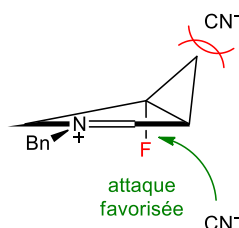


Figure 41 : Modèle d'approche du cyanure.

Pour terminer la synthèse, la fonction nitrile a été hydrolysée à l'aide d'acide chlorhydrique concentré, puis le groupement benzyle a été retiré par hydrogénolyse en présence de palladium sur charbon et d'hydrogène sur chacun des deux diastéréoisomères. Les deux mimes de proline sont obtenus avec des rendements de 76% et 72% respectivement sur ces deux étapes (**Schéma 93**).

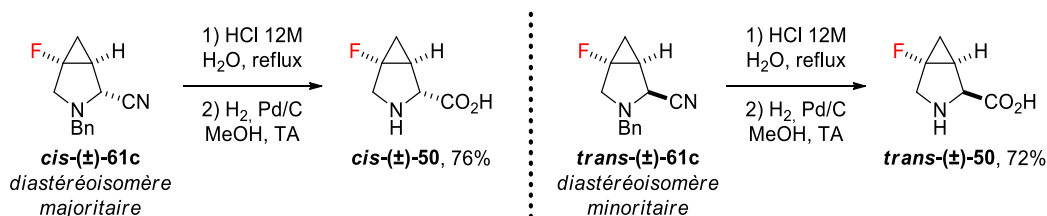


Schéma 93 : Déprotections finales.

Un mime de proline énantiopur a ensuite été synthétisé après séparation des deux énantiomères du lactame (**±**)-51c en SFC préparative par l'équipe de David Speybrouck (service analytique Janssen). Après protection de la fonction amine par un groupement carbamate, un couplage C-terminal avec une alanine a été effectué pour former le dipeptide **63** correspondant (**Schéma 94**). L'analyse par diffraction des rayons X de ce composé permet de confirmer la relation *cis* entre le groupement carbonyle et l'atome de fluor (**Figure 42**).

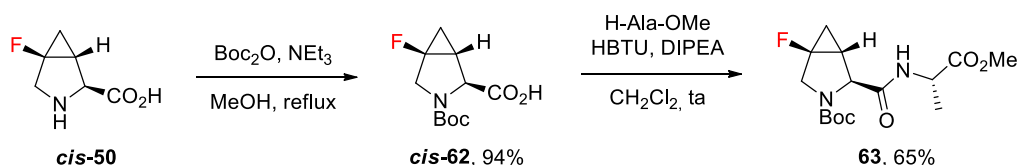
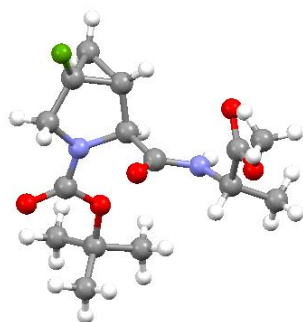
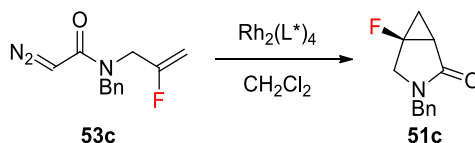


Schéma 94 : Couplage peptidique.

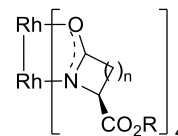

Figure 42 : Diffraction des rayons X pour le dipeptide **63**.

c. Série énantiosélective

Pour terminer, nous avons étudié la version asymétrique de la réaction de cyclopropanation intramoléculaire. Différents ligands de type carboxamidate ont été employés, et le $\text{Rh}_2((S)\text{-MEPY})_4$ permet d'obtenir les meilleurs résultats avec un excès énantiomérique de 62% (**Tableau 17**, entrée 4) tandis que les autres ligands ne conduisent qu'à des excès énantiomériques très faibles (**Tableau 17**, entrées 1 à 3). Ni une augmentation, ni une diminution de la température n'ont permis d'augmenter l'énantiosélectivité (**Tableau 17**, entrées 5 et 6).



| Entrée | Catalyseur | Température | Rendement isolé | ee |
|----------|--|-------------|-----------------|------------|
| 1 | $\text{Rh}_2((S)\text{-IBAZ})_4$ | ta | 49% | 7% |
| 2 | $\text{Rh}_2((S)\text{-IBPY})_4$ | ta | 65% | 4% |
| 3 | $\text{Rh}_2((S)\text{-MEAZ})_4$ | ta | 25% | 22% |
| 4 | $\text{Rh}_2((S)\text{-MEPY})_4$ | ta | 53% | 62% |
| 5 | $\text{Rh}_2((S)\text{-MEPY})_4$ | 40 °C | 27% | 42% |
| 6 | $\text{Rh}_2((S)\text{-MEPY})_4$ | -20 °C | 51% | 17% |



$n = 1, R = i\text{Bu}, \text{Rh}_2((S)\text{-IBAZ})_4$
 $n = 1, R = \text{Me}, \text{Rh}_2((S)\text{-MEAZ})_4$
 $n = 2, R = i\text{Bu}, \text{Rh}_2((S)\text{-IBPY})_4$
 $n = 2, R = \text{Me}, \text{Rh}_2((S)\text{-MEPY})_4$

Tableau 17 : Cyclopropanation intramoléculaire énantiosélective du diazoacétamide **53c**.

Au vu de la littérature, le groupement protecteur de l'amide possède une forte influence sur l'énantiosélectivité de la réaction. Un groupement méthyle plutôt que benzyle en protection de l'amide devrait permettre d'obtenir de meilleures énantiosélectivités.¹⁰⁷ Cependant, celui-ci compliquerait les déprotections finales et n'a donc pas été envisagé à l'heure actuelle.

En résumé, nous avons développé une voie de synthèse racémique efficace du mime de proline (\pm)-**50** contenant un cyclopropane fluoré. Le mime de proline énantio pur a quant à lui pu être obtenu après séparation des énantiomères du lactame (\pm)-**51c** en SFC préparative. Il serait pertinent d'étudier la

conformation du tripeptide obtenu suite à des couplages peptidiques C- et N-terminaux avec d'autres aminoacides, afin de déterminer la nature du coude induit par ce mime de proline.

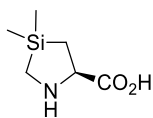
2) Introduction dans la séquence minimum active de la neurotensine

Comme abordé dans la partie précédente, la neurotensine constitue un analgésique plus puissant que la morphine à dose égale, sans présenter les effets secondaires des opioïdes. Cependant, sa courte durée de vie *in vivo*, due à une dégradation enzymatique, représente un inconvénient majeur. Le développement d'analogues possédant une meilleure stabilité métabolique est donc particulièrement souhaitable. Chaque acide aminé de la séquence minimum active NT₈₋₁₃ (H-Arg⁸-Arg⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³-OH) présente un rôle bien défini dans la liaison avec les récepteurs biologiques : les arginines en positions 8 et 9 possèdent des charges positives essentielles à la liaison avec le récepteur, la proline en position 10 permet de former un coude qui donne une conformation particulière au peptide, la tyrosine en position 11 possède un groupement aromatique nécessaire à l'activation du récepteur, et l'isoleucine en position 12 ainsi que la leucine en position 13 sont des acides aminés lipophiles qui se positionnent dans une cavité hydrophobe de l'enzyme.¹⁴⁸

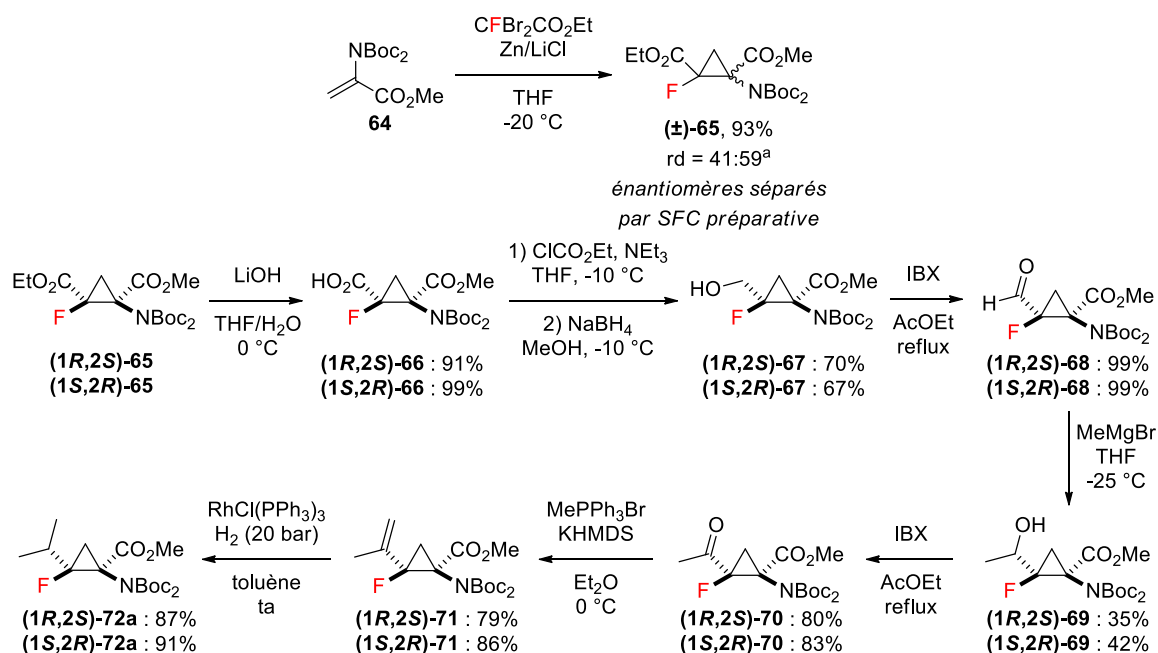
Le cyclopropane fluoré constituant un motif relativement lipophile, il est envisageable de l'incorporer à la séquence afin de modifier la métabolisation et les interactions hydrophobes du peptide avec son récepteur. Par ailleurs, il serait également possible d'étudier sa capacité à modifier la conformation du peptide en induisant un coude particulier. Cet axe du projet est effectué en collaboration avec l'équipe du Dr. Florine Cavelier de l'Institut des Biomolécules Max Mousseron (Université de Montpellier), qui étudie l'introduction d'acides aminés non-naturels dans des peptides bioactifs afin d'augmenter leur durée de vie en évitant les hydrolyses enzymatiques. Le laboratoire possède une expertise dans le domaine de la neurotensine et des mimes d'acides aminés silylés, qui possèdent une forte lipophilie et permettent d'augmenter la solubilité et le passage au travers des membranes. La silaproline (**Figure 43**), un mime de proline contenant un atome de silicium, a notamment été développée et offre de bons résultats en termes d'activité et de stabilité métabolique lorsqu'elle est introduite à la place de la proline dans la séquence minimum active de la neurotensine.¹⁴⁹

¹⁴⁸ Kleczkowska, P.; Lipkowski, A. W. *Eur. J. Pharmacol.* **2013**, *716*, 54–60.

¹⁴⁹ (a) Vivet, B.; Cavelier, F.; Martinez, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 807–811. (b) Cavelier, F.; Vivet, B.; Martinez, J.; Aubry, A.; Didierjean, C.; Vicherat, A.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2917–2923.


Figure 43 : Structure de la silaprolin.

Un mime de leucine contenant un cyclopropane fluoré a donc été synthétisé selon la méthode précédemment développée par notre groupe.¹²⁹ Après une réaction de cyclopropanation de type MIRC utilisant un carbénoïde de zinc fluoré, les deux énantiomères du diastéréoisomère *cis* majoritaire ont été séparés par SFC préparative sur phase stationnaire chirale par l'équipe de David Speybrouck (service analytique Janssen).¹⁵⁰ La fonctionnalisation a ensuite été effectuée sur chacun des deux énantiomères pour accéder aux mimes naturel **(1S,2R)-70** et non-naturel **(1R,2S)-70** de la leucine contenant un cyclopropane fluoré. L'ester est d'abord sélectivement saponifié pour obtenir l'acide correspondant **64**, qui est converti en alcool **65** par réduction de l'anhydride mixte intermédiaire formé. L'alcool **65** est alors oxydé à l'IBX pour former l'aldéhyde **66**, sur lequel du bromure de méthylmagnésium est additionné. L'alcool secondaire **67** ainsi obtenu est soumis à une séquence oxydation/réaction de Wittig/réduction pour créer le motif isopropyle (**Schéma 95**).


Schéma 95 : Synthèse d'un analogue de leucine.

^aDéterminé par RMN ¹⁹F sur le brut réactionnel.

Afin d'introduire ces acides aminés dans des peptides, des déprotections sélectives des fonctions amine et acide ont par la suite été effectuées (**Schéma 96**).

¹⁵⁰ Chiralpak IC, 3 μm, 100x4.6mm, CO₂/*i*PrOH 95:5 (+0.3% *i*PrNH₂), 3.5ml/min, t_R = 1.13 (**(1R,2S)-65**), 1.56 (**(1S,2R)-65**) min.

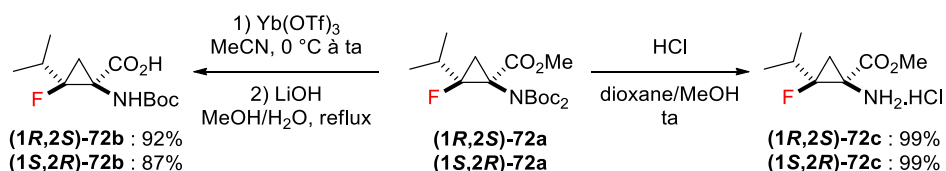


Schéma 96 : Déprotections sélectives.

Le mime **(1R,2S)-72** a ensuite été utilisé pour synthétiser deux analogues de la neurotensine à partir du JMV-449, dans lequel les arginines en position 8 et 9 sont remplacées par des lysines. En effet, celles-ci étant aussi chargées positivement, elles n'affectent pas la liaison avec le récepteur. De plus, la liaison amide entre ces lysines est réduite, ce qui fournit un peptide possédant une meilleure activité et une meilleure stabilité métabolique que la neurotensine.¹⁵¹

NT₈₋₁₃ : H-Arg⁸-Arg⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³-OH

JMV-438 : H-Lys⁸-Lys⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³-OH

JMV-449 : H-Lys⁸-ψ[CH₂NH]Lys⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³-OH

JMV-6630 : H-Lys⁸-ψ[CH₂NH]Lys⁹-Pro¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-**(1R,2S)-72**¹³-OH

JMV-6631 : H-Lys⁸-ψ[CH₂NH]Lys⁹-**(1R,2S)-72**¹⁰-Tyr¹¹-Ile¹²-Leu¹³-OH

Le premier peptide (JMV-6630) présente le cyclopropane fluoré en remplacement de la leucine en position 13, dans le but de moduler la lipophilie pour améliorer l'interaction avec la cavité hydrophobe. Le second peptide (JMV-6631), quant à lui, possède le cyclopropane fluoré en remplacement de la proline en position 10, ce qui pourrait permettre de modifier la conformation du peptide.

Ces deux peptides ont été soumis à des tests biologiques pour étudier leur activité. Pour cela, leur liaison avec les récepteurs NTS1 et NTS2 a été étudiée. Le peptide JMV-6630 se lie modérément à ces deux récepteurs. Le peptide JMV-6631, quant à lui, ne se lie pas du tout au récepteur NTS1 tandis qu'il possède une bonne affinité pour le récepteur NTS2 (**Figure 44, Tableau 18**). Cette excellente sélectivité en faveur du récepteur NTS2 est particulièrement intéressante dans la mesure où l'activation du récepteur NTS1 entraîne des effets secondaires tels qu'une baisse de la pression sanguine et de la température corporelle. L'activation du récepteur NTS2, en revanche, permet un effet analgésique sans déclencher les effets secondaires précédemment mentionnés.

¹⁵¹ (a) Lugin, D.; Vecchini, F.; Doulut, S.; Rodriguez, M.; Martinez, J.; Kitabgi, P. *Eur. J. Pharm.* **1991**, *205*, 191–198. (b) Dubuc, I.; Costentin, J.; Doulut, S.; Rodriguez, M.; Martinez, J.; Kitabgi, P. *Eur. J. Pharm.* **1992**, *219*, 327–329.

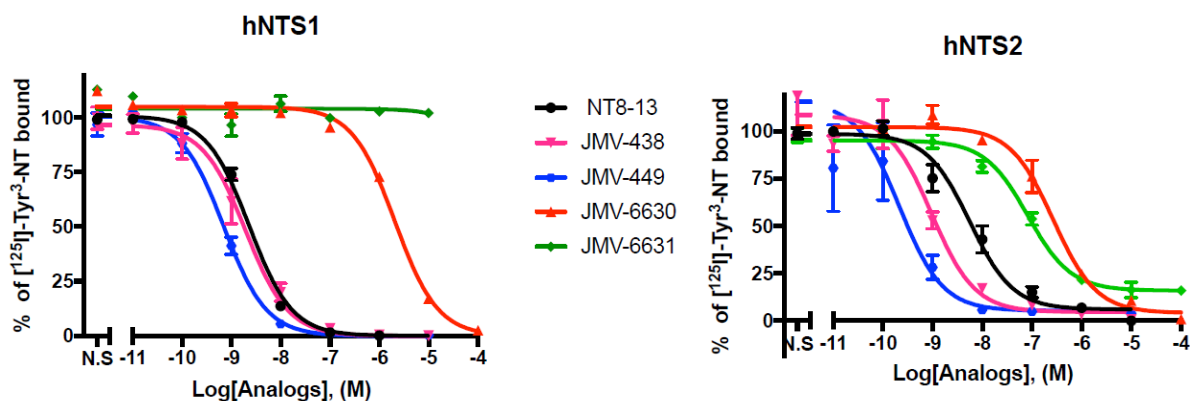


Figure 44 : Liaison des différents peptides avec les récepteurs hNTS1 et hNTS2.

| Composés | EC ₅₀ ± SEM (nM) | | Sélectivité hNTS1/hNTS2 |
|--------------------|-----------------------------|--------------|----------------------------|
| | hNTS1 | hNTS2 | |
| NT ₈₋₁₃ | 2,30 ± 0,14 | 5,61 ± 1,18 | 0,41 |
| JMV-438 | 1,94 ± 0,43 | 0,95 ± 0,36 | 2,04 |
| JMV-449 | 0,70 ± 0,08 | 0,21 ± 0,13 | 3,3 |
| JMV-6630 | 2070 ± 152 | 270,4 ± 51,1 | 7,65 |
| JMV-6631 | > 10000 | 82,4 ± 15,8 | > 120 |

Tableau 18 : Concentration efficace médiane des différents peptides pour les récepteurs NTS1 et NTS2.

Afin d'augmenter cette sélectivité pour le récepteur NTS2, il serait intéressant de cumuler l'introduction du cyclopropane fluoré (**1R,2S**)-**72** en position 10 avec d'autres modifications en position 11, telles que l'introduction d'une *N*-(4-hydroxyphényl)-glycine (hTyr)¹⁵² ou d'une lysine¹⁵³ (**Figure 45**).

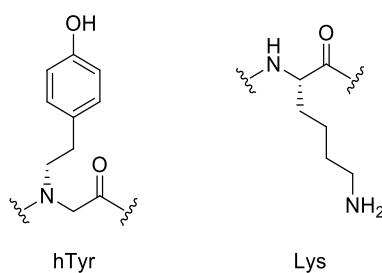


Figure 45 : Modification de la position 11 envisagées pour augmenter la sélectivité pour le récepteur NTS2.

Par ailleurs, il serait pertinent de remplacer le cyclopropane fluoré (**1R,2S**)-**72** par son énantiomère (**1S,2R**)-**72**, ainsi que par les diastéréoisomères *trans* (**1R,2R**)-**72** et (**1S,2S**)-**72** correspondants.

¹⁵² Einsiedel, J.; Held, C.; Hervet, M.; Plomer, M.; Tschammer, N.; Hübner, H.; Gmeiner, P. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2915–2923.

¹⁵³ Fanelli, R.; Floquet, N.; Besserer-Offroy, E.; Delort, B.; Vivancos, M.; Longpré, J.-M.; Renault, P.; Martinez, J.; Sarret, P.; Cavalier, F. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3303–3313.

L'introduction du cyclopropane non fluoré **73** peut également être envisagée afin d'étudier l'effet du fluor sur la sélectivité du peptide (**Figure 46**).

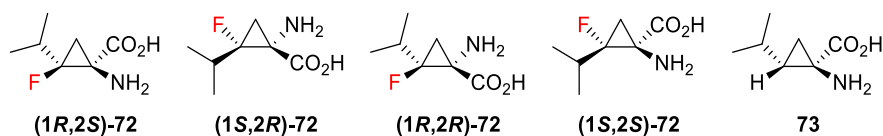


Figure 46 : Autres aminoacides à introduire en position 10.

Pour conclure ce chapitre, nous avons développé la synthèse d'un mime de proline contenant un cyclopropane fluoré à partir de la méthodologie développée dans le chapitre précédent. Cet aminoacide est susceptible de modifier la configuration et les affinités des molécules dans lequel il serait inséré. Dans ce cadre, nous avons également intégré un mime de leucine contenant un cyclopropane fluoré à la séquence minimum active de la neurotensine, ce qui permet d'obtenir une excellente sélectivité pour le récepteur NTS2. Les cyclopropanes fluorés présentent donc un intérêt certain pour une utilisation en chimie médicinale. Cependant, la méthodologie développée présente toujours un inconvénient majeur qui pourrait limiter son industrialisation : l'utilisation de composés diazos, réputés toxiques et explosifs. Afin de supprimer ces désagréments, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés diazos en flux continu, ce qui permettrait de limiter leur stockage.

CHAPITRE III

Synthèse de composés diazos en flux continu

CHAPITRE III – Synthèse de composés diazos en flux continu

1) Intérêt de la chimie en flux continu

a. Principales caractéristiques

L'utilisation de la chimie en flux continu en laboratoire s'est développée depuis quelques années et présente un certain nombre d'avantages par rapport à la chimie en réacteur classique.

Tout d'abord, la chimie en flux continu permet la manipulation de composés dangereux de manière plus sécuritaire. En effet, ceux-ci peuvent être formés puis directement consommés au sein du réacteur, ce qui limite leur accumulation et le risque d'exposition pour la personne qui les manipule. Par ailleurs, les réacteurs tubulaires ayant une grande surface spécifique, ils permettent un transfert de chaleur très efficace et une forte capacité de refroidissement, ce qui permet un meilleur contrôle en cas d'emballement thermique. Ainsi, cet outil a été utilisé pour effectuer différents types de réactions particulièrement sensibles telles que des nitrations,¹⁵⁴ des fluorations,¹⁵⁵ des diazotations¹⁵⁶ et des azidations.¹⁵⁷

De plus, la chimie en flux continu présente un fort avantage en termes de sélectivité. En effet, l'efficacité de mélange qu'elle permet d'atteindre limite la formation de certains sous-produits, comme par exemple ceux de disubstitution dans le cas de substitutions électrophiles aromatiques par des groupements électroattracteurs (**Figure 47**).¹⁵⁸

Par ailleurs, le contrôle du temps de résidence permet dans certains cas d'isoler préférentiellement soit le produit cinétique, soit le produit thermodynamique d'une réaction. Par exemple, lors de la lithiation du 1-bromo-2,5-diméthoxy-3-nitrobenzène, l'espèce formée s'isomérise peu à peu pour placer l'atome de lithium de la position 1 à la position 4. Yoshida a démontré que la réaction avec un aldéhyde en début de réacteur permet de former l'alcool secondaire en position 1 du cycle, tandis que la même réaction effectuée après un temps de résidence plus long permet de former l'alcool secondaire en position 4 du cycle (**Schéma 97**).¹⁵⁹

¹⁵⁴ Panke, G.; Schwalbe, T.; Stirner, W.; Taghavi-Moghadam, S.; Wille, G. *Synthesis* **2003**, *18*, 2827–2830.

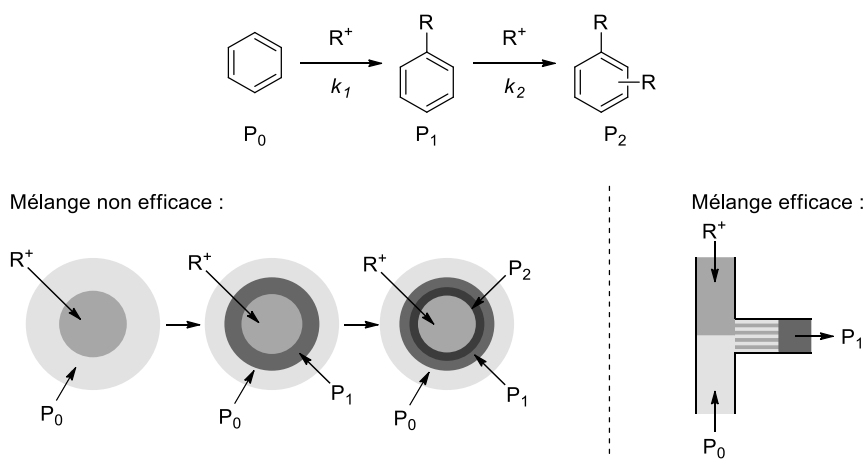
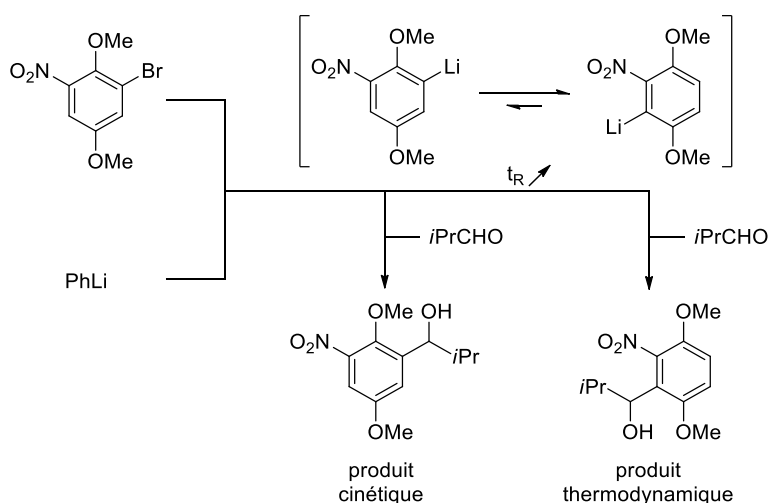
¹⁵⁵ Chambers, R. D.; Spink, R. C. H. *Chem. Commun.* **1999**, 883–884.

¹⁵⁶ Müller, S. T. R.; Wirth, T. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245–250.

¹⁵⁷ Sahoo, H. R.; Kralj, J. G.; Jensen, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5704–5708.

¹⁵⁸ Nagaki, A.; Togai, M.; Suga, S.; Aoki, N.; Mae, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11666–11675.

¹⁵⁹ Nagaki, A.; Kim, H.; Yoshida, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8063–8065.


Figure 47 : Importance de l'efficacité de mélange.

Schéma 97 : Produit cinétique *versus* thermodynamique.

La chimie en flux continu permet également la génération et la réaction d'intermédiaires sensibles qui se dégraderaient trop rapidement lors d'un procédé dans un réacteur classique, comme les composés aromatiques α -bromolithiés.¹⁶⁰ En effet, le contrôle des temps de résidence permet de faire réagir ces composés très instables avec des électrophiles. Yoshida a ainsi démontré qu'il était possible d'effectuer séquentiellement la dilithiation du 1,2-dibromobenzène en flux sans former le benzyne correspondant (**Schéma 98**).

¹⁶⁰ Usutani, H.; Tomida, Y.; Nagaki, A.; Okamoto, H.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3046–3047.

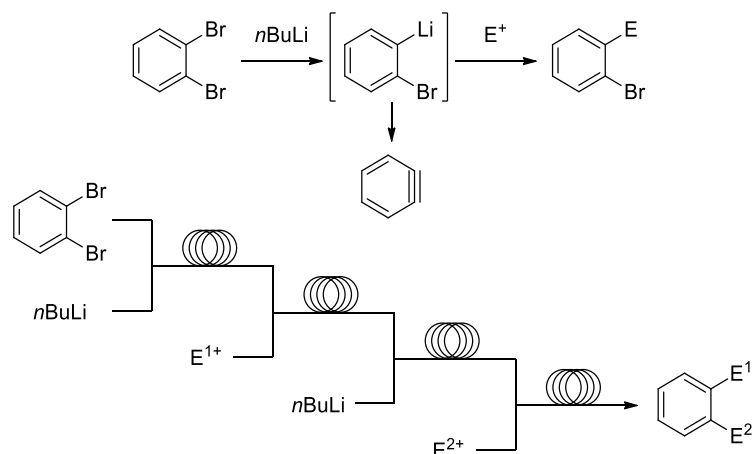


Schéma 98 : Génération d'intermédiaires sensibles.

Cette technologie présente un avantage non négligeable en catalyse organométallique, car elle permet le recyclage du catalyseur soit par extraction et réinjection en continu dans un liquide ionique,¹⁶¹ soit par immobilisation sur un support solide.¹⁶² Dans le cas de l'utilisation d'un liquide ionique pour effectuer un couplage de Heck entre l'iodure de phényle et l'acrylate de butyle, le produit de la réaction est extrait en phase organique en sortie de réacteur, tandis que les impuretés sont extraites en phase aqueuse. Seul le catalyseur reste dans le liquide ionique, dans lequel les réactifs sont à nouveau injectés en entrée de réacteur (**Schéma 99**). En revanche, un catalyseur supporté est fixé soit par liaisons covalentes, ioniques ou liaisons hydrogène sur un support, soit directement intégré dans un squelette organométallique par polymérisation de ses ligands.¹⁶³

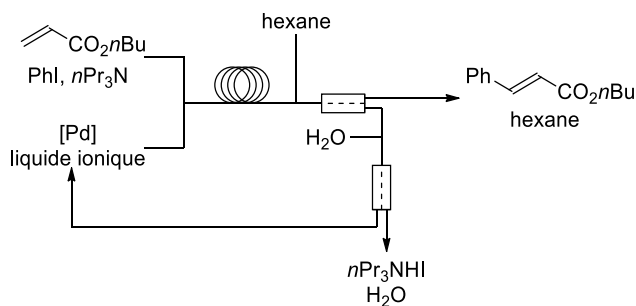


Schéma 99 : Recyclage du catalyseur dans un liquide ionique.

Enfin, la chimie en flux continu permet d'effectuer des réactions photocatalysées de manière plus efficace. En effet, la montée en échelle de ce type de réaction en réacteur classique n'est pas aisée car l'absorbance des photons décroît rapidement avec l'épaisseur du milieu réactionnel que ceux-ci

¹⁶¹ Liu, S.; Fukuyama, T.; Sato, M.; Ryu, I. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 477–481.

¹⁶² Haswell, S. J.; O'Sullivan, B.; Styring, P. *Lab Chip* **2001**, *1*, 164–166.

¹⁶³ Zhao, D.; Ding, K. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 928–944.

doivent traverser. Dans le cas de réacteurs tubulaires, la grande surface spécifique permet d'irradier un volume bien plus important de solution de manière homogène.¹⁶⁴

b. Applications à la synthèse de composés diazos

Malgré leur grande utilité synthétique, les composés diazos sont peu utilisés dans l'industrie car ils présentent une certaine toxicité, une potentielle explosivité et une instabilité qui limite leur stockage. La chimie en flux continu peut donc être une alternative pour les utiliser, puisque leur synthèse à partir de précurseurs non dangereux, leur purification et leur mise en réaction se fait en continu sur de petites quantités à la fois et ne nécessite pas de manipulation de la part d'un opérateur.¹⁶⁵

La synthèse de composés diazos en flux continu a débuté avec le plus simple d'entre eux, le diazométhane. Le Diazald (*N*-méthyl-*N*-nitroso-*p*-toluènesulfonamide) est un réactif connu pour générer du diazométhane sous traitement avec une base.¹⁶⁶ Cette méthode a été appliquée avec succès par Stark afin d'effectuer des réactions d'estérification (**Schéma 100**).

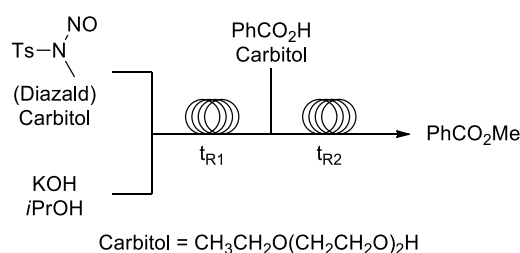


Schéma 100 : Synthèse du diazométhane en flux continu.

Cependant, cette méthode n'est pas compatible avec les composés sensibles en milieu basique en raison de l'utilisation d'hydroxyde de potassium pour générer le diazométhane. Pour séparer le diazométhane de la solution dans laquelle il est formé, Kim a mis au point un microréacteur dans lequel le diazométhane diffuse à travers une membrane hydrophobe en poly(diméthylsiloxane) (PDMS) pour rejoindre le milieu réactionnel (**Schéma 101**).¹⁶⁷

¹⁶⁴ Neumann, M.; Zeitler, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2658–2661.

¹⁶⁵ Revues : (a) Müller, S. T. R.; Wirth, T. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245–250. (b) Deadman, B. J.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 2298–2308.

¹⁶⁶ Struempel, M.; Ondruschka, B.; Daute, R.; Stark, A. *Green Chem.* **2008**, *10*, 41–43.

¹⁶⁷ Maurya, R. A.; Park, C. P.; Lee, J. H.; Kim, D.-P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5952–5955.

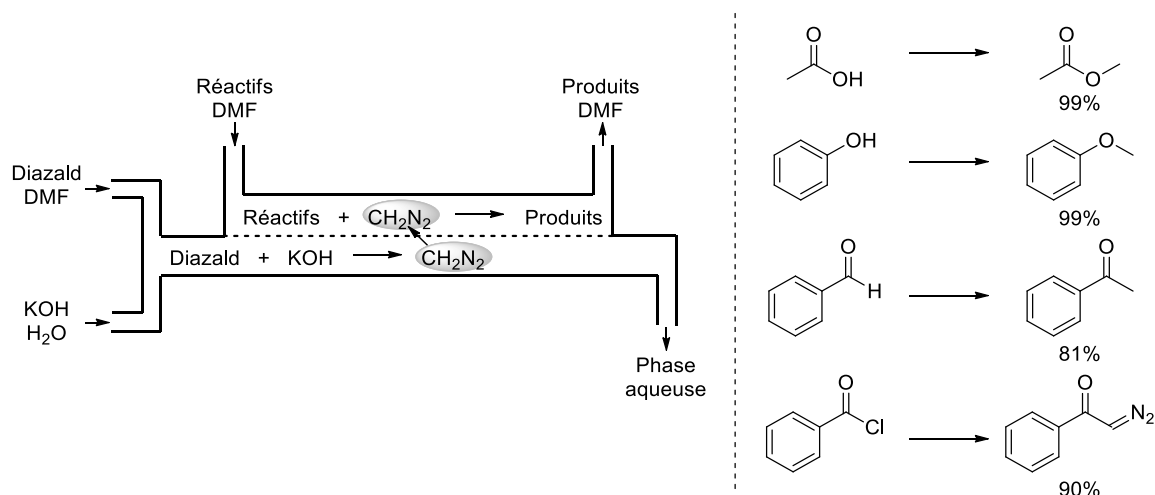


Schéma 101 : Isolation du diazométhane par diffusion à travers une membrane.

En raison de la faible surface d'échange présente sur la membrane, cette méthode est limitée en termes de rendement horaire. Par ailleurs, le PDMS n'est pas compatible avec certains solvants organiques tels que le THF. Pour cette raison, Kappe a utilisé un réacteur de type « tube in tube », dans lequel la membrane interne est en téflon.¹⁶⁸ Le diazométhane ainsi généré a été utilisé pour effectuer des réactions d'estérification, de méthylation de tétrazoles, d'addition [3+2] et de cyclopropanation (**Schéma 102**).

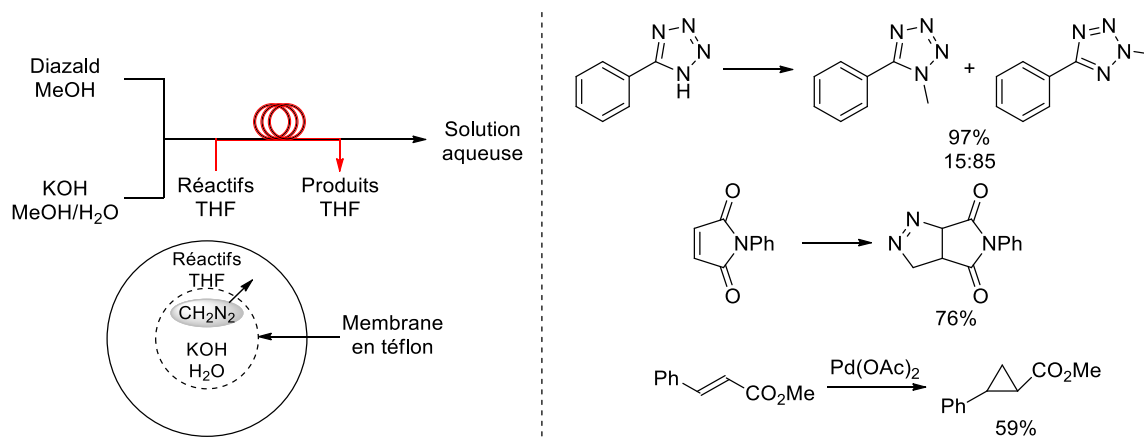


Schéma 102 : Utilisation d'un réacteur « tube in tube ».

Plus récemment, la synthèse de triméthylsilyldiazométhane en flux continu a été mise au point par Lebel par diazotation de triméthylsilylméthylamine en présence de propyldinitrite (**Schéma 103**). Ce composé diazo a été utilisé pour effectuer des estérifications d'acides carboxyliques et des cycloadditions [3+2] avec des alcynes en flux continu.¹⁶⁹

¹⁶⁸ Mastronardi, F.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590–5593.

¹⁶⁹ Audubert, C.; Gamboa Marin, O. J.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6294–6297.

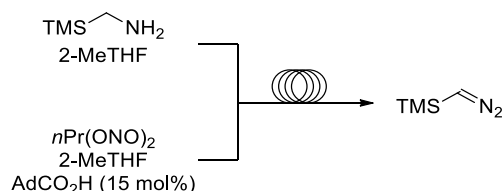


Schéma 103 : Synthèse de triméthylsilyldiazométhane.

Ley a développé la diazotation d'acides aminés en flux continu en présence de nitrite de sodium, pour former différents α -hydroxyacides. Une triple extraction automatisée et contrôlée par caméra permet de purifier le produit en sortie de réacteur (**Schéma 104**).¹⁷⁰

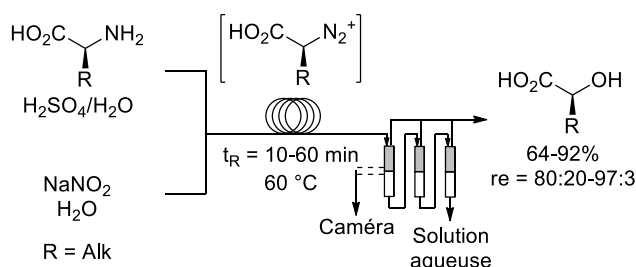


Schéma 104 : Diazotation d'acides aminés en flux continu.

Ce type de méthodologie a également été appliqué à la synthèse du diazoacétate d'éthyle¹⁷¹ et du trifluorométhylsilyldiazométhane.¹⁷² La synthèse de ce dernier se fait au moyen d'un réacteur « tube in tube » dans lequel le composé diazo diffuse pour rejoindre le milieu réactionnel.

La synthèse d' α -diazocarbonyles en flux continu par réaction de Bamford-Stevens a été exploitée par Moody et Hayes. Les sulfonylhydrazones sont décomposées en présence de triéthylamine dans un réacteur chauffé, puis le milieu est passé sur une colonne de silice traitée à la triéthylamine pour capter l'acide sulfonique libéré. Les α -alkyl et α -aryldiazoacétates ainsi obtenus sont utilisés pour effectuer des insertions O-H et N-H (**Schéma 105**).¹⁷³

¹⁷⁰ Hu, D. X.; O'Brien, M.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4246–4249.

¹⁷¹ Delville, M. M. E.; van Hest, J. C. M.; Rutjes, F. P. J. T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1813–1818.

¹⁷² Pieber, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1076–1079.

¹⁷³ Bartrum, H. E.; Blakemore, D. C.; Moody, C. J.; Hayes, C. J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9586–9589.

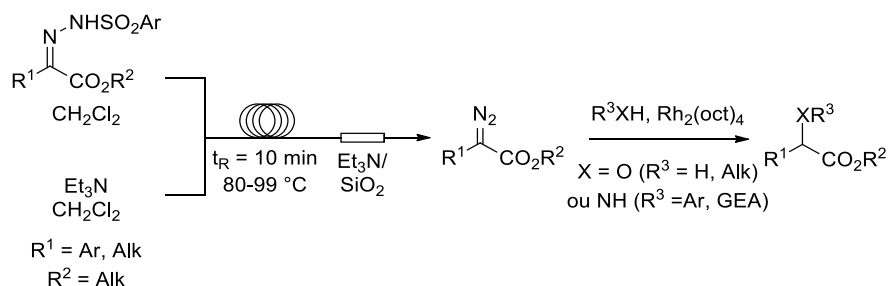


Schéma 105 : Dégradation de sulfonylhydrazones en flux continu.

Ley a quant à lui développé une méthode d'accès à des aryldiazométhanes par oxydation d'hydrazones libres par le dioxyde de manganèse. Le diazo ainsi formé est mis en réaction avec différents acides boroniques pour effectuer un couplage sp^2 - sp^3 , tandis que la colonne d'oxydant peut être recyclée à l'aide de peroxyde de *tert*-butyle. Notons que dans ce cas le diazo reste contaminé par un excès de base de Hünig, ce qui limite les applications de cette méthode (**Schéma 106**).¹⁷⁴

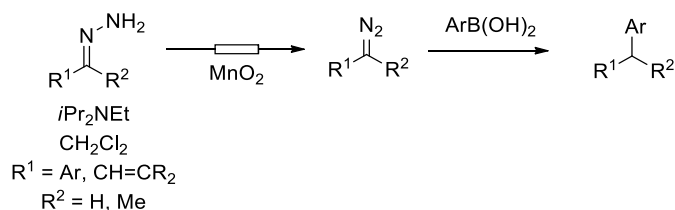


Schéma 106 : Oxydation d'hydrazones libres en flux continu.

De manière similaire, Moody a utilisé un oxydant supporté sur résine polymère, basé sur l'iodamine-T, afin d'effectuer la synthèse de composés diazos donneur-accepteurs. Cette méthode présente l'avantage de ne pas utiliser de métaux lourds et d'obtenir le composé diazo sans contamination. La colonne d'oxydant peut ici être recyclée par passage d'une solution aqueuse d'iode et d'hydroxyde de potassium (**Schéma 107**).¹⁷⁵

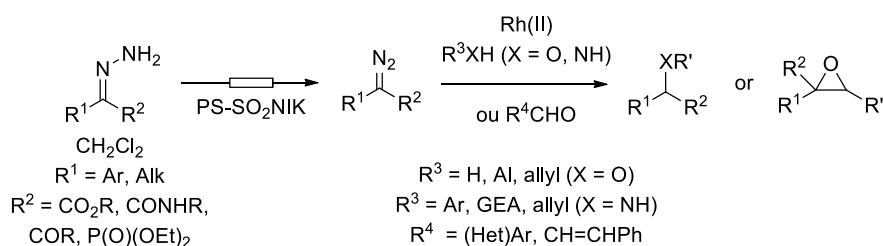


Schéma 107 : Oxydation d'hydrazones à l'aide d'un oxydant supporté sur résine polymère.

Charette a récemment développé une autre méthode d'accès à des aryldiazométhanes, par décomposition de sulfonylhydrazones en présence de tétraméthylguanidine comme base. L'ajout de

¹⁷⁴ Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Lou, S.-B.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1120–1125.

¹⁷⁵ Nicolle, S. M.; Hayes, C. J.; Moody, C. J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4576–4579.

formamide dans le milieu permet de solubiliser les substrats dans le dichlorométhane, et le sel formé comme sous-produit de la réaction est simplement extrait à l'aide d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate d'ammonium. Les diazos ainsi obtenus peuvent être utilisés dans des réactions sensibles à l'eau et aux bases de Lewis telles qu'une expansion de cycle de cétone cyclique, une époxydation catalysée au cuivre ou une cyclopropanation de type Simmons-Smith (**Schéma 108**).¹⁷⁶

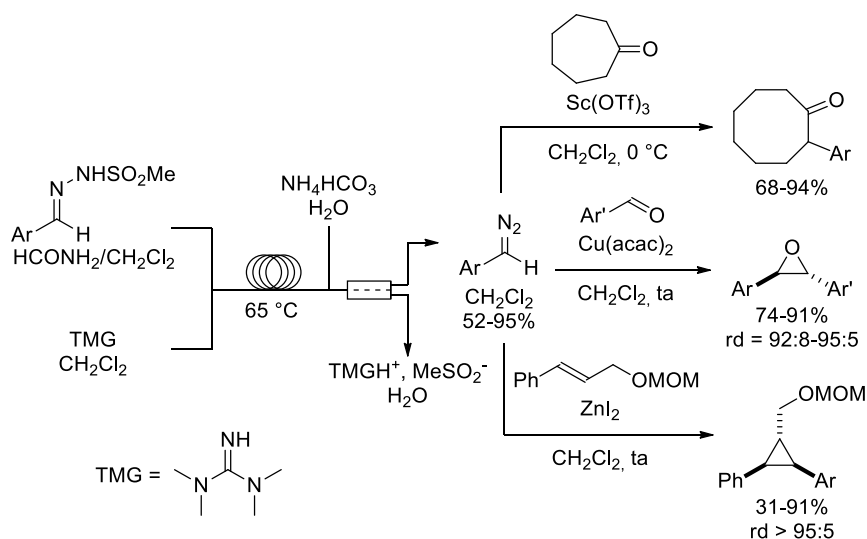


Schéma 108 : Purification du diazo par extraction en flux continu.

Une méthode de transfert de diazo d'un azoture de sulfonyle à l'acétoacétate d'éthyle en flux continu a été mise au point par Wheeler, en présence de DABCO. La réaction est stoppée par de l'eau en sortie de réacteur, puis des extractions manuelles sont effectuées pour récupérer le diazo souhaité (**Schéma 109**).¹⁷⁷

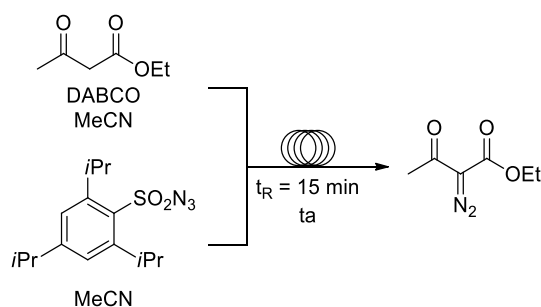


Schéma 109 : Transfert de diazo en flux continu.

De manière similaire, Wirth a développé une synthèse du phényldiazoacétate pour laquelle les extractions sont effectuées en flux continu. Le composé diazo ainsi synthétisé a ensuite été utilisé pour

¹⁷⁶ Lévesque, E.; Laporte, S. T.; Charette, A. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 837–841.

¹⁷⁷ Wheeler, R. C.; Benali, O.; Deal, M.; Farrant, E.; MacDonald, S. J. F.; Warrington, B. H. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 704–710.

effectuer des réactions d'insertion O-H, N-H et S-H (**Schéma 110**).¹⁷⁸ Cependant, ces deux méthodes utilisent l'azoture de sulfonyle directement comme réactif, malgré sa potentielle explosivité.

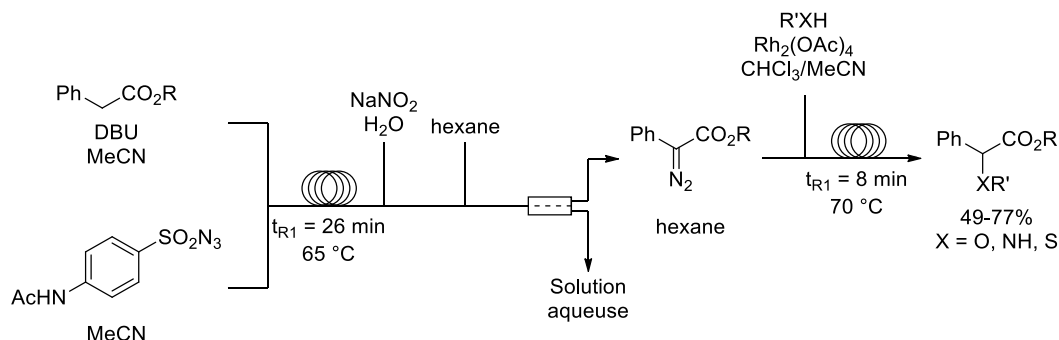


Schéma 110 : Transfert de diazo en flux continu.

Maguire a quant à elle mis au point un procédé dans lequel l'azoture de tosylo est synthétisé en flux continu à partir du chlorure de tosylo et de l'azoture de sodium, puis consommé pour effectuer le transfert de diazo à divers composés méthyléniques diaccepteurs, tels que des β -cétoesters, des β -cétoamides, des β -cétosulfones et des malonates. L'ajout d'acétylacétonate de sodium en sortie de réacteur permet de consommer l'excès d'azoture de sulfonyle (**Schéma 111**).¹⁷⁹ Le transfert de diazo est néanmoins effectué en milieu biphasique, ce qui peut éventuellement constituer un problème concernant la stabilité du composé diazo formé en présence d'eau.

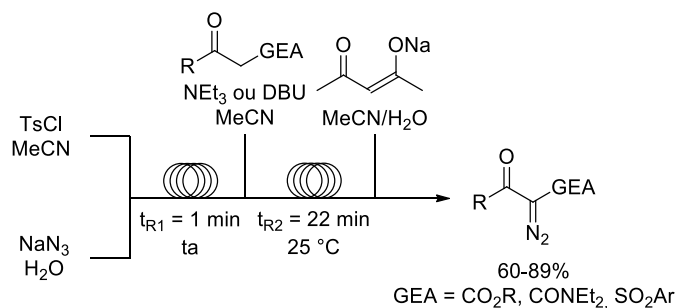


Schéma 111 : Synthèse et utilisation de l'azoture de *p*-toluènesulfonyle en flux continu.

A ce jour, la synthèse de composés diazos diaccepteurs en flux continu est limitée en termes de substrats. En effet, il n'existe aucune méthode pour accéder à certains composés diazos tels que les cyanodiazooacétates ou les nitrodiazooacétates en flux continu. Ceux-ci se situant au cœur de notre méthodologie de cyclopropanation d'alcènes fluorés, nous avons donc envisagé de développer leur synthèse en flux continu. L'ensemble de ce travail a été effectué lors d'un séjour de six mois dans l'équipe du Pr. André B. Charette à l'Université de Montréal (Canada).

¹⁷⁸ Müller, S. T. R.; Murat, A.; Maillos, D.; Lesimple, P.; Hellier, P.; Wirth, T. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 7016–7020.

¹⁷⁹ Deadman, B. J.; O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Crowley, D. C.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3423–3431.

2) Synthèse et utilisation en flux continu de l'azoture de nonafluorobutanesulfonyle comme agent de transfert de diazo

Une des méthodes les plus répandues et directes pour la synthèse d' α -diazocarbonyles est le transfert de diazo d'un azoture de sulfonyle à un composé méthylnique. Ce type de réaction a été introduit par Regitz en 1967.¹⁸⁰ L'azoture de *p*-toluènesulfonyle réagit avec le composé méthylnique en présence d'une base pour fournir le diazo correspondant ainsi que du *p*-toluènesulfonylamide (**Schéma 112**).

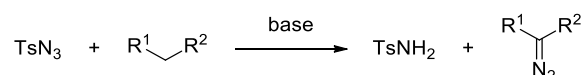


Schéma 112 : Transfert de diazo de l'azoture de *p*-toluènesulfonyle à un composé méthylnique.

Pendant, pour certains substrats, l'azoture de *p*-toluènesulfonyle n'est pas assez électrophile pour effectuer le transfert de diazo. Cet inconvénient, combiné à sa potentielle explosivité, a conduit à la mise au point de nouveaux agents de transfert de diazo.

Charette a notamment développé une méthode utilisant l'azoture de trifluorométhanesulfonyle. Celle-ci présente un avantage sécuritaire car elle permet de stocker et d'utiliser l'azoture de sulfonyle en solution. Par ailleurs, elle permet d'accéder à des cyanodiazocarbonyles et des nitrodiazocarbonyles, qui ne sont pas accessibles avec l'azoture de *p*-toluènesulfonyle (**Schéma 113**).¹⁸¹

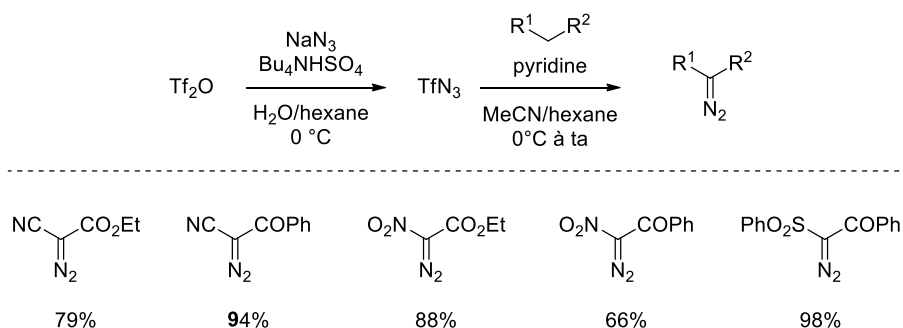


Schéma 113 : Utilisation de l'azoture de trifluorométhanesulfonyle pour accéder aux diazo diaccepteurs.

Cette méthode emploie néanmoins de l'anhydride triflique, qui est un réactif coûteux. La substitution de celui-ci par le fluorure de nonafluorobutanesulfonyle, plus encombré et moins onéreux, permet la formation d'un azoture de sulfonyle plus stable et tout aussi efficace pour le transfert de diazo, comme démontré par Chiara et Suárez (**Schéma 114**).¹⁸²

¹⁸⁰ Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 733–749.

¹⁸¹ (a) Wurz, R. P.; Lin, W.; Charette, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8845–8848. (b) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252–9254. (c) Fritschi, S.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2024–2034.

¹⁸² (a) Chiara, J. L.; Suárez, J. R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 575–579. (b) S. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6503–6504.

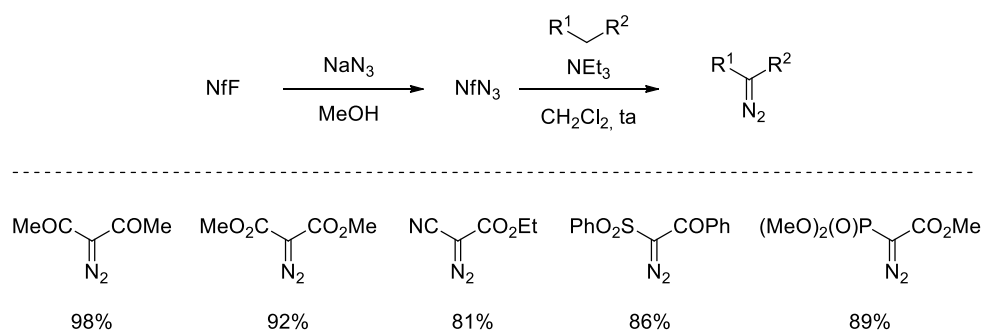


Schéma 114 : Utilisation de l'azoture de nonafluorobutanesulfonyle.

Notre objectif était d'adapter cette méthodologie en flux continu, afin d'éviter le stockage de l'azoture de sulfonyle et de le faire réagir directement avec le composé méthylnique. Pour ce faire, il est indispensable que le milieu soit homogène en tout temps, ce qui n'est pas le cas pour la formation de l'azoture de sulfonyle (l'azoture de sodium n'étant pas soluble dans le méthanol). Nous avons donc envisagé une alternative en nous inspirant d'une méthode développée par Moses, qui utilise l'azoture de triméthylsilyle. Celle-ci présente par ailleurs l'avantage de former du fluorure de triméthylsilyle comme sous-produit, qui est un composé soluble et volatil. Une large gamme d'azotures de sulfonyle aromatiques est ainsi formée. Dans le cas d'un azoture de sulfonyle aliphatique, la base (DBU) est simplement remplacée par de la DMAP (**Schéma 115**).¹⁸³

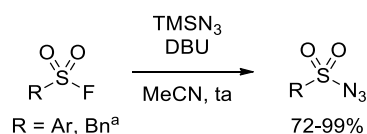


Schéma 115 : Formation de l'azoture de sulfonyle à l'aide d'azoture de triméthylsilyle.

^aUtilisation de DMAP plutôt que DBU

Notre idée initiale consistait donc à préparer l'azoture de nonafluorobutanesulfonyle en flux continu par réaction entre le fluorure de nonafluorobutanesulfonyle et l'azoture de triméthylsilyle au moyen de DMAP supportée comme base. Le cyanoacétate d'éthyle serait alors additionné dans le système pour réagir avec l'azoture de nonafluorobutanesulfonyle en présence de triéthylamine supportée, et former ainsi le diazo correspondant avec le nonafluorobutanesulfonamide comme sous-produit (**Schéma 116**).

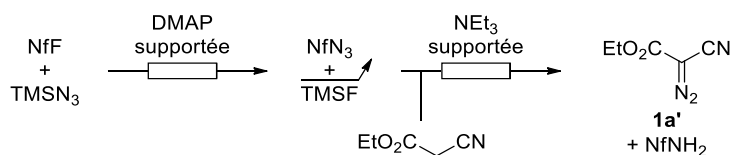
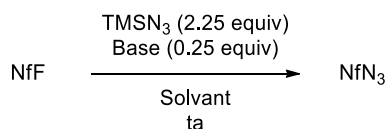


Schéma 116 : Idée initiale.

¹⁸³ Barrow, A. S.; Moses, J. E. *Synlett* **2016**, 27, 1840–1843.

a. Mise au point des conditions réactionnelles

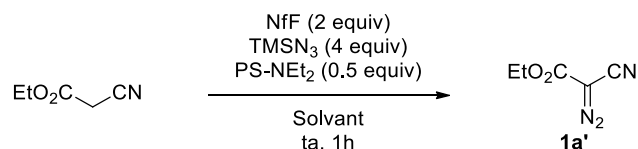
Un premier criblage de bases pour la formation de l'azoture de sulfonyle a tout d'abord été effectué en verrerie classique. La DMAP supportée sur silice a été testée avec de l'acétonitrile comme solvant, ce qui permet de consommer entièrement le fluorure de sulfonyle. Malheureusement, la faible solubilité du substrat dans l'acétonitrile conduit à une mauvaise reproductibilité de la réaction (**Tableau 19**, entrées 1 et 1bis). Pour cette raison, le solvant a été remplacé par du dichlorométhane, mais la réaction est beaucoup plus lente puisqu'il est nécessaire d'attendre une heure pour obtenir une conversion satisfaisante (**Tableau 19**, entrée 2). Différentes bases solubles ont alors été testées, mais une non-conservation de la matière est observée dans tous les cas, potentiellement en raison de la dégradation du produit en des composés volatils (**Tableau 19**, entrées 3 à 8). Cependant, il est important de souligner que d'autres bases que la DMAP permettent d'effectuer la réaction, comme la triéthylamine (**Tableau 19**, entrée 6). Nous avons donc envisagé d'effectuer la réaction de formation de l'azoture de sulfonyle et celle de transfert de diazo en une seule fois, ce qui permettrait de consommer l'azoture de sulfonyle au fur et à mesure de sa formation, et éviter ainsi sa dégradation.



| Entrée | Base | Solvant | Temps de réaction | RMN ¹⁹ F ^a | |
|--------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|------------------|
| | | | | NfF | NfN ₃ |
| 1 | Si-DMAP | MeCN | 15 min | 0% | 75% |
| 1bis | Si-DMAP | MeCN | 15 min | 0% | 25% |
| 2 | Si-DMAP | CH ₂ Cl ₂ | 1 h | 6% | 58% |
| 3 | DMAP | CH ₂ Cl ₂ | 30 min | 11% | 47% |
| 4 | Pyridine | CH ₂ Cl ₂ | 30 min | 24% | 0% |
| 5 | K ₂ CO ₃ | CH ₂ Cl ₂ | 30 min | 28% | 0% |
| 6 | Et ₃ N | CH ₂ Cl ₂ | 30 min | 16% | 48% |
| 7 | DIPEA | CH ₂ Cl ₂ | 30 min | 13% | 35% |
| 8 | DBU | CH ₂ Cl ₂ | 30 min | 6% | 49% |

Tableau 19 : Criblage de bases en ballon.^aAjout de PhF comme étalon.

Un premier essai de diazotation du cyanoacétate d'éthyle en présence de fluorure de nonafluorobutanesulfonyle, d'azoture de triméthylsilyle et de triéthylamine supportée sur polystyrène a permis de former le composé diazo souhaité à hauteur de 21%, malgré une quantité importante de produit de départ restant (62%) et la formation d'un produit secondaire non identifié (9%) (**Tableau 20**, entrée 1). Pour augmenter la conversion tout en conservant une bonne homogénéité du milieu, le solvant a été remplacé par un mélange de dichlorométhane et d'acétonitrile dans une proportion 1:1 (**Tableau 20**, entrée 2).



| Entrée | Solvant | RMN ¹ H ^a | | |
|--------|---|---------------------------------|--------|--------------------|
| | | diazo | départ | produit secondaire |
| 1 | CH ₂ Cl ₂ | 21% | 62% | 9% |
| 2 | CH ₂ Cl ₂ /MeCN 1:1 | 28% | 48% | 6% |

Tableau 20 : Premiers essais de procédure « one-pot » en verrerie classique.

^aAjout de PhF comme étalon.

Une tentative de transfert de cette réaction du ballon au flux continu a alors été effectuée, mais une non-conservation de la matière a été observée, comme si une partie du produit restait absorbée sur la colonne (**Schéma 117**).

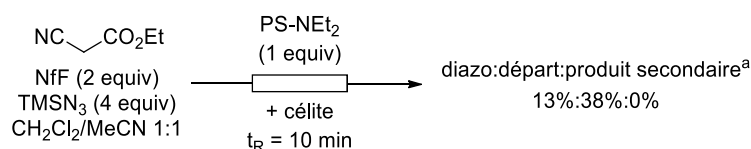
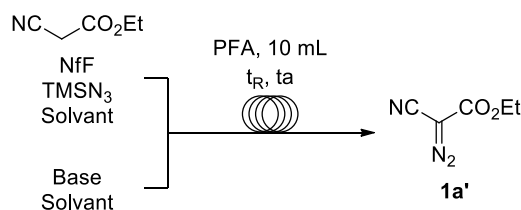


Schéma 117 : Première tentative en flux continu.

^aAjout de PhF comme étalon.

Pour remédier à ce problème, le retour à une base soluble a été envisagé. Un mélange de cyanoacétate d'éthyle, de fluorure de nonafluorobutanesulfonyl et d'azoture de triméthylsilyle a donc été injecté *via* une boucle, tandis que la base a été injectée *via* une deuxième boucle pour réagir dans un réacteur en PFA de 10 mL. L'utilisation de triéthylamine a alors permis d'obtenir majoritairement le diazo avec un temps de résidence dans le réacteur de 10 minutes (**Tableau 21**, entrée 1). La diminution du temps de résidence à 5 minutes entraîne une diminution de la conversion (**Tableau 21**, entrée 2), mais une augmentation du temps de résidence ne permet pas d'augmenter la conversion (**Tableau 21**, entrée 3). L'utilisation de tétraméthylguanidine (TMG), qui est une base plus forte que la triéthylamine, permet d'effectuer la réaction dans le dichlorométhane seul avec une bonne conversion (**Tableau 21**, entrée 5). Ce point est particulièrement avantageux car l'acétonitrile n'est pas compatible avec certaines réactions comme la cyclopropanation, ce qui limiterait la portée d'utilisation des solutions de composés diazos préparées avec cette méthode. Enfin, le temps de résidence a pu être réduit à 5 minutes et les quantités de fluorure de nonafluorobutanesulfonyl, d'azoture de triméthylsilyle et de tétraméthylguanidine à 1.5 équivalents chacun (**Tableau 21**, entrée 8).



| Entrée | Solvant | Base | Nombre d'équivalents NfF/TMSN ₃ /base | t _R | RMN ¹ H | | |
|----------------|---|-------------------|--|----------------|--------------------|--------|--------------------|
| | | | | | diazo | départ | produit secondaire |
| 1 | CH ₂ Cl ₂ /MeCN 1:1 | Et ₃ N | 2/4/1 | 10 min | 62% | 20% | 18% |
| 2 | CH ₂ Cl ₂ /MeCN 1:1 | Et ₃ N | 2/4/1 | 5 min | 49% | 40% | 11% |
| 3 | CH ₂ Cl ₂ /MeCN 1:1 | Et ₃ N | 2/4/1 | 15 min | 63% | 18% | 19% |
| 4 ^a | CH ₂ Cl ₂ /MeCN 1:1 | TMG | 2/4/1 | 10 min | 70% | 0% | 30% |
| 5 ^b | CH ₂ Cl ₂ | TMG | 2/2/1 | 10 min | 74% | 6% | 20% |
| 6 ^b | CH ₂ Cl ₂ | TMG | 2/2/2 | 10 min | 78% | 4% | 18% |
| 7 ^b | CH ₂ Cl ₂ | TMG | 2/2/2 | 5 min | 73% | 0% | 27% |
| 8 ^b | CH ₂ Cl ₂ | TMG | 1.5/1.5/1.5 | 5 min | 79% | 0% | 21% |

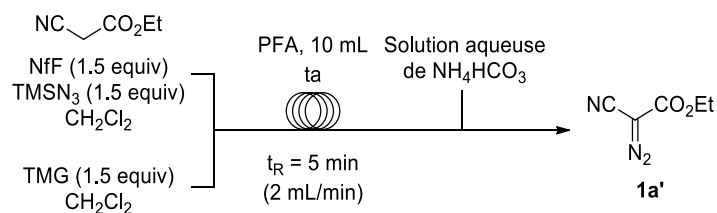
Tableau 21 : Optimisation des conditions de réaction en flux continu.

^aLa réaction est stoppée dans une solution aqueuse saturée de Na₂CO₃. ^bLa réaction est stoppée dans l'eau.

b. Traitement de la réaction

A ce stade, le principal enjeu était le traitement de la réaction. En effet, le sous-produit majoritaire de la réaction est constitué d'un sel de nonafluorobutanesulfonamide et de tétraméthylguanidine.

Dans un premier temps, il a été envisagé de retirer ce sel du milieu réactionnel par extraction au moyen d'une solution aqueuse de bicarbonate d'ammonium. L'injection d'une solution à 1 M de NH₄HCO₃ au même débit que celui sortant du réacteur ne permet pas d'extraire la totalité de ce sel, qui est toujours présent à hauteur de 0.38 équivalents (**Tableau 22**, entrée 1). L'augmentation du débit de la solution de NH₄HCO₃ (**Tableau 22**, entrée 2) ainsi que la diminution de la concentration de cette solution (**Tableau 22**, entrées 4 et 5) permettent une meilleure extraction. Toutefois, d'épaisses émulsions sont observées ce qui complique la séparation des phases, et conduit ainsi à une perte de matière en phase aqueuse : seulement 52% de composé diazo sont récupérés dans les meilleures conditions d'extraction (**Tableau 22**, entrée 5).

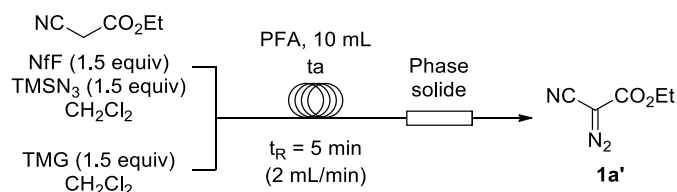


| Entrée | Concentration de NH_4HCO_3 | Débit de NH_4HCO_3 | RMN $^1\text{H}^a$ diazo:départ:produit secondaire | TMG restante ^a | NfNH ₂ restant ^a |
|--------|--|------------------------------------|--|---------------------------|--|
| 1 | 1 M | 2 mL/min | 55%:0%:15% | 0.38 equiv | 0.37 equiv |
| 2 | 1 M | 4 mL/min | 57%:0%:17% | 0.29 equiv | 0.23 equiv |
| 3 | 2 M | 4 mL/min | 59%:0%:7% | 0.44 equiv | 0.37 equiv |
| 4 | 0.5 M | 4 mL/min | 61%:0%:19% | 0.22 equiv | 0.19 equiv |
| 5 | 0.1 M | 4 mL/min | 52%:0%:16% | 0.16 equiv | 0.19 equiv |

Tableau 22 : Optimisation des conditions d'extraction en flux continu.

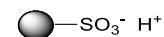
^aAjout de PhF comme étalon.

Il semblerait donc que le sel de nonafluorobutanesulfonamide et de tétraméthylguanidine formé au cours de la réaction soit partiellement hydrophobe en raison de la présence d'une longue chaîne perfluorée, ce qui complique le développement d'une méthode d'extraction en flux continu. Pour cette raison, nous avons alors envisagé de retirer ce sel par traitement sur phase solide.

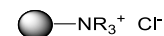


| Entrée | Phase solide | Rendement RMN $^1\text{H}^a$ | TMG restante ^a | NfNH ₂ restant ^a |
|--------|--|------------------------------|---------------------------|--|
| 1 | Al_2O_3 neutre | 56% | 0.54 equiv | 0.16 equiv |
| 2 | Al_2O_3 basique | 78% | 0.61 equiv | 0.29 equiv |
| 3 | DOWEX 50WX8 | 69% | traces | 0.83 equiv |
| 4 | DOWEX 50WX8 + DOWEX 1X8 | 60% | traces | 0.47 equiv |
| 5 | DOWEX 50WX8 + K_2CO_3 | 60% | traces | 0.39 equiv |
| 6 | DOWEX 50WX8 + Teflon $(\text{CF}_2)_n$ | 60% | traces | 0.80 equiv |
| 7 | DOWEX 50WX8 + PS- NET_2 | 63% | traces | traces |

DOWEX 50WX8 =



DOWEX 1X8 =


Tableau 23 : Différentes phases solides utilisées pour le traitement en flux continu.

^aAjout de PhF comme étalon.

Des alumines (neutre et basique) ont tout d'abord été testées, ce qui permet de diminuer la quantité de sel sans le retirer totalement (**Tableau 23**, entrées 1 et 2). L'utilisation d'une résine échangeuse de cations (DOWEX 50WX8) permet d'enlever entièrement la tétraméthylguanidine mais pas le nonafluorobutanesulfonamide (**Tableau 23**, entrée 3). La quantité de ce dernier peut être diminuée grâce à l'utilisation d'une résine échangeuse d'anions (DOWEX 1X8) (**Tableau 23**, entrée 4) ou de carbonate de potassium (**Tableau 23**, entrée 5). Le Teflon a également été testé pour retenir la chaîne perfluorée du nonafluorobutanesulfonamide, sans succès (**Tableau 23**, entrée 6). Finalement, la triéthylamine supportée sur polystyrène permet de le retirer totalement (**Tableau 23**, entrée 7).

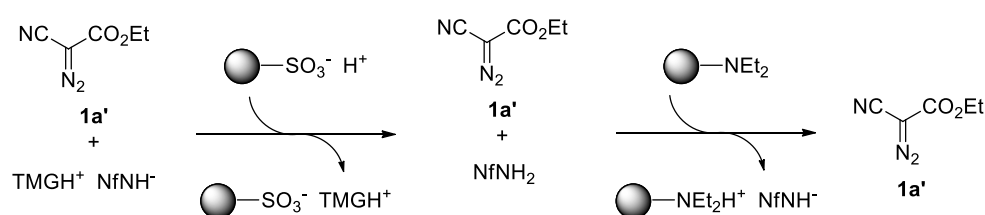


Schéma 118 : Traitement retenu.

Par ailleurs, la colonne de triéthylamine supportée sur polystyrène peut être recyclée par passage d'une solution de triéthylamine dans le dichlorométhane. Cependant, toutes les tentatives de recyclage de la colonne de DOWEX 50WX8 ont été infructueuses (HCl dans l'eau ou l'éther diéthylique, H₂SO₄ dans l'eau, APTS dans l'éthanol).

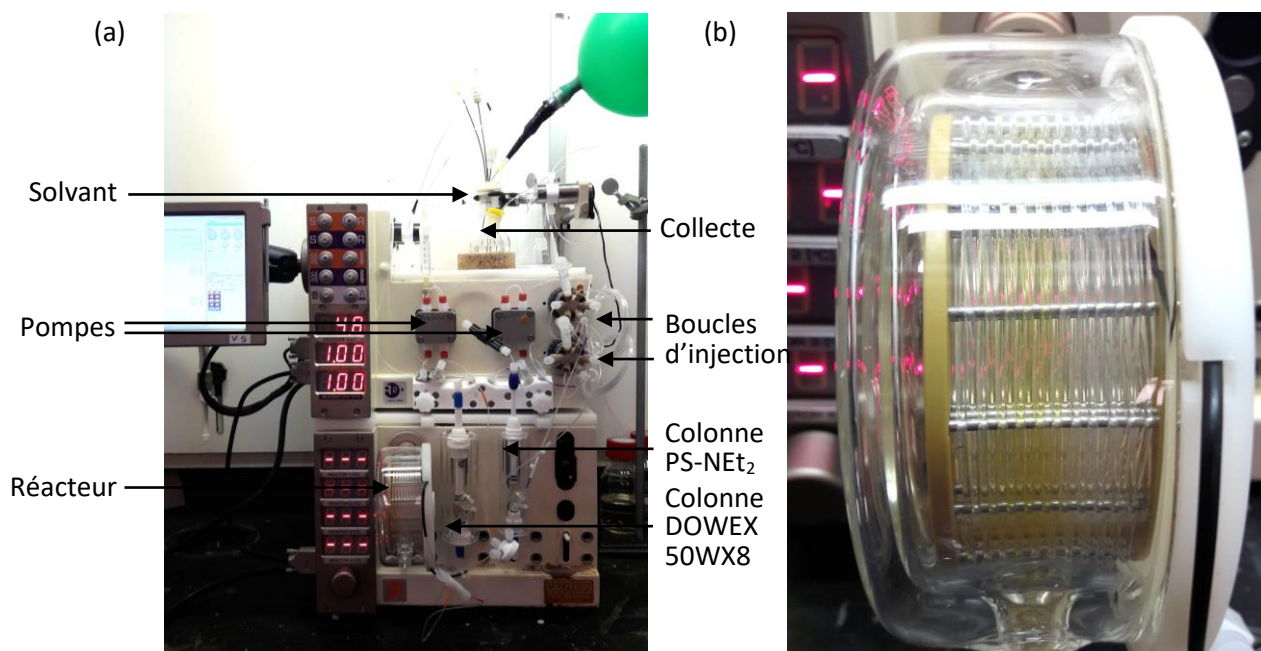


Figure 48 : Système de synthèse de composés diazos en flux continu. (a) Système complet. (b) Formation du diazo dans le réacteur.

c. *Etendue de la réaction*

Avec ces conditions optimales en main, l'étendue de la réaction a été explorée. Après passage rapide sur gel de silice afin d'éliminer les quelques impuretés restantes, le cyanodiazocétate d'éthyle **1a'** est obtenu avec un rendement de 69%. De même, le cyanodiazocétate de *tert*-butyle **1a** a été obtenu avec un bon rendement malgré l'encombrement stérique qu'il présente. Plaisamment, la réaction fonctionne également pour la formation du cyanodiazocétamide de diéthyle **1u** (**Figure 49**).

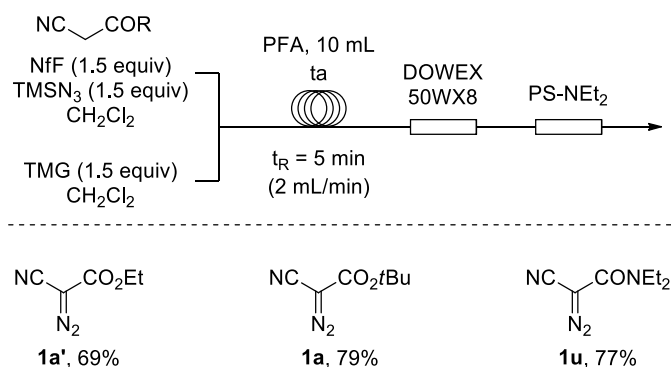
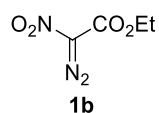


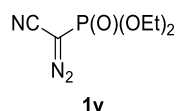
Figure 49 : Etendue de la réaction.

Cependant, ces conditions ne conviennent pas à certains autres substrats tels que le nitroacétate d'éthyle. En effet, malgré une consommation totale du réactif de départ, la formation d'un produit de dégradation est observée (**Tableau 24**, entrée 1). La diminution de la température à $0 \text{ }^\circ\text{C}$ permet une légère amélioration mais la formation de dégradation est toutefois observée (**Tableau 24**, entrée 2). Le remplacement de la colonne d'acide sulfonique par une colonne d'acide carboxylique ne permet pas de nette amélioration (**Tableau 24**, entrée 3), de même que la suppression de la colonne de triéthylamine supportée (**Tableau 24**, entrée 4). Ainsi, l'électrophilie du nitrodiazocétate d'éthyle **1b** rend sa formation difficile dans les conditions développées : celui-ci semble se dégrader d'une part en présence de TMG dans le réacteur, et d'autre part sur la colonne de triéthylamine supportée.

La diazotation de l' α -cyanophosphonate de diéthyle présente également des difficultés : dans les conditions développées, il reste une quantité conséquente de réactif de départ, tandis que deux produits de dégradation sont observés (**Tableau 25**, entrée 1). L'augmentation du temps de résidence permet de consommer une plus grande quantité de réactif de départ, mais la proportion de produits de dégradation est également augmentée (**Tableau 25**, entrée 2). Enfin, l'augmentation de la température à $30 \text{ }^\circ\text{C}$ ne permet pas d'amélioration (**Tableau 25**, entrée 3).



| Entrée | Conditions | Traitement | ¹ H NMR | | |
|--------|-------------|--|------------------------|--------|-------------|
| | | | diazo | départ | dégradation |
| 1 | ta, 5 min | DOWEX 50WX8 + PS-NEt ₂ | 41% | 0% | 59% |
| 2 | 0 °C, 5 min | DOWEX 50WX8 + PS-NEt ₂ | 65% (29%) ^a | 0% | 35% |
| 3 | ta, 5 min | Amberlite IRC50 + PS-NEt ₂ | 47% | 0% | 53% |
| 4 | ta, 5 min | DOWEX 50WX8 | 55% | 0% | 45% |
| 5 | 0 °C, 3 min | DOWEX 50WX8 | 42% | 42% | 16% |

Tableau 24 : Optimisation des conditions pour le nitroacétate d'éthyle.^aRendement isolé.

| Entrée | Conditions | Traitement | ³¹ P NMR | | |
|--------|--------------|--------------------------------------|---------------------|--------|-------------|
| | | | diazo | départ | dégradation |
| 1 | ta, 5 min | DOWEX 50WX8 + PS-NEt ₂ | 17% | 57% | 13% + 12% |
| 2 | ta, 10 min | DOWEX 50WX8 + PS-NEt ₂ | 9% | 49% | 22% + 20% |
| 3 | 30 °C, 5 min | DOWEX 50WX8 + PS-NEt ₂ | 6% | 54% | 21% + 20% |

Tableau 25 : Optimisation des conditions pour l'α-cyanophosphonate de diéthyle.

En conclusion, nous avons développé la première méthode permettant d'accéder à des cyanodiazocétates et cyanodiazocétamides en flux continu. Cette méthode doit encore être améliorée pour accéder à d'autres composés diazos intéressants tels que les nitrodiazocétates ou les α-cyano-α-diazophosphonates.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Depuis quelques années, le laboratoire s'intéresse à la synthèse de cyclopropanes fluorés. En effet, ceux-ci permettent de combiner les propriétés du motif cyclopropanique et de l'atome de fluor, deux entités possédant des propriétés biologiques remarquables. L'intégration d'un cyclopropane fluoré à une molécule à visée thérapeutique peut donc améliorer certaines de ses propriétés telles que sa biodisponibilité ou sa stabilité métabolique. Malgré leur fort intérêt biologique, il existe peu de synthèses énantiosélectives de cyclopropanes fluorés. Durant cette thèse, nous nous sommes donc intéressés à la synthèse catalytique énantiosélective de cyclopropanes fluorés à partir de composés diazos et d'oléfines fluorées par catalyse organométallique.

Dans un premier temps, nous avons développé deux méthodes de cyclopropanation énantiosélective d'oléfines fluorées catalysée au rhodium, employant des composés diazos diacepteurs ou donneur-accepteurs. Dans les deux cas, les cyclopropanes fluorés correspondants sont obtenus avec d'excellents excès énantiomériques. Ces méthodes ont également été étendues à la synthèse de cyclopropanes chlorés et bromés (**Schéma 119**). Un modèle d'état de transition a été proposé pour expliquer les diastéréosélectivités modestes obtenues dans le cas d'oléfines fluorées substituées en position allylique et doit être confirmé à l'aide de calculs théoriques. La variété fonctionnelle offerte par ces cyclopropanes a été mise en lumière au moyen de réactions de post-fonctionnalisation.

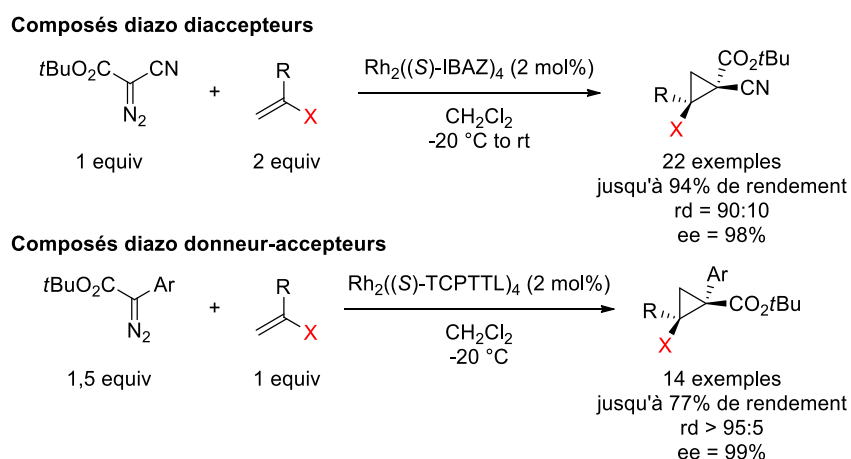


Schéma 119 : Synthèse énantiosélective de cyclopropanes halogénés à l'aide de composés diazos diacepteurs et donneur-accepteurs.

Une version intramoléculaire de la réaction de cyclopropanation catalytique énantiosélective d'oléfines fluorées a été mise au point après synthèse de cyanodiazooacétates d'allyle fluorés. Malgré des excès énantiomériques modérés, la réaction permet d'accéder à des substrats bicycliques intéressants possédant une forte tension de cycle (**Schéma 120**).

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

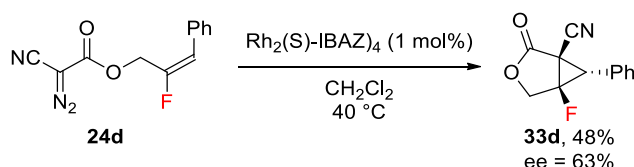


Schéma 120 : Cyclopropanation intramoléculaire énantiosélective de cyanodiazoacétates d'allyle fluorés.

Quelques tentatives de cyclopropanation diastéréosélective d'oléfines fluorées ont été effectuées mais n'ont pour le moment pas abouti, probablement en raison de réactions parasites d'insertion N-H ou C-H. Il serait envisageable de remplacer l'auxiliaire chiral afin de limiter ces dernières (**Schéma 121**).

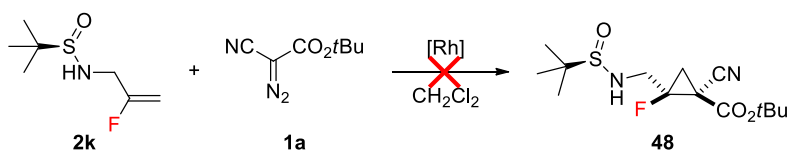


Schéma 121 : Tentatives de cyclopropanation diastéréosélective d'oléfines fluorées.

Dans une seconde partie, nous avons étudié la synthèse de molécules d'intérêt biologique et notamment d'acides aminés contenant un cyclopropane fluoré. En effet, l'ajout de ce motif devrait permettre de créer un mème fluoré contraint qui, une fois introduit dans un peptide, pourrait avoir un effet sur sa conformation et son affinité pour des récepteurs biologiques. Ainsi, un mème de proline racémique contenant un cyclopropane fluoré a été synthétisé avec un rendement global de 12% sur 9 étapes (**Schéma 122**). La synthèse d'un mème énantiomériquement enrichi à l'aide d'une réaction de cyclopropanation asymétrique a été envisagée et fournit un excès énantiomérique encourageant de 62%. Il serait également envisageable de séparer les deux énantiomères du composé racémique par SFC préparative, afin d'effectuer des couplages peptidiques C- et N-terminaux avec d'autres acides aminés et d'étudier la conformation du tripeptide obtenu.

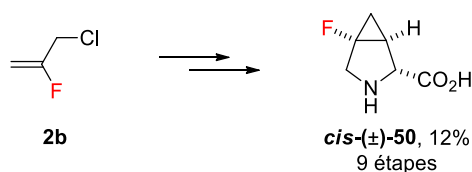


Schéma 122 : Synthèse d'un mème de proline contenant un cyclopropane fluoré.

Un mème de leucine synthétisé d'après une méthode développée par notre groupe¹²⁹ a quant à lui été introduit en positions 10 et 13 de la séquence minimum active de la neurotensine (**Figure 50**). Bien que la modification de la position 13 ne permette pas une bonne liaison avec les récepteurs de la neurotensine, la modification de la position 10 fournit quant à elle un peptide possédant une excellente sélectivité pour le récepteur NTS2. Cela ouvre des perspectives pour le développement de nouveaux analgésiques tout en limitant les effets secondaires de ce type de médicaments.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

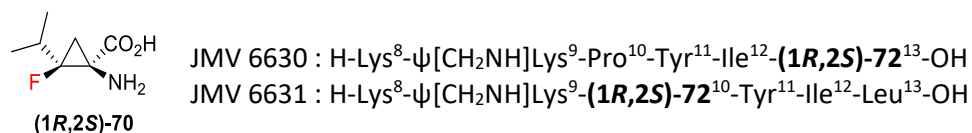


Figure 50 : Introduction de l'acide aminé **(1R,2S)-72** à la séquence minimum active de la neurotensine.

Dans une troisième et dernière partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés diazos en flux continu. En effet, les composés diazos présentent une potentielle explosivité et une toxicité qui limitent leur utilisation à grande échelle. L'utilisation de la chimie en flux supprime ces inconvénients dans la mesure où ils sont formés et réagissent aussitôt sur de petites quantités à la fois, ce qui permet d'éviter leur stockage. La première synthèse de diazoacétates et diazoacétamides en flux continu a ainsi été développée. Le traitement en flux continu sur une résine acide (DOWEX 50WX8) puis une résine basique (PS-NEt₂) permet de retirer le sous-produit majoritaire de la réaction, qui est un sel de nonafluorobutanesulfonamide et de tétraméthylguanidine (**Figure 51**).

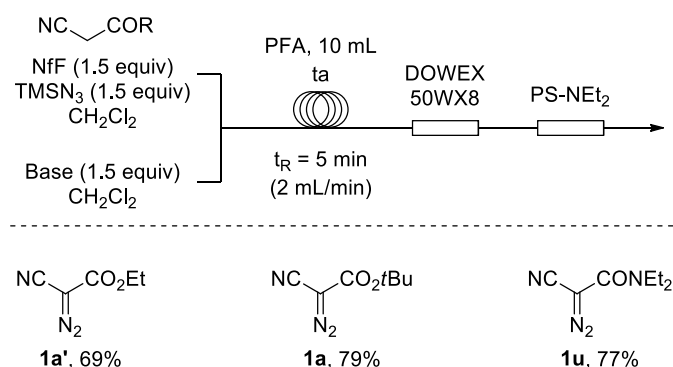


Figure 51 : Synthèse de diazoacétates et diazoacétamides en flux continu.

Cette synthèse doit encore être étendue à la synthèse d'autres composés diazos tels que les nitrodiazoacétates. En effet, ceux-ci sont particulièrement électrophiles et ont tendance à réagir *in situ* avec la base présente dans le milieu avant traitement. De même, les α -cyano- α -diazophosphonates n'ont pas pu être synthétisés dans ces conditions.

Ce travail ouvre un certain nombre d'autres perspectives, tels que l'étude des réactions d'ouverture de cyclopropanes fluorés. En effet, les cyclopropanes substitués par des groupements donneurs et accepteurs sur des carbones vicinaux possèdent une liaison C-C hautement polarisée C-C hautement polarisée (effet « push-pull ») et peuvent, sous certaines conditions, conduire à des réactions d'ouverture ou d'agrandissement de cycle (**Schéma 123**).¹⁸⁴

¹⁸⁴ Revues : (a) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504–5523. (b) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117–3179.

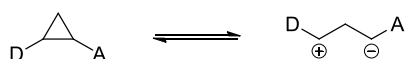


Schéma 123 : Effet « push-pull » sur des cyclopropanes donneur-accepteurs.

Le fluor étant capable de stabiliser une charge positive en α , les cyclopropanes fluorés synthétisés à partir de composés diazos diacepteurs pourraient également posséder une liaison C-C hautement polarisée et subir le même type de réactions (**Figure 52**).

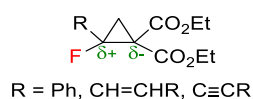


Figure 52 : Polarisation des cyclopropanes fluorés

Nous avons notamment pensé à des réactions d'addition nucléophile de cuprates sur des alcynylcyclopropanes fluorés de type **74**, qui permettraient d'accéder à des allènes fluorés **75** originaux¹⁸⁵ (**Schéma 124**). Il n'existe à l'heure actuelle qu'une seule synthèse pour ce type de substrats, qui pourraient pourtant constituer des intermédiaires synthétiques précieux.¹⁸⁶

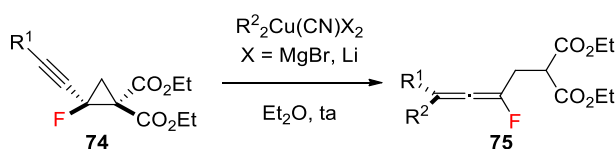


Schéma 124 : Addition nucléophile de cuprates sur des alcynylcyclopropanes fluorés.

¹⁸⁵ Cérat, P.; Gritsch, P. J.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 564–567.

¹⁸⁶ Wang, X.; Wu, Z.; Wang, J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 576–579.

EXPERIMENTAL PART

EXPERIMENTAL PART

General experimental

All air and/or water sensitive reactions were conducted in oven-dried glassware under argon. The nuclear magnetic resonance spectra were recorded on a Bruker DXC 300 instrument. Data are reported as follows: chemical shifts (δ), multiplicity (recorded as s singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; m, multiplet), coupling constants and integration. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Waters LCT Premier, IR spectra were recorded on a PerkinElmer Spectrum 100 spectrometer, optical rotations were recorded on a PerkinElmer 341 polarimeter. Elemental analyses were performed on a ThermoFlash 2000. HPLC analyses were performed using Daicel Chiralpak/Chiralcel columns or Phenomenex Lux columns. GC analyses were performed using Supelco DEX columns. Tetrahydrofuran and toluene were distilled from sodium-benzophenone, dichloromethane was distilled from calcium hydride, acetonitrile and diethyl ether were obtained from solvent purifier MBRAUN MB SPS-800. Unless otherwise mentioned, all other solvents and chemicals were commercially available and used as received. Diazos compounds **1f**,¹⁸⁷ **1h/i/j/o/p**,¹⁸⁸ **1k**,¹⁸⁹ **1n**,¹⁹⁰ **1q**,¹⁹¹ **1t**¹²⁸ and **1d**¹⁹² were prepared using the same procedure as for **1g**. Diazo compounds **1a**¹⁹³, **1a'**,¹⁹⁴ **1b**,¹⁹⁵ **1c**,¹⁹⁶ Rh₂((S)-NTTL)₄,¹⁹⁷ Rh₂((S)-TCPTTL)₄/Rh₂((S)-TFPTTL)₄,¹⁹⁸ Rh₂((S)-IBAZ)₄,¹⁹⁹ Rh₂((S)-DOSP)₄,⁵⁸ Rh₂((S)-BTPCP)₄,⁷³ Rh₂((S)-MEPY)₄⁶¹ and olefins **2e/5d**,²⁰⁰ **2h**,²⁰¹ **2j**,²⁰² **2n**,²⁰³ **29c**¹¹³ and **29d**¹¹⁴ were prepared according to literature procedures.

¹⁸⁷ Chan, W.-W.; Yeung, S.-H.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C.; Yu, W.-Y. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 604–607.

¹⁸⁸ Hashimoto, T.; Naganawa, Y.; Kanoa, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2007**, *0*, 5143–5145.

¹⁸⁹ Lee, E. C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12066–12067.

¹⁹⁰ Mattingly, P. G.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1557–1564.

¹⁹¹ Shishkov, I. V.; Rominger, F.; Hofmann, P.; *Organometallics* **2009**, *28*, 1049–1059.

¹⁹² Green, G. M.; Peet, N. P.; Metz, W. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2509–2511.

¹⁹³ Zhu, S.; Xu, X.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12796–12799.

¹⁹⁴ Wurz, R. P.; Lin, W.; Charette, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8845–8848.

¹⁹⁵ Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252–9254.

¹⁹⁶ Vincent N. G. Lindsay, V. N. G.; Nicolas, C.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8972–8981.

¹⁹⁷ Adly, F. G.; Maddalena, J.; Ghanem, A. *Chirality* **2014**, *26*, 764–774.

¹⁹⁸ Tsutsui, H.; Yamaguchi, Y.; Kitagaki, S.; Nakamura, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 817–821.

¹⁹⁹ Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145–1147.

²⁰⁰ Fort, D. A.; Woltering, T. J.; Nettekoven, M.; Knust, H.; Bach, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2989–2991.

²⁰¹ Lemonnier, G.; Van Hijfte, N.; Sebban, M.; Poisson, T.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3123–3133.

²⁰² Suga, H.; Hamatani, T.; Guggisberg, Y.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4255–4260.

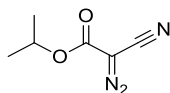
²⁰³ (a) Ghosh, A. R.; Banerjee, S.; Sinha, S.; Kang, S. B.; Zajc, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3689–3697. (b) Mandal, S. K.; Ghosh, A. K.; Kumar, R.; Zajc, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3164–3167.

EXPERIMENTAL PART

1) Addition of diazo compounds to haloalkenes under rhodium catalysis

a. Synthesis of starting materials

Isopropyl cyano diazoacetate (**1a''**).



Formula: C₆H₇N₃O₂

M = 153,14 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.41 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

A 0.56 M TfN₃ solution in hexane²⁰⁴ (1.5 equiv, 15 mmol, 27 mL) was added dropwise to a solution of isopropyl cyanoacetate (1 equiv, 10 mmol, 1.27 g) in MeCN (15 mL) at 0 °C. Pyridine (2 equiv, 20 mmol, 1.6 mL) was then added over a period of 10 minutes at 0 °C, and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The solvents were removed under reduced pressure (without heating) and the residue was directly purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 95:5 to 90:10) to afford 742 mg (48% yield) of diazo compound **1a''**.

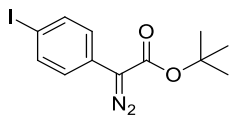
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.10 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.7, 107.5, 71.7, 51.1, 21.7 (2C).

IR (cm⁻¹): 2987, 2230, 2132, 1708, 1289, 1269, 1244, 1096.

HRMS (FI+): calcd for [M]⁺ C₆H₇N₃O₂: 153.0538, found: 153.0541.

tert-Butyl 4-iodophenyldiazoacetate (**1g**).



Formula: C₁₂H₁₃I N₂O₂

M = 344.15 g.mol⁻¹

Yellow solid

R_f = 0.33 (petroleum ether/EtOAc 99:1)

m.p. = 65 – 67 °C

DBU (1.5 equiv, 2.31 mmol, 0.34 mL) was slowly added to a solution of *tert*-butyl 4-iodophenylacetate (1 equiv, 1.54 mmol, 490 mg) and TsN₃ (1 equiv, 1.54 mmol, 304 mg) in MeCN (4 mL). The mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The solvents were removed under reduced pressure

²⁰⁴ Fritschi, S.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 2024–2034.

EXPERIMENTAL PART

(without heating) and the residue was directly purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/Et₂O 99:1 to 98:2) to afford 422 mg (80% yield) of diazo compound **1g**.

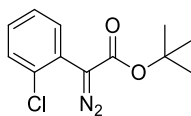
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 1.56 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.0, 137.8 (2C), 126.1, 125.6 (2C), 90.0, 82.4, 63.7, 28.4 (3C).

IR (cm⁻¹): 2975, 2083, 1691, 1245, 1144, 807.

HRMS (API+): calcd for [M-N₂+NH₄]⁺ C₁₂H₁₇INO₂: 358.0304, found: 358.0305.

tert-Butyl 2-chlorophenyldiazoacetate (**1m**).



Formula: C₁₂H₁₃ClN₂O₂

M = 252.70 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.26 (petroleum ether/EtOAc 98:2)

Compound **1m** was obtained in 42% yield (575 mg) from *tert*-butyl 2-chlorophenylacetate (1221 mg) using the same procedure as for compound **1g**.

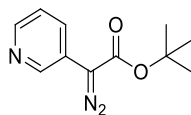
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.58 (dd, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.7, 133.6, 132.2, 130.0, 129.3, 127.0, 124.4, 82.1, 55.8, 28.4 (3C).

IR (cm⁻¹): 2979, 2932, 2090, 1695, 1288, 1242, 1144, 1004, 750.

HRMS (API+): calcd for [M-N₂+H]⁺ C₁₂H₁₄ClO₂: 225.0682, found: 225.0689.

tert-Butyl 3-pyridyldiazoacetate (**1s**).



Formula: C₁₁H₁₃N₃O₂

M = 219.24 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.62 (petroleum ether/EtOAc 50:50)

Compound **1s** was obtained in 95% yield (190 mg) from *tert*-butyl 3-pyridylacetate (177 mg) using the same procedure as for compound **1g**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 1.56 (s, 9H).

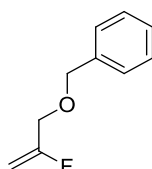
EXPERIMENTAL PART

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.0, 146.6, 144.9, 131.3, 123.5, 123.3, 82.8, 61.8, 28.4 (3C).

IR (cm⁻¹): 2979, 2082, 1695, 1368, 1251, 1144, 1001, 704.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₁H₁₄N₃O₂: 220.1086, found: 220.1082.

(((2-fluoroallyl)oxy)methyl)benzene (2a).



Formula: C₁₀H₁₁FO

M = 166.19 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.68 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

NaH 95% (1.3 equiv, 4 mmol, 101 mg) was added to a stirred solution of BnOH (1.3 equiv, 4 mmol, 0.42 mL) in DMF (5 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, then cooled to -20 °C and a solution of 3-chloro-2-fluoroprop-1-ene (1 equiv, 3 mmol, 284 mg) in DMF (1 mL) was slowly added. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 2 hours and water was added. The aqueous layer was extracted with Et₂O; the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, PE/EtOAc 10:1 to 3:1) to afford 415 mg (83% yield) of olefin **2a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 – 7.28 (m, 5H), 4.69 (dd, *J* = 16.6, 2.9 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 48.5, 2.9 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.93 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H).

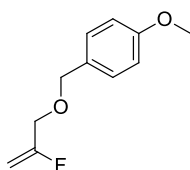
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.3 (d, *J* = 260 Hz), 137.6, 128.5 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 92.8 (d, *J* = 17 Hz), 72.3, 67.2 (d, *J* = 33 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -105.1 (tdd, *J* = 48, 16, 13 Hz).

IR (cm⁻¹): 3033, 2867, 1683, 1092, 736, 696.

HRMS (EI): calcd for C₁₀H₁₁FO: 166.0794, found: 166.0800.

1-(((2-fluoroallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (2c).



Formula: C₁₁H₁₃FO₂

M = 196.22 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.52 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

EXPERIMENTAL PART

A solution of PMBOH (1.3 equiv, 4 mmol, 553 mg) in DMF (3 mL) was slowly added to a solution of NaH 60% (1.3 equiv, 4 mmol, 160 mg, previously washed with pentane) in DMF (2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, then cooled to -20 °C and a solution of 3-chloro-2-fluoroprop-1ene (1 equiv, 3 mmol, 0.26 mL) in DMF (1 mL) was slowly added. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 15 hours and water was added. The aqueous layer was extracted with Et₂O; the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 98:2) to afford 640 mg (quantitative yield) of olefin **2c**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.79 (dd, *J* = 16.6, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 48.4, 2.9 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).

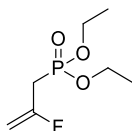
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.4 (d, *J* = 258 Hz), 159.4, 129.6, 129.5 (2C), 113.9 (2C), 92.7 (d, *J* = 17 Hz), 72.0, 66.9 (d, *J* = 33 Hz), 55.1.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -105.1 (tdd, *J* = 49, 16, 13 Hz).

IR (cm⁻¹): 2839, 1513, 1245, 1082, 1033.

Anal.: calcd for C₇H₉ClFNO₄: C, 37.27; H, 4.02; N, 6.21; found: C, 37.39; H, 3.98; N, 6.16.

Diethyl (2-fluoroallyl)phosphonate (2d).



Formula: C₇H₁₄FOP

M = 164.16 g·mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.18 (petroleum ether/EtOAc 50:50)

A mixture of 3-chloro-2-fluoroprop-1ene (1 equiv, 10 mmol, 0.9 mL) and triethylphosphite (1.2 equiv, 12 mmol, 2.1 mL) was stirred at 150 °C for 3 days and directly purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 1:2 to 0:1) to afford 1.51 g (77% yield) of olefin **2d**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.49 (dt, *J* = 16.4, 3.4 Hz, 1H), 4.27 (ddd, *J* = 48.5, 4.3, 3.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 4H), 2.57 (dd, *J* = 21.5, 18.2 Hz, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 157.4 (dd, *J* = 255, 12 Hz), 93.5 (dd, *J* = 19, 10 Hz), 62.2, 62.1, 30.3 (dd, *J* = 140, 30 Hz), 16.0, 15.9.

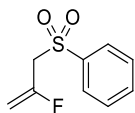
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -90.3 (m).

IR (cm⁻¹): 2985, 1676, 1252, 1018, 945.

EXPERIMENTAL PART

HRMS (ESI+): calcd for $[M+Na]^+$ $C_7H_{14}FNaO_3P$: 219.0562, found: 219.0560.

((2-Fluoroallyl)sulfonyl)benzene (2f).



Formula: $C_9H_9SO_2F$

$M = 200.23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid

$R_f = 0.30$ (petroleum ether/EtOAc 80:20)

m.p. $< 50 \text{ }^\circ\text{C}$

3-Chloro-2-fluoropropene (1 equiv, 20 mmol, 1.7 mL) was added to a stirred solution of sodium benzenesulfinate (1 equiv, 20 mmol, 3.28 g) in DMF (16 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 48 hours, then quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were successively washed with water and brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/ EtOAc 85:15 to 80:20) to afford 3.15 g (79% yield) of olefin **2f**.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 – 7.88 (m, 2H), 7.70–7.62 (m, 1H), 7.60–7.51 (m, 2H), 4.85 (dd, $J = 15.2, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 4.50 (dd, $J = 46.6, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.95 (d, $J = 17.7 \text{ Hz}$, 2H).

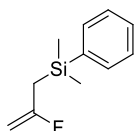
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 154.7 (d, $J = 256 \text{ Hz}$), 138.1, 134.3, 129.3 (2C), 128.6 (2C), 98.9 (d, $J = 17 \text{ Hz}$), 59.7 (d, $J = 30 \text{ Hz}$).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -94.9 (dtd, $J = 47, 18, 15 \text{ Hz}$).

IR (cm^{-1}): 2991, 2916, 1671, 1447, 1322, 1244, 1162.

HRMS (EI+): calcd for $[M]^+$ $C_9H_9SO_2F$: 200.0307, found: 200.0316.

(2-Fluoroallyl)dimethyl(phenyl)silane (2g).



Formula: $C_{11}H_{15}FSi$

$M = 194.32 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.64$ (petroleum ether)

EXPERIMENTAL PART

A 0.5 M solution of PhMe₂SiLi in THF²⁰⁵ (1.3 equiv, 13 mmol, 26 mL) was added dropwise to a solution of 3-chloro-2-fluoropropene (1 equiv, 10 mmol, 0.86 mL) in THF (30 mL) at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 1 hour, then quenched at -78 °C with saturated aqueous NH₄Cl and extracted three times with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether) to afford 1.47 g (76% yield) of olefin **2g**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.32–7.26 (m, 3H), 4.30 (dd, *J* = 17.5, 2.6 Hz, 1H, H₁), 3.93 (dd, *J* = 50.3, 2.5 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 24.0 Hz, 2H), 0.30 (s, 6H).

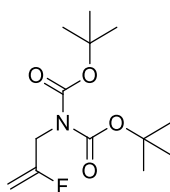
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165.3 (d, *J* = 252 Hz), 137.8, 133.7 (2C), 129.5, 128.0 (2C), 88.2 (d, *J* = 22 Hz), 22.2 (d, *J* = 30 Hz), -3.0 (d, *J* = 1 Hz, 2C).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -84.5 (tdd, *J* = 24, 17, 50 Hz).

IR (cm⁻¹): 2959, 1655, 1249, 1115, 825.

HRMS (EI+): calcd for [M]⁺ C₁₁H₁₅FSi: 194.0927, found: 194.0926.

3-(Bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-2-fluoro-propene (**2i**)



Formula: C₁₃H₂₂FNO₄

M = 275.32 g·mol⁻¹

White solid

R_f = 0.33 (petroleum ether/EtOAc 95:5)

m.p. < 50 °C

3-Chloro-2-fluoropropene (1 equiv, 20 mmol, 1.7 mL) was added to a stirred solution of NHBoc₂ (1.2 equiv, 24 mmol, 5.21 g) and K₂CO₃ (2 equiv, 40 mmol, 5.53 g) in DMF (20 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 5 days, then quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were successively washed with water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/ EtOAc 98:2) to afford 4.79 g (95% yield) of olefin **2i**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.60 (dd, *J* = 16.9, 3.2 Hz, 1H), 4.44 – 4.21 (m, 3H), 1.45 (s, 18H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.1 (d, *J* = 258 Hz), 151.8 (2C), 90.6 (d, *J* = 18 Hz), 82.9 (2C), 45.6 (d, *J* = 36 Hz), 28.0 (6C).

²⁰⁵ Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. J. *Chem Soc, Perkin Trans. 1* **1998**, 1209–1214.

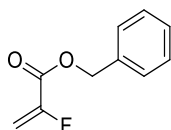
EXPERIMENTAL PART

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -104.2 (ddt, *J* = 49, 17, 9 Hz).

IR (cm⁻¹): 2983, 1729, 1689, 1360, 1338, 1230, 1142, 1124.

HRMS (FI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₃H₂₃FNO₄: 276.1611, found: 276.1615.

Benzyl 2-fluoroacrylate (2I').



Formula: C₁₀H₉FO₂

M = 180.18 g·mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.26 (petroleum ether/EtOAc 98:2)

K₂CO₃ (1.1 equiv, 13.44 mmol, 1.86 g) and BnBr (1.1 equiv, 13.44 mmol, 1.4 mL) were successively added to a solution of 2-fluoroacrylic acid (1 equiv, 12.22 mmol, 1.10 g) in DMF (6 mL). The mixture was stirred at room temperature for 16 hours, then EtOAc was added. The organic layer was successively washed with water, saturated NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 98:2) to afford 1.71 g (78% yield) of **2I'**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 – 7.35 (m, 5H), 5.72 (dd, *J* = 43.4, 3.3 Hz, 1H), 5.35 (dd, *J* = 13.1, 3.3 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H).

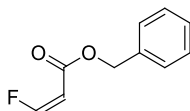
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.3 (d, *J* = 36 Hz), 153.3 (d, *J* = 261 Hz), 135.0, 128.8 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 103.1 (d, *J* = 15 Hz), 67.5.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -117.5 (dd, *J* = 43, 13 Hz).

IR (cm⁻¹): 3036, 1736, 1655, 1309, 1151.

HRMS (CI+): calcd for [M]⁺ C₁₀H₉FO₂: 180.0587, found: 180.0595.

(Z)-Benzyl 3-fluoroacrylate (**2o**).



Formula: C₁₀H₉FO₂

M = 180.18 g·mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.36 (petroleum ether/EtOAc 95:5)

EXPERIMENTAL PART

A solution of benzyl glyoxalate²⁰⁶ (1 equiv, 10 mmol, 1.64 g) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added to a solution of *n*-butylphosphine (3 equiv, 30 mmol, 7.5 mL) and CFCI₃ (1.5 equiv, 15 mmol, 1.4 mL) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 0 °C. The mixture was progressively warmed to room temperature over 17 hours, then slowly quenched with 10 mL of 10% aqueous NaOH at 0 °C. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 98:2 to 95:5) to afford 431 mg (24% yield) of **221b**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32–7.17 (m, 5H), 6.68 (dd, *J* = 77.7, 5.4 Hz, 1H), 5.27 (dd, *J* = 37.3, 5.4 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.8, 157.8 (d, *J* = 290 Hz), 135.7, 128.6 (2C), 128.3, 128.3 (2C), 103.8 (d, *J* = 3 Hz), 66.3.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -101.3 (dd, *J* = 78, 37 Hz).

IR (cm⁻¹): 3036, 1719, 1661, 1262, 1245, 1160, 696.

HRMS (EI⁺): calcd for [M]⁺ C₁₀H₉FO₂: 180.0587, found: 180.0595.

1-(((2-Chloroallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (4b).

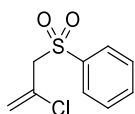
A solution of PMBOH (1.2 equiv, 6 mmol, 829 mg) in DMF (5 mL) was slowly added to a suspension of NaH 60% (1.2 equiv, 6 mmol, 240 mg, previously washed with pentane) in DMF (3 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, then cooled to -20 °C and a solution of 2,3-dichloropropene (1 equiv, 5 mmol, 0.46 mL) in DMF (2 mL) was slowly added. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 15 hours and water was added. The aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O; the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 98:2) to afford 134 mg (13% yield) of olefin **4b**. Data were in agreement with those described in the literature.²⁰⁷

²⁰⁶ Li, Y.; Barløse, C.; Jørgensen, J.; Carlsen, B. D.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 38–41.

²⁰⁷ Wennerberg, J.; Olofsson, C.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3595–3598.

EXPERIMENTAL PART

((2-Chloroallyl)sulfonyl)benzene (4c).



Formula: C₉H₉ClO₂S

M = 216.68 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.35 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

m.p. = 59 – 61 °C

Compound **4c** was obtained in 64% yield from 2,3-dichloropropene using the same procedure as for compound **2f**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 5.47 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.9, 134.3, 129.2 (2C), 129.0, 128.8 (2C), 121.9, 64.9.

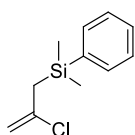
IR (cm⁻¹): 2981, 2920, 162, 1446, 1318, 1147, 1083.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₉H₁₀ClO₂S: 217.0090, found: 217.0092.

2-(2-Chloroallyl)isoindoline-1,3-dione (4d).

Potassium phthalimide (1.2 equiv, 18 mmol, 3.33 g) was added to a solution of 2,3-dichloropropene (1 equiv, 15 mmol, 1.38 mL) in DMF (33 mL). The mixture was stirred at room temperature for 18 hours and water was added. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were washed with 1N NaOH, dried over Na₂SO₄ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20) to afford 2.25 g (68% yield) of olefin **4d**. Data were in agreement with those described in the literature.²⁰⁸

(2-Chloroallyl)dimethyl(phenyl)silane (4e).



Formula: C₁₁H₁₅ClSi

M = 210.78 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.68 (petroleum ether)

²⁰⁸ Pace, V.; Hoyos, P.; Fernández, M.; Sinisterra, J. V.; Alcántara, A. R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1380–1382.

EXPERIMENTAL PART

Compound **4e** was obtained in 65% yield from 2,3-dichloropropene using the same procedure as for compound **2g**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 – 7.54 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 3H), 5.03 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.19 (s, 2H), 0.45 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 140.3, 137.9, 133.7 (2C), 129.4, 128.0 (2C), 110.4, 30.3, -2.9 (2C).

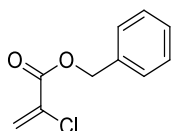
IR (cm⁻¹): 2959, 1623, 1250, 1113, 823, 813, 724, 696.

HRMS (FI+): calcd for [M]⁺ C₁₁H₁₅ClSi: 210.0632, found: 210.0630.

α-Chlorostyrene (**4f**).

Acetophenone (1 equiv, 10 mmol, 1.2 mL) was added to a solution of PCl₅ (1.05 equiv, 10.5 mmol, 2.187 g) in CCl₄ (10 mL). The mixture was stirred at 65 °C for 2.5 hours then at room temperature for 15 hours. Saturated aqueous Na₂CO₃ was added, the aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, pentane) to afford 744 mg (54% yield) of olefin **4f**. Data were in agreement with those described in the literature.²⁰⁹

Benzyl 2-chloroacrylate (**4g**).



Formula: C₁₀H₉ClO₂

M = 196.63 g·mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.26 (petroleum ether/EtOAc 98:2)

Compound **4g** was obtained in 36% yield (356 mg) from 2-chloroacrylic acid (533 mg) using the same procedure as for compound **2l**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.34 (m, 5H), 6.56 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.8, 135.1, 131.5, 128.7 (2C), 128.6, 128.4 (2C), 126.1, 68.1.

IR (cm⁻¹): 3036, 1728, 1261, 1103, 695.

HRMS (EI+): calcd for [M]⁺ C₁₀H₉ClO₂: 196.0291, found: 196.0294.

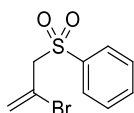
²⁰⁹ Spaggiari, A.; Vaccari, D.; Davoli, P.; Torre, G.; Prati, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2216–2219.

EXPERIMENTAL PART

1-(((2-Bromoallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (5b).

A solution of PMBOH (1.2 equiv, 6 mmol, 829 mg) in THF (5 mL) was slowly added to a suspension of NaH 60% (1.2 equiv, 6 mmol, 240 mg, previously washed with pentane) in THF (3 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, then cooled to -20 °C and a solution of 2,3-dibromopropene (1 equiv, 5 mmol, 0.49 mL) in THF (2 mL) was slowly added. The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 15 hours and water was added. The aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O; the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 98:2) to afford 571 mg (44% yield) of olefin **5b**. Data were in agreement with those described in the literature.²¹⁰

((2-Bromoallyl)sulfonyl)benzene (5c).



Formula: C₉H₉BrO₂S

M = 261.14 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.38 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

m.p. = 74 – 76 °C

Compound **5c** was obtained in 82% yield from 2,3-dibromopropene using the same procedure as for compound **2f**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 5.76 (dd, J = 16.3, 1.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.9, 134.3, 129.2 (2C), 128.9 (2C), 126.7, 117.2, 66.4.

IR (cm⁻¹): 2982, 2921, 1623, 1447, 1306, 1139, 1083.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₉H₁₀BrSO₂: 262.9564, found: 262.9561.

α-Iodostyrene (6).

Hydrazine monohydrate (1.5 equiv, 15 mmol, 0.75 mL) was added to a solution of acetophenone (1 equiv, 10 mmol, 1.2 mL) in EtOH (12 mL) and NEt₃ (4.2 mL). The mixture was stirred at 85 °C for 4 hours. Water was added, the aqueous layer was extracted three times with Et₂O, the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford the corresponding

²¹⁰ Couladouros, E. A.; Vidali, V. P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3822–3835.

EXPERIMENTAL PART

hydrazone. This product was dissolved in THF (15 mL) and NEt₃ (30 mL), then I₂ (3 equiv, 30 mmol, 7.61 g) was added at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 2 hours, then quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O, the combined organic layers were washed with brine, 1N HCl, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, pentane) to afford 827 mg (36% yield) of olefin **6**. Data were in agreement with those described in the literature.²¹¹

b. Diaceptor diazo compounds

i) Racemic series

General procedure: Rh₂(OPiv)₄ (0.5 mol%, 2.5 μmol, 1.6 mg) was added to a solution of fluorinated olefin (1 equiv, 0.5 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL). After cooling the solution to 0 °C, a solution of the diazo compound (1.5 equiv, 0.75 mmol) in CH₂Cl₂ (1mL) was added dropwise. The mixture was allowed to stir at room temperature until completion was indicated by ¹⁹F NMR analysis and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc containing 1% Et₃N) to afford the corresponding fluorinated cyclopropane.

tert-Butyl 2-(benzyloxymethyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropanecarboxylate ((±)-3a).

Compound **(±)-3a** was obtained in 99% yield (151 mg) and 24:76 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated. See **3a** (enantioselective version) for description.

tert-Butyl 2-(chloromethyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropanecarboxylate ((±)-3b).

Compound **(±)-3b** was obtained in 67% yield (78 mg) and 33:67 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated. See **3b** (enantioselective version) for description.

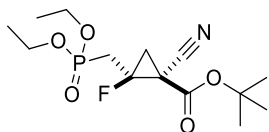
tert-Butyl 1-cyano-2-fluoro-2-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)cyclopropane-1-carboxylate ((±)-125c).

Compound **(±)-125c** was obtained in 94% yield (158 mg) and 19:81 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated. See **125c** (enantioselective version) for description.

²¹¹ Kawaguchi, S.-I.; Ogawa, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1893–1895.

EXPERIMENTAL PART

tert-Butyl 1-cyano-2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2-fluorocyclopropanecarboxylate ((±)-**3d**).



Formula: C₁₄H₂₃FNO₅P

M = 335.31 g·mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.18 (petroleum ether/EtOAc 50:50)

Compound (±)-**3d** was obtained in 70% yield (117 mg) and 24:76 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.20 – 3.97 (m, 4H), 2.87 – 2.03 (m, 3H), 1.93 (dd, *J* = 16.1, 7.7 Hz, 0.24H), 1.81 (dd, *J* = 12.2, 8.3 Hz, 0.76H), 1.45 (s, 9H), 1.29 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.4 (C_{trans}), 160.3 (C_{cis}), 115.9 (d, *J* = 2 Hz, C_{cis}), 114.6 (d, *J* = 5 Hz, C_{trans}), 85.2, 84.9, 80.9 (dd, *J* = 238, 9 Hz, C_{trans}), 80.3 (dd, *J* = 245, 7 Hz, C_{cis}), 62.5 – 62.1 (m, 2C_{trans}), 62.5 (d, *J* = 7 Hz, C_{cis}), 62.4 (d, *J* = 7 Hz, C_{cis}), 30.6 (dd, *J* = 143, 23 Hz, C_{cis}), 27.8 (3C_{cis}), 27.7 (3C_{trans}), 26.3 (dd, *J* = 143, 22 Hz, C_{trans}), 26.2 (dd, *J* = 16, 12 Hz, C_{cis}), 26.0 (dd, *J* = 10, 8 Hz, C_{trans}), 24.8 (dd, *J* = 11, 10 Hz, C_{trans}), 24.5 (dd, *J* = 10, 4 Hz, C_{cis}), 16.4 – 16.2 (m, 2C_{cis} + 2C_{trans}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -178.9 (m, 0.76F, F_{cis}), -161.9 (m, 0.24F, F_{trans}).

IR (cm⁻¹): 2988, 1739, 1675, 1148, 1049, 1021.

HRMS (ESI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₄H₂₄FNO₅P: 336.1376, found: 336.1385.

tert-Butyl 1-cyano-2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-2-fluorocyclopropane-1-carboxylate ((±)-**3e**).

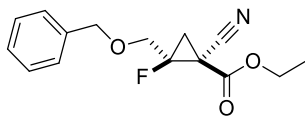
Compound (±)-**3e** was obtained in 99% yield (172 mg) and 23:77 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated. See **3e** (enantioselective version) for description.

Ethyl 2-(benzyloxymethyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropanecarboxylate ((±)-**3a'**).

Compound (±)-**3a'** was obtained in 83% yield (115 mg) and 39:61 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were separated.

EXPERIMENTAL PART

Major isomer (*cis*-(±)-**3a'**):



Formula: C₁₅H₁₆FNO₃

M = 277.29 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.39 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

m.p. = 83 – 85 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (s, 5H), 4.55 (s, 2H), 4.26 – 4.08 (m, 2H), 3.97 (dd, *J* = 15.9, 12.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 23.8, 12.2 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 19.2, 7.8 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 12.1, 7.8 Hz, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

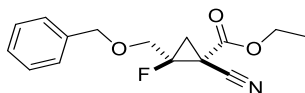
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.8, 136.9, 128.3 (2C), 127.8, 127.7 (2C), 115.3 (d, *J* = 2 Hz), 83.2 (d, *J* = 248 Hz), 73.4, 69.1 (d, *J* = 22 Hz), 63.2, 23.6 (d, *J* = 16 Hz), 23.2 (d, *J* = 10 Hz), 13.7.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -187.9 (dddd, *J* = 24, 19, 16, 12 Hz).

IR (cm⁻¹): 3100, 1740, 1451, 882, 825, 754, 704, 597.

HRMS (ESI⁺): calcd for [M+Na]⁺ C₁₅H₁₆FNNaO₃: 300.1012, found: 300.1004.

Minor isomer (*trans*-(±)-**3a'**):



Formula: C₁₅H₁₆FNO₃

M = 277.29 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.30 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

m.p. = 83 – 85 °C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.32 – 7.13 (m, 5H), 4.49 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.12 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.04 (dd, *J* = 16.9, 12.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 32.9, 12.4 Hz, 1H), 2.07 (dd, 14.6, 7.7 Hz, 1H), 2.01 (dd, 11.0, 7.7 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.2, 137.1, 128.4 (2C), 127.9, 127.6 (2C), 114.5 (d, *J* = 5 Hz), 84.3 (d, *J* = 243 Hz), 73.3, 67.1 (d, *J* = 20 Hz), 63.4, 25.5 (d, *J* = 10 Hz), 23.4 (d, *J* = 11 Hz), 13.8.

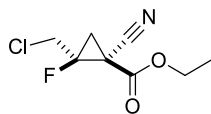
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -170.1 (m).

IR (cm⁻¹): 3100, 1741, 1451, 983, 861, 755, 704.

HRMS (ESI⁺): calcd for [M+Na]⁺ C₁₅H₁₆FNNaO₃: 300.1012, found: 300.1009.

EXPERIMENTAL PART

Ethyl 2-(chloromethyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropanecarboxylate ((±)-3b')



Formula: C₈H₉ClFNO₂

M = 205.61 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.43 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **(±)-3b'** was obtained in 85% yield (87 mg) and 44:56 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.39 – 4.24 (m, 2H), 4.24 – 3.81 (m, 2H), 2.65 (ddd, *J* = 18.2, 8.0, 1.2 Hz, 0.45H), 2.31 (dd, *J* = 18.5, 7.8 Hz, 0.55H), 2.20 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 0.55H), 1.94 (dd, *J* = 11.7, 8.0 Hz, 0.45H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.65H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.35H).

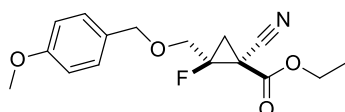
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.1 (*C_{cis}*), 161.3 (*C_{trans}*), 115.0 (d, *J* = 2 Hz, *C_{cis}*), 113.9 (d, *J* = 5 Hz, *C_{trans}*), 84.1 (d, *J* = 242 Hz, *C_{cis}*), 83.0 (d, *J* = 248 Hz, *C_{trans}*), 64.0 (*C_{cis}*), 63.9 (*C_{trans}*), 44.5 (d, *J* = 23 Hz, *C_{trans}*), 41.6 (d, *J* = 22 Hz, *C_{cis}*), 27.5 (d, *J* = 10 Hz, *C_{cis}*), 25.9 (d, *J* = 15 Hz, *C_{cis}*), 25.2 (d, *J* = 10 Hz, *C_{trans}*), 25.0 (d, *J* = 10 Hz, *C_{trans}*), 14.0 (*C_{trans}*), 13.9 (*C_{cis}*).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -171.5 (m, 0.55F, *F_{cis}*), -187.2 (m, 0.45F, *F_{trans}*).

IR (cm⁻¹): 2986, 2251, 1736, 1305, 1248.

Anal.: calcd for C₈H₉ClFNO₂: C, 46.73; H, 4.41; N, 6.81; found: C, 46.39; H, 4.44; N, 6.63.

Ethyl 1-cyano-2-fluoro-2-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)cyclopropane-1-carboxylate ((±)-3c')



Formula: C₁₆H₁₈FNO₄

M = 307.32 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.38 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Starting from 0.35 mmol of olefin **3c**, compound **(±)-3c'** was obtained in 88% yield (93 mg) and 40:60 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1.2H), 7.22 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.8H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1.2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.8H), 4.59 (s, 1.2H), 4.48 (dd, *J* = 18.3, 11.6 Hz, 0.8H), 4.40 – 4.18 (m, 2H), 4.15 – 3.98 (m, 1H), 3.92 – 3.64 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.52 (dd, *J* = 18.9, 7.8 Hz, 0.6H), 2.20 – 2.02 (m, 0.8H), 1.86 (dd, *J* = 12.1, 7.7 Hz, 0.6H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.8H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 1.2H).

EXPERIMENTAL PART

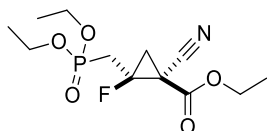
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.3 (C_{trans}), 162.1 (C_{cis}), 159.5 (C_{cis}), 159.4 (C_{trans}), 129.7 (2C_{cis}), 129.4 (2C_{trans}), 129.2 (C_{trans}), 129.0 (C_{cis}), 115.5 (d, J = 2 Hz, C_{cis}), 114.6 (d, J = 5 Hz, C_{trans}), 113.9 (2C_{cis}), 113.82 (2C_{trans}), 84.4 (d, J = 242 Hz, C_{trans}), 83.4 (d, J = 247 Hz, C_{cis}), 73.5 (C_{cis}), 73.1 (C_{trans}), 68.9 (d, J = 22 Hz, C_{cis}), 66.7 (d, J = 20 Hz, C_{trans}), 63.5 (C_{cis}), 63.5 (C_{trans}), 55.3 (C_{cis} + C_{trans}), 25.6 (d, J = 10 Hz, C_{trans}), 23.8 (d, J = 16 Hz, C_{cis} + C_{trans}), 23.4 (d, J = 10 Hz, C_{cis}), 14.0 (C_{cis}), 13.9 (C_{trans}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -169.9 (dtd, J = 33, 18, 15 Hz, 0.36F, F_{trans}), -187.8 (dddd, J = 22, 19, 16, 12 Hz, 0.64F, F_{cis}).

IR (cm⁻¹): 2938, 2249, 1740, 1513, 1246, 1096.

HRMS (FD+): calcd for [M]⁺ C₁₆H₁₈FNO₄: 307.1220, found: 307.1207.

Ethyl 1-cyano-2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2-fluorocyclopropanecarboxylate ((±)-3d').



Formula: C₁₂H₁₉FNO₅P

M = 307.26 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.18 (petroleum ether/EtOAc 50:50)

Compound (±)-3d' was obtained in 58% yield (89 mg) and 35:65 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.32 – 4.21 (m, 2H), 4.20 – 4.05 (m, 4H), 2.86 – 1.96 (m, 4H), 1.36 – 1.26 (m, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.8 (C_{trans}), 161.8 (C_{cis}), 115.7 (d, J = 2 Hz, C_{cis}), 114.4 (d, J = 5 Hz, C_{trans}), 81.1 (dd, J = 239, 9 Hz, C_{trans}), 80.7 (dd, J = 246, 7 Hz, C_{cis}), 63.7 (C_{trans}), 63.6 (C_{cis}), 62.7 (d, J = 7 Hz, C_{cis}), 62.6 (d, J = 6 Hz, C_{trans}), 62.5 (d, J = 7 Hz, C_{cis}), 62.4 (d, J = 6 Hz, C_{trans}), 30.6 (dd, J = 143, 23 Hz, C_{cis}), 26.8 (dd, J = 10, 8 Hz, C_{trans}), 26.4 (dd, J = 143, 22 Hz, C_{trans}), 25.4 (dd, J = 16, 12 Hz, C_{cis}), 25.0 (dd, J = 11, 4 Hz, C_{cis}), 24.1 (dd, J = 11, 9 Hz, C_{trans}), 16.5 (C_{trans}), 16.4 (C_{cis}), 16.4 (C_{trans}), 16.3 (C_{cis}), 14.0 (C_{cis}), 13.9 (C_{trans}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -161.6 – -161.9 (m, 0.27F, F_{trans}), -177.8 – -178.2 (m, 0.73F, F_{cis}).

IR (cm⁻¹): 2986, 1743, 1244, 1019, 966.

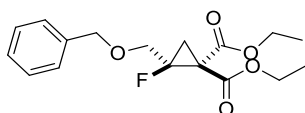
HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₂₀FNO₅P: 308.1063, found: 308.1066.

EXPERIMENTAL PART

tert-Butyl 1-cyano-2-fluoro-2-((phenylsulfonyl)methyl)cyclopropane-1-carboxylate ((±)-**3f**).

Compound (±)-**3f** was obtained in 97% yield (165 mg) and 25:75 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated. See **3f** (enantioselective version) for description.

Diethyl 2-(benzyloxymethyl)-2-fluorocyclopropane-1,1-dicarboxylate ((±)-**3g**).



Formula: C₁₇H₂₁FO₅

M = 324.34 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.25 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

Compound (±)-**3g** was obtained in 43% yield (70 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.25 (m, 5H), 4.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.37 – 3.92 (m, 6H), 2.16 (dd, *J* = 20.3, 7.4 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

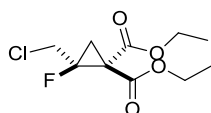
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.8, 164.9 (d, *J* = 4 Hz), 137.7, 128.3 (2C), 127.7 (3C), 83.0 (d, *J* = 233 Hz), 73.1, 67.9 (d, *J* = 22 Hz), 62.0 (2C), 38.0 (d, *J* = 13 Hz), 22.0 (d, *J* = 10 Hz), 14.0, 13.9.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -178.4 (m).

IR (cm⁻¹): 2988, 1724, 862, 740, 713.

HRMS (ESI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₇H₂₂FO₅: 325.1451, found: 325.1459.

Diethyl 2-(chloromethyl)-2-fluorocyclopropane-1,1-dicarboxylate ((±)-**3h**).



Formula: C₁₀H₁₄ClFO₄

M = 252.67 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.55 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound (±)-**3h** was obtained in 80% yield (100 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.41 – 4.01 (m, 6H), 2.24 (dd, *J* = 19.4, 7.5 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.8, 164.2 (d, *J* = 4 Hz), 82.7 (d, *J* = 232 Hz), 62.4, 62.2, 43.0 (d, *J* = 23 Hz), 39.7 (d, *J* = 13 Hz), 23.9 (d, *J* = 10 Hz), 14.0, 13.9.

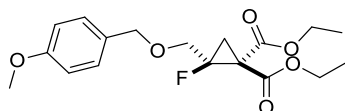
EXPERIMENTAL PART

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -178.1 (dddd, *J* = 25, 21, 19, 13 Hz).

IR (cm⁻¹): 2983, 1725, 1161.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₁₅ClFO₄: 253.0637, found: 253.0654.

Diethyl 2-fluoro-2-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate ((±)-3i).



Formula: C₁₈H₂₃FO₆

M = 354.37 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.48 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound (±)-3i was obtained in 82% yield (144 mg).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.26 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.54 (dd, *J* = 11.8, 15.9 Hz, 2H), 4.35 – 4.10 (m, 4H), 4.03 (dd, *J* = 18.3, 12.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 23.1, 12.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.13 (dd, *J* = 20.2, 7.4 Hz, 1H), 1.76 (dd, *J* = 13.5, 7.4 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

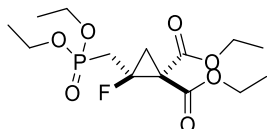
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.7, 164.9 (d, *J* = 4 Hz), 159.3, 129.8, 129.4 (2C), 113.7 (2C), 83.0 (d, *J* = 233 Hz), 72.7, 67.6 (d, *J* = 22 Hz), 61.9 (d, *J* = 3 Hz), 55.2, 37.9 (d, *J* = 13 Hz), 21.9 (d, *J* = 10 Hz), 14.0, 13.9.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ 178.3 (tdd, *J* = 25, 20, 14 Hz).

IR (cm⁻¹): 2984, 1728, 1240, 1096.

Anal.: calcd for C₁₈H₂₃FO₆: C, 61.01; H, 6.54; found: C, 59.58; H, 6.38.

Diethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2-fluorocyclopropane-1,1-dicarboxylate ((±)-3j).



Formula: C₁₄H₂₄FO₇P

M = 354.31 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.22 (petroleum ether/EtOAc 50:50)

Compound (±)-3j was obtained in 70% yield (124 mg).

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.25 – 4.03 (m, 8H), 2.65 (dd, *J* = 24.8, 18.4 Hz, 2H), 2.16 (dd, *J* = 20.7, 7.7 Hz, 1H), 1.67 (dd, *J* = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.4, 164.8 (d, *J* = 4 Hz), 79.9 (dd, *J* = 229, 9 Hz), 62.2 (*J* = 8 Hz, 2C), 62.2, 62.1, 38.2 (dd, *J* = 14, 10 Hz), 27.3 (dd, *J* = 143, 23 Hz), 23.6 (dd, *J* = 10, 6 Hz), 16.4 (d, *J* = 1 Hz), 16.3 (d, *J* = 1 Hz), 14.1, 14.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -168.9 – -169.3 (m).

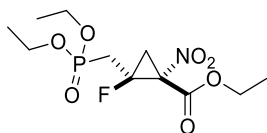
IR (cm⁻¹): 2983, 1725, 1260, 1020.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₄H₂₄FO₇P: 355.1322, found: 355.1320.

tert-Butyl 1-cyano-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-fluorocyclopropane-1-carboxylate ((±)-**3k**).

Compound (±)-**3k** was obtained in 74% yield (124 mg) and 17:83 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated. See **3k** (enantioselective version) for description.

Ethyl 2-((diethoxyphosphoryl)methyl)-2-fluoro-1-nitrocyclopropanecarboxylate ((±)-**3l**).



Formula: C₁₁H₁₉FNO₇P

M = 327.24 g.mol⁻¹

Colorless oil

Compound (±)-**3** was prepared starting from 4.37 mmol of fluorinated olefin **2d**, 3 equivalents of diazo compound **1b** and 0.7 mol% of Rh₂(OPiv)₄ at room temperature. It was obtained in 78% yield (1.11 g) and 100:0 *trans/cis* ratio.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.35 (qd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2H), 4.22 – 4.08 (m, 4H), 2.79 (ddd, *J* = 33.0, 16.1, 1.5 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 20.0, 9.6, 1.4 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 14.0, 9.5 Hz, 1H), 2.27 (ddd, *J* = 30.5, 20.2, 16.1 Hz, 1H), 1.33 (t, *J* = 7.1 Hz, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.3 (d, *J* = 1 Hz), 79.5 (dd, *J* = 240, 8 Hz), 72.1 – 71.6 (m), 63.7, 62.8 (d, *J* = 6 Hz), 62.7 (d, *J* = 6 Hz), 27.9 (dd, *J* = 143, 23 Hz), 25.8 (dd, *J* = 11, 5 Hz), 16.4 (dd, *J* = 6, 2 Hz), 13.8.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -169.4 (m).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 21.9 (m).

IR (cm⁻¹): 2986, 1725, 1188, 1164, 1016, 978.

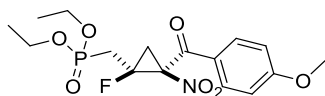
EXPERIMENTAL PART

HRMS (ESI+): calcd for $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{19}FNNaO_7P$: 350.0781, found: 350.0770.

Diethyl ((1-fluoro-2-(4-methoxybenzoyl)-2-nitrocyclopropyl)methyl)phosphonate ((±)-3m).

Compound (±)-3m was prepared starting from 0.5 mmol of fluorinated olefin 2d, 3 equivalents of diazo compound 1c and 0.5 mol% of $Rh_2(OPiv)_4$ at -20 °C. It was obtained in 87% yield (169 mg) and 13:87 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were separated.

Major isomer (*cis*-(±)-3m):



Formula: $C_{16}H_{21}FNO_7P$

$M = 389.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.28$ (petroleum ether/EtOAc 25:75)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.21 – 4.07 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.10 (dd, $J = 20.9, 9.7$ Hz, 1H), 2.97 – 2.80 (m, 1H), 2.29 (ddd, $J = 35.9, 20.1, 15.8$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 13.8, 9.7$ Hz, 1H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

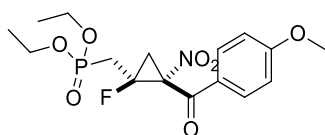
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 184.4, 164.8, 131.2 (2C), 127.1 (d, $J = 1$ Hz), 114.5 (2C), 78.7 (dd, $J = 241, 8$ Hz), 72.4 (dd, $J = 14, 10$ Hz), 62.5 – 62.3 (m, 2C), 55.6, 29.5 (dd, $J = 141, 23$ Hz), 24.9 (dd, $J = 12, 3$ Hz), 16.4 – 16.3 (m, 2C).

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -173.7 (m).

^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$): 22.6 (m).

HRMS (ESI+): calcd for $[M+Na]^+$ $C_{16}H_{21}FNNaO_7P$: 412.0937, found: 412.0932.

Minor isomer (*trans*-(±)-3m).



Formula: $C_{16}H_{21}FNO_7P$

$M = 389.31 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.34$ (petroleum ether/EtOAc 25:75)

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.24 – 4.12 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.08 – 2.82 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 20.8, 9.4$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 15.2, 9.4$ Hz, 1H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

EXPERIMENTAL PART

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 182.0 (d, *J* = 1 Hz), 164.6, 131.9 (2C), 128.0, 114.1 (2C), 81.1 (dd, *J* = 234, 8 Hz), 72.8 (dd, *J* = 18, 10 Hz), 62.8 (dd, *J* = 6.1, 4.8 Hz, 2C), 55.6, 27.0 (dd, *J* = 143, 23 Hz), 25.3 (dd, *J* = 10, 6 Hz), 16.4 (d, *J* = 3 Hz), 16.3 (d, *J* = 3 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -163.8 (m).

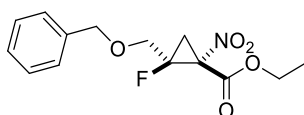
³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃): 22.6 (m).

HRMS (ESI+): calcd for [M+Na]⁺ C₁₆H₂₁FNNaO₇P: 412.0937, found: 412.0932.

Ethyl 2-(benzyloxymethyl)-2-fluoro-1-nitrocyclopropanecarboxylate ((±)-3n).

Compound (±)-**3n** was obtained in 54% yield (80 mg) and 76:24 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were separated.

Major isomer (*trans*-**3n**):



Formula: C₁₄H₁₆FNO₅

M = 297.28 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.29 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.37 – 7.14 (m, 5H), 4.45 (q, *J* = 11.8 Hz, 2H), 4.33 – 4.23 (m, 2H), 4.03 – 3.81 (m, 2H), 2.43 (dd, *J* = 19.8, 9.2 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 12.8, 9.2 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

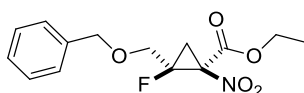
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.0 (d, *J* = 1 Hz), 136.7, 128.5 (2C), 128.1, 127.9 (2C), 81.5 (d, *J* = 243 Hz), 73.6, 71.2 (d, *J* = 13 Hz), 66.6 (d, *J* = 26 Hz), 63.6, 23.3 (d, *J* = 11 Hz), 13.9.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -182.2 (m).

IR (cm⁻¹): 2988, 1743, 742, 607.

HRMS (ESI+): calcd for [M+Na]⁺ C₁₄H₁₆FNNaO₅: 320.0910, found: 320.0905.

Minor isomer (*cis*-**3n**):



Formula: C₁₄H₁₆FNO₅

M = 297.28 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.17 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.34 – 7.22 (m, 5H), 4.59 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.27 – 4.13 (m, 2H), 4.09 (dd, *J* = 19.9, 13.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 28.5, 12.5 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 22.0, 9.3 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 15.9, 9.6 Hz, 1H), 1.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

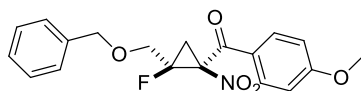
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 162.9, 137.3, 128.6 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 82.0 (d, *J* = 240 Hz), 73.5, 66.8 (d, *J* = 21 Hz), 63.8, 62.5 (d, *J* = 16 Hz), 24.4 (d, *J*_{CF} = 11.2 Hz), 13.9.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -176.9 (m).

IR (cm⁻¹): 2988, 1742, 1454, 1108, 866, 699.

HRMS (ESI⁺): calcd for [M+Na]⁺ C₁₄H₁₆FNNaO₅: 320.0910, found: 320.0908.

(2-((benzyloxy)methyl)-2-fluoro-1-nitrocyclopropyl)(4-methoxyacetophenone) ((±)-**3o**).



Formula: C₁₉H₁₈FNO₅

M = 359.35 g.mol⁻¹

Yellow oil

*R*_f = 0.43 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound (±)-**3o** was prepared starting from 0.23 mmol of fluorinated olefin **2a**, 3 equivalents of diazo compound **1c** and 1 mol% of Rh₂(esp)₂ at -20 °C. It was obtained in 65% yield (53 mg) and 43:57 *trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 0.8H), 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.2H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 1.2H), 6.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 0.8H), 4.66 (dd, *J* = 11.2, 14.0 Hz, 0.8H), 4.42 – 4.15 (m, 0.8H), 4.37 (s, 1.2H), 3.93 – 3.76 (m, 1.2H), 3.87 (s, 1.8H), 3.83 (s, 1.2H), 2.85 (dd, *J* = 20.9, 9.3 Hz, 0.6H), 2.45 (dd, *J* = 20.3, 8.9 Hz, 0.4H), 2.34 (dd, *J* = 14.0, 9.0 Hz, 0.4H), 2.08 (dd, *J* = 13.3, 9.3 Hz, 0.6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 183.5 (d, *J* = 2 Hz, C_{cis}), 182.4 (d, *J* = 2 Hz, C_{trans}), 164.7 (C_{cis}), 164.5 (C_{trans}), 137.3 (C_{trans}), 136.8 (C_{cis}), 132.6 (2C_{trans}), 131.7 (2C_{cis}), 128.8 (C_{trans}), 128.6 (2C_{trans}), 128.5 (2C_{cis}), 128.1 (C_{trans}), 128.0 (C_{cis}), 127.9 (2C_{trans}), 127.8 (2C_{cis}), 127.5 (C_{cis}), 114.3 (2C_{cis}), 114.0 (2C_{trans}), 84.4 (d, *J* = 235 Hz, C_{trans}), 81.5 (d, *J* = 244 Hz, C_{cis}), 74.0 (C_{trans}), 73.6 (C_{cis}), 72.6 (d, *J* = 10 Hz, C_{cis}), 72.3 (d, *J* = 18 Hz, C_{trans}), 68.5 (d, *J* = 21 Hz, C_{trans}), 67.6 (d, *J* = 25 Hz, C_{cis}), 55.7 (C_{cis}), 55.6 (C_{trans}), 24.1 (d, *J* = 10 Hz, C_{trans}), 22.4 (d, *J* = 11 Hz, C_{cis}).

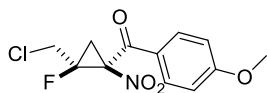
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -172.1 (tdd, *J* = 29, 20, 15 Hz, 0.39F, F_{trans}), -187.8 (tdd, *J* = 21, 15, 15 Hz, 0.61F_{cis}).

EXPERIMENTAL PART

IR (cm⁻¹): 2924, 1678, 1598, 1544, 1261.

HRMS (FD+): calcd for [M]⁺ C₁₉H₁₈FNO₅: 359.1169, found: 359.1154.

(2-(chloromethyl)-2-fluoro-1-nitrocyclopropyl)(4-methoxyphenyl)methanone ((±)-3p).



Formula: C₁₂H₁₁ClFNO₄

M = 287.67 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.40 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound (±)-**3p** was prepared starting from 0.23 mmol of fluorinated olefin **2b**, 3 equivalents of diazo compound **1c** and 1 mol% of Rh₂(esp)₂ at -20 °C. It was obtained in 33% yield (22 mg) and 21:79 *trans/cis trans/cis* ratio. Diastereoisomers were not separated. Only major diastereoisomer is described.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.28 (ddd, *J* = 14.9, 13.4, 1.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (dd, *J* = 28.5, 13.3 Hz, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 19.8, 9.6, 1.7 Hz, 1H), 2.07 (dd, *J* = 12.9, 9.6 Hz, 1H).

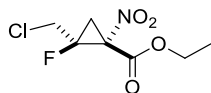
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 184.1, 165.2, 131.4 (2C), 126.9, 114.7 (2C), 81.0 (d, *J* = 241 Hz), 75.2 (d, *J* = 10 Hz), 55.9, 44.1 (d, *J* = 23 Hz), 24.7 (d, *J* = 12 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -183.0 (dddd, *J* = 28, 20, 15, 13 Hz).

IR (cm⁻¹): 2941, 1675, 1597, 1548, 1260, 1165.

HRMS (CI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₁₂ClFNO₄: 288.0439, found: 288.0445.

Ethyl 2-(chloromethyl)-2-fluoro-1-nitrocyclopropane-1-carboxylate ((±)-3q).



Formula: C₇H₉ClFNO₄

M = 225.60 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.58 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound (±)-**3q** was prepared starting from 0.26 mmol of fluorinated olefin **2b**, 2 equivalents of diazo compound **1b** and 2 mol% of Rh₂(esp)₂ at room temperature. It was obtained in 95% yield (56 mg) and 100:0 *trans/cis* ratio.

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.38 (qd, *J* = 7.2, 2.0, 2H), 4.17 (ddd, *J* = 20.6, 13.3, 1.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J* = 22.4, 13.3 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 18.9, 9.5, 1.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 12.8, 9.5 Hz, 1H), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

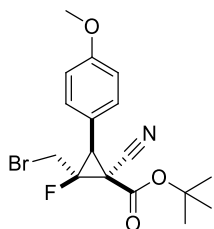
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.0, 81.9 (d, *J* = 241 Hz), 64.1, 42.5 (d, *J* = 23 Hz), 25.8 (d, *J* = 11 Hz), 14.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -177.9 – 178.2 (m).

IR (cm⁻¹): 2921, 1744, 1550, 1237.

HRMS (CI+): calcd for [M+H]⁺ C₇H₁₀ClFNO₄: 226.0282, found: 226.0279.

tert-Butyl 2-(bromomethyl)-1-cyano-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate ((±)-**3r**).



Formula: C₁₇H₁₉BrFNO₃

M = 384.24 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.21 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

Compound ((±)-**3r**) was obtained in 47% yield (90 mg) and 90:10 *trans/cis* ratio. Only major isomer is described.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.02 (dd, *J* = 18.1, 12.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 28.5, 12.5 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.0, 159.9, 130.8 (d, *J* = 2 Hz, 2C), 120.2 (d, *J* = 1 Hz), 114.3 (2C), 112.3 (d, *J* = 6 Hz), 85.8, 85.5 (d, *J* = 242 Hz), 55.3, 41.4 (d, *J* = 8 Hz), 33.8 (d, *J* = 10 Hz), 29.0 (d, *J* = 23 Hz), 27.8 (3C).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -176.9 (ddd, *J* = 28, 18, 10 Hz).

IR (cm⁻¹): 2983, 1726, 1613, 1143, 834, 774, 737.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₁₇H₂₃BrFN₂O₃: 401.0876, found: 401.0885.

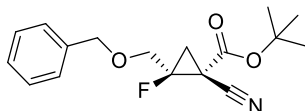
ii) Enantioselective series

General procedure: Rh₂((*S*)-IBAZ)₄ (2 mol%, 0.016 mmol, 14.2 mg) was added to a solution of halogenated olefin (2 equiv, 1.60 mmol) in CH₂Cl₂ (0.1 mL). The tube was sealed and after cooling the solution to -20 °C, a solution of the diazo compound (1 equiv, 0.80 mmol) in CH₂Cl₂ (0.2 mL) was added

EXPERIMENTAL PART

dropwise. The diazo-containing flask was rinsed with 0.1 mL of CH₂Cl₂ and added to the reaction medium. The mixture was allowed to warm to room temperature overnight and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc) to afford the corresponding fluorinated cyclopropane.

tert-Butyl 2-((benzyloxy)methyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropane-1-carboxylate (**3a**).



Formula: C₁₇H₂₀FNO₃

M = 305.35 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.67 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **3a** was obtained in 59% yield (144 mg) as a 64:36 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.27 (m, 5H), 4.67 (s, 0.7H), 4.57 (dd, *J* = 13.9, 12.2 Hz, 1.3H), 4.11 (dd, *J* = 17.1, 12.5 Hz, 0.65H), 4.04 (dd, *J* = 17.7, 12.2 Hz, 0.35H), 3.93 (dd, *J* = 21.4, 12.2 Hz, 0.35H), 3.78 (dd, *J* = 33.1, 12.4 Hz, 0.65H), 2.46 (dd, *J* = 19.0, 7.7 Hz, 0.35H), 2.09 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 0.65H), 2.03 (dd, *J* = 10.4, 7.6 Hz, 0.65H), 1.80 (dd, *J* = 11.9, 7.7 Hz, 0.35H), 1.52 (s, 3H), 1.48 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (d, *J* = 1 Hz, C_{trans}), 160.7 (d, *J* = 1 Hz, C_{cis}), 137.3 (C_{trans}), 137.1 (C_{cis}), 128.6 (2C_{cis}), 128.5 (2C_{trans}), 128.1 (C_{cis}), 128.0 (C_{trans}), 127.9 (2C_{cis}), 127.7 (2C_{trans}), 115.8 (d, *J* = 2 Hz, C_{cis}), 114.9 (d, *J* = 5 Hz, C_{trans}), 84.9 (C_{trans}), 84.8 (C_{cis}), 84.1 (d, *J* = 241 Hz, C_{trans}), 83.1 (d, *J* = 246 Hz, C_{cis}), 73.8 (C_{cis}), 73.5 (C_{trans}), 69.4 (d, *J* = 22 Hz, C_{cis}), 67.2 (d, *J* = 20 Hz, C_{trans}), 27.8 (3C_{trans}), 27.7 (3C_{cis}), 25.1 (d, *J* = 10 Hz, C_{trans}), 24.8 (d, *J* = 16 Hz, C_{cis}), 24.3 (d, *J* = 11 Hz, C_{trans}), 22.9 (d, *J* = 10 Hz, C_{cis}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -170.8 (tdd, *J* = 17, 17, 16 Hz, 0.65F, F_{trans}), -189.1 (tdd, *J* = 18, 21, 12 Hz, 0.35F, F_{cis}).

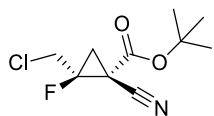
IR (cm⁻¹): 2983, 1733, 1149, 841, 738, 698.

HRMS (FI⁺): calcd for [M]⁺ C₁₇H₂₀FNO₃: 305.1427, found: 305.1440.

HPLC analysis (Chiralpak IC, Heptane/*i*PrOH 99:1, 1 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 96% (t_R(S,S) = 13.64 min, t_R(R,R) = 14.76 min), ee_{cis} = 78% (t_R(R,S) = 11.49 min, t_R(S,R) = 12.65 min).

EXPERIMENTAL PART

tert-Butyl 2-(chloromethyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropane-1-carboxylate (**3b**).



Formula: C₁₀H₁₃ClFNO₂

M = 233.67 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.64 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **3b** was obtained in 68% yield (128 mg) as a 75:25 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.16 (dd, *J* = 14.7, 13.3 Hz, 0.75H), 4.06 – 3.80 (m, 1.25H), 2.55 (dd, *J* = 18.0, 8.0 Hz, 0.25H), 2.23 (dd, *J* = 14.4, 7.7 Hz, 0.75H), 2.13 (dd, *J* = 18.5, 7.7 Hz, 0.75H), 1.84 (dd, *J* = 11.5, 8.0 Hz, 0.25H), 1.52 (s, 6.75H), 1.50 (s, 2.25H).

¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 162.7 (d, *J* = 1 Hz, C_{*trans*}), 159.90 (d, *J* = 1 Hz, C_{*cis*}), 115.4 (d, *J* = 2 Hz, C_{*cis*}), 114.2 (d, *J* = 5 Hz, C_{*trans*}), 85.8 (C_{*trans*}), 85.5 (C_{*cis*}), 83.8 (d, *J* = 240 Hz, C_{*trans*}), 82.7 (d, *J* = 245 Hz, C_{*cis*}), 44.7 (d, *J* = 23 Hz, C_{*cis*}), 41.6 (d, *J* = 22 Hz, C_{*trans*}), 27.8 (3C_{*cis*}), 27.7 (3C_{*trans*}), 27.0 (d, *J* = 9 Hz, C_{*trans*}), 26.9 (d, *J* = 17 Hz, C_{*cis*}), 25.8 (d, *J* = 10 Hz, C_{*trans*}), 24.6 (d, *J* = 11 Hz, C_{*cis*}).

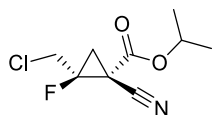
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -172.3 (tdd, *J* = 15, 30, 18 Hz, 0.75F, F_{*trans*}), -188.5 (tdd, *J* = 21, 18, 12 Hz, 0.25F, F_{*cis*}).

IR (cm⁻¹): 2983, 1730, 1423, 1144.

HRMS (FI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₁₄ClFNO₂: 234.0697, found: 234.0692.

GC analysis (Supelco β-DEX 120, 130 °C): ee_{*trans*} = 97% (t_R(*S,S*) = 23.00 min, t_R(*R,R*) = 23.28 min), ee_{*cis*} = 90% (t_R(*S,R*) = 18.64 min, t_R(*R,S*) = 19.01 min).

Isopropyl 2-(chloromethyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropane-1-carboxylate (**3b''**).



Formula: C₉H₁₁ClFNO₂

M = 219.64 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.57 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **3b''** was obtained in 57% yield (100 mg) as a 77:23 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.11 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 15.0, 13.3 Hz, 0.75H), 4.11 – 3.81 (m, 1.25H), 2.64 (dd, *J* = 18.1, 8.0 Hz, 0.25H), 2.29 (dd, *J* = 18.4, 7.7 Hz, 0.75H), 2.20 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 0.75H), 1.90 (dd, *J* = 11.6, 8.0 Hz, 0.25H), 1.38–1.25 (m, 6H).

EXPERIMENTAL PART

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.6 (*C_{trans}*), 160.8 (*C_{cis}*), 115.1 (d, *J* = 2 Hz, *C_{cis}*), 113.9 (d, *J* = 5 Hz, *C_{trans}*), 84.0 (d, *J* = 240 Hz, *C_{trans}*), 82.9 (d, *J* = 246 Hz, *C_{cis}*), 72.5 (*C_{trans}*), 72.3 (*C_{cis}*), 44.6 (d, *J* = 23 Hz, *C_{cis}*), 41.6 (d, *J* = 22 Hz, *C_{trans}*), 27.4 (d, *J* = 9 Hz, *C_{trans}*), 26.2 (d, *J* = 16 Hz, *C_{cis}*), 25.3 (d, *J* = 11 Hz, *C_{trans}*), 25.0 (d, *J* = 11 Hz, *C_{cis}*), 21.7 (*C_{cis}*), 21.6 (*C_{cis}* + *C_{trans}*), 21.5 (*C_{trans}*).

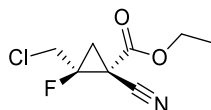
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -172.1 (tdd, *J* = 30, 30, 15 Hz, 0.75F, *F_{trans}*), -187.9 (tdd, *J* = 21, 19, 12 Hz, 0.25F, *F_{cis}*).

IR (cm⁻¹): 2987, 2247, 1733, 1302, 1282, 1267, 1100.

HRMS (CI+): calcd for [M+H]⁺ C₉H₁₂ClFNO₂: 220.0541, found: 220.0536.

GC analysis (Supelco β-DEX 120, 130 °C): ee_{trans} = 92% (t_R(*S,S*) = 20.22 min, t_R(*R,R*) = 20.53 min), ee_{cis} = 85% (t_R(*S,R*) = 16.97 min, t_R(*R,S*) = 17.32 min).

Ethyl 2-(chloromethyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropane-1-carboxylate (3b').



Formula: C₈H₉ClFNO₂

M = 205.61 g·mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.45 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **3b'** was obtained in 65% yield (100 mg) as a 76:24 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.41 – 4.23 (m, 2H), 4.17 (dd, *J* = 15.9, 13.2 Hz, 0.75H), 4.07 (dd, *J* = 15.5, 13.3 Hz, 0.25H), 3.97 (ddd, *J* = 22.0, 13.2, 1.0 Hz, 0.25H), 3.91 (dd, *J* = 29.5, 13.0 Hz, 0.75H), 2.65 (ddd, *J* = 18.1, 8.0, 1.0 Hz, 0.25H), 2.31 (dd, *J* = 18.4, 7.8 Hz, 0.75H), 2.21 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 0.75H), 1.93 (dd, *J* = 11.7, 8.0 Hz, 0.25H), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 2.25H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.75H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.1 (d, *J* = 1 Hz, *C_{trans}*), 161.3 (*C_{cis}*), 115.0 (d, *J* = 2 Hz, *C_{cis}*), 113.8 (d, *J* = 5 Hz, *C_{trans}*), 84.1 (d, *J* = 240 Hz, *C_{trans}*), 83.0 (d, *J* = 247 Hz, *C_{cis}*), 64.1 (*C_{trans}*), 63.9 (*C_{cis}*), 44.6 (d, *J* = 23 Hz, *C_{cis}*), 41.6 (d, *J* = 22 Hz, *C_{trans}*), 27.5 (d, *J* = 10 Hz, *C_{trans}*), 25.9 (d, *J* = 15 Hz, *C_{cis}*), 25.2 (d, *J* = 11 Hz, *C_{trans}*), 25.1 (d, *J* = 11 Hz, *C_{cis}*), 14.0 (*C_{cis}*), 13.9 (*C_{trans}*).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -172.0 (tdd, *J* = 30, 18, 15 Hz, 0.75F, *F_{trans}*), -188.5 (tdd, *J* = 22, 19, 12 Hz, 0.25F, *F_{cis}*).

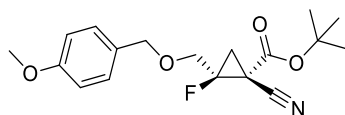
IR (cm⁻¹): 2986, 2251, 1736, 1305, 1248.

HRMS (FI+): calcd for [M+H]⁺ C₈H₁₀ClFNO₂: 206.0384, found: 206.0382.

EXPERIMENTAL PART

GC analysis (Supelco β -DEX 120, 130 °C): $ee_{trans} = 86\%$ ($t_R(S,S) = 20.59$ min, $t_R(R,R) = 21.35$ min), $ee_{cis} = 80\%$ ($t_R(S,R) = 17.29$ min, $t_R(R,S) = 17.80$ min).

tert-Butyl 1-cyano-2-fluoro-2-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)cyclopropane-1-carboxylate (**3c**).



Formula: C₁₈H₂₂FNO₄

M = 335.38 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.50 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **3c** was obtained in 63% yield (169 mg) as a 69:31 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (dd, $J = 17.7, 8.6$ Hz, 2H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 4.62 (s, 0.6H, H_{7 cis}), 4.52 (dd, $J = 15.5, 11.6$ Hz, 1.4H), 4.16 – 3.66 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.46 (dd, $J = 18.5, 7.7$ Hz, 0.3H), 2.09 (dd, $J = 14.9, 7.6$ Hz, 0.7H), 2.04 (dd, $J = 11.0, 7.6$ Hz, 0.7H), 1.81 (dd, $J = 11.9, 7.7$ Hz, 0.3H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (d, $J = 1$ Hz, C_{trans}), 160.7 (d, $J = 1$ Hz, C_{cis}), 159.6 (C_{cis}), 159.5 (C_{trans}), 129.6 (2C_{cis}), 129.4 (2C_{trans}), 129.3 (C_{trans}), 129.1 (C_{cis}), 115.8 (d, $J = 2$ Hz, C_{cis}), 114.9 (d, $J = 5$ Hz, C_{trans}), 113.9 (2C_{cis}), 113.8 (2C_{trans}), 84.9 (C_{trans}), 84.8 (C_{cis}), 84.2 (d, $J = 241$ Hz, C_{trans}), 83.1 (d, $J = 246$ Hz, C_{cis}), 73.4 (C_{cis}), 73.1 (C_{trans}), 69.1 (d, $J = 22$ Hz, C_{cis}), 66.8 (d, $J = 20$ Hz, C_{trans}), 55.3 (C_{trans} + C_{cis}), 27.8 (3C_{cis}), 27.7 (3C_{trans}), 25.1 (d, $J = 10$ Hz, C_{trans}), 24.7 (d, $J = 16$ Hz, C_{cis}), 24.3 (d, $J = 11$ Hz, C_{trans}), 23.0 (d, $J = 10$ Hz, C_{cis}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -170.6 (tdd, $J = 18, 18, 16$ Hz, 0.7F, F_{trans}), -189.0 (tdd, $J = 21, 18, 12$ Hz, 0.3F, F_{cis}).

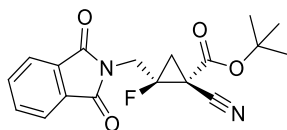
IR (cm⁻¹): 2982, 2247, 1734, 1513, 1247, 1150.

HRMS (FI+): calcd for [M]⁺ C₁₈H₂₂FNO₄: 335.1533, found: 335.1547.

GC analysis (Supelco β -DEX 120, 140 °C): $ee_{trans} = 95\%$ ($t_R(S,S) = 31.46$ min, $t_R(R,R) = 34.20$ min), $ee_{cis} = 76\%$ ($t_R(S,R) = 24.90$ min, $t_R(R,S) = 25.45$ min).

EXPERIMENTAL PART

tert-Butyl 1-cyano-2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-2-fluorocyclopropane-1-carboxylate (**3e**).



Formula: C₁₈H₁₇FN₂O₄

M = 344.34 g.mol⁻¹

Yellow solid

R_f = 0.57 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

m.p. = 107 – 109 °C.

Rh₂((S)-IBAZ)₄ (2 mol%, 0.016 mmol, 14.2 mg) was added to a solution of fluorinated olefin **2e** (2 equiv, 1.60 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.5 mL). The tube was sealed and after cooling the solution to -20 °C, a solution of the diazo compound **1a** (1 equiv, 0.80 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.2 mL) was added dropwise. The diazo-containing flask was rinsed with 0.1 mL of CH₂Cl₂ and added to the reaction medium. The mixture was allowed to warm to room temperature overnight and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 90:10 to 70:30) to afford cyclopropane **3e** in 53% yield (145 mg) as a 53:47 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.77 – 7.70 (m, 2H), 4.79 (dd, *J* = 15.0, 8.2 Hz, 0.45H), 4.35 (dd, *J* = 18.6, 1.3 Hz, 1.1H), 3.85 (ddd, *J* = 31.6, 15.0, 1.9 Hz, 0.45H), 2.44 (dd, *J* = 18.2, 7.8 Hz, 0.45H), 2.28–2.06 (m, 1.55H), 1.56 (d, *J* = 2.0 Hz, 4.95H), 1.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 4.05H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.6 (2C_{trans} + 2C_{cis}), 163.1 (C_{trans}), 160.1 (C_{cis}), 134.5 (2C_{cis}), 134.4 (2C_{trans}), 131.8 (2C_{trans}), 131.8 (2C_{cis}), 123.8 (2C_{cis}), 123.7 (2C_{trans}), 115.45 (d, *J* = 2 Hz, C_{cis}), 114.5 (d, *J* = 5 Hz, C_{trans}), 85.6 (C_{trans}), 85.2 (C_{cis}), 81.1 (d, *J* = 241 Hz, C_{trans}), 81.0 (d, *J* = 248 Hz, C_{cis}), 40.3 (d, *J* = 21 Hz, C_{cis}), 35.9 (d, *J* = 19 Hz, C_{trans}), 27.9 (3C_{trans}), 27.8 (3C_{cis}), 25.5 (d, *J* = 9 Hz, C_{trans}), 25.3 (d, *J* = 11 Hz, C_{trans}), 24.9 (d, *J* = 15 Hz, C_{cis}), 24.6 (d, *J* = 10 Hz, C_{cis}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -173.7 (quint, *J* = 18 Hz, 0.55F, F_{trans}), -189.6 (m, 0.45F, F_{cis}).

IR (cm⁻¹): 2982, 2247, 1716, 1371, 1149.

HRMS (FD+): calcd for [M]⁺ C₁₈H₁₇FN₂O₄: 344.1172, found: 344.1157.

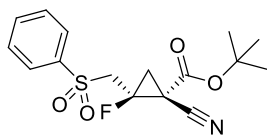
HPLC analysis (Chiralpak AD-H, Heptane/*i*PrOH 80:20, 1 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 94% (t_R(S,S) = 11.08 min, t_R(R,R) = 14.59 min), ee_{cis} = 83% (t_R(S,R) = 8.43 min, t_R(R,S) = 23.38 min).

tert-Butyl 1-cyano-2-fluoro-2-((phenylsulfonyl)methyl)cyclopropane-1-carboxylate (**3f**).

Compound **3f** was obtained in 57% yield (154 mg) as a 53:47 *trans/cis* mixture using the same procedure as for compound **3e**. Diastereoisomers were separated by flash chromatography.

EXPERIMENTAL PART

Major diastereoisomer (**trans-3f**):



Formula: C₁₆H₁₈FNO₄S

M = 339.38 g.mol⁻¹

Yellow solid

R_f = 0.42 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

m.p. = 114 – 116 °C

[α]_D²⁰ +34.7 (c 0.53, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 – 7.91 (m, 2H), 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 4.02–3.80 (m, 2H) 2.12 (dd, *J* = 20.0, 8.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 15.7, 7.9 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.3 (d, *J* = 1 Hz), 139.6, 134.4, 129.5 (2C), 128.4 (2C), 114.1 (d, *J* = 5 Hz), 86.2, 79.4 (d, *J* = 237 Hz), 54.6 (d, *J* = 21 Hz), 27.9 (3C), 25.4 (d, *J* = 10 Hz), 24.5 (d, *J* = 11 Hz).

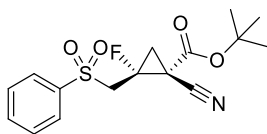
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -167.0 (tdd, *J* = 24, 19, 16 Hz).

IR (cm⁻¹): 2962, 2254, 1724, 1318, 1138.

HRMS (FD+): calcd for [M]⁺ C₁₆H₁₈FNO₄S: 339.0941, found: 339.0937.

HPLC analysis (Chiralpak AD-H, Heptane/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 84% (t_R(*S,S*) = 15.01 min, t_R(*R,R*) = 23.40 min).

Minor diastereoisomer (**cis-3f**):



Formula: C₁₆H₁₈FNO₄S

M = 339.38 g.mol⁻¹

Yellow solid

R_f = 0.50 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

m.p. = 136 – 138 °C

[α]_D²⁰ +18.9 (c 0.89, CHCl₃).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.74 – 7.66 (m, 1H), 7.63 – 7.55 (m, 2H), 4.15 (ddd, *J* = 15.1, 13.0, 1.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 28.4, 15.4 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 18.7, 8.4, 1.8 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J* = 12.5, 8.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.6 (d, *J* = 1 Hz), 139.0, 134.7, 129.7 (2C), 128.5 (2C), 115.4 (d, *J* = 2 Hz), 85.7, 78.9 (d, *J* = 246 Hz), 58.9 (d, *J* = 22 Hz), 27.8 (3C), 25.4 (d, *J* = 16 Hz), 23.4 (d, *J* = 10 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -182.7 (tdd, *J* = 28, 19, 13 Hz).

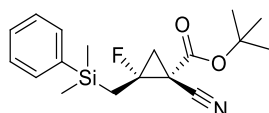
EXPERIMENTAL PART

IR (cm⁻¹): 2983, 2250, 1740, 1259, 1148, 1134.

HRMS (FD+): calcd for [M]⁺ C₁₆H₁₈FNO₄S: 339.0941, found: 339.0942.

HPLC analysis (Chiralpak AD-H, Heptane/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 220 nm): ee_{cis} = 90% (t_R(*S,R*) = 19.64 min, t_R(*R,S*) = 23.70 min).

tert-Butyl 1-cyano-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)-2-fluorocyclopropane-1-carboxylate (**3k**).



Formula: C₁₈H₂₄FNO₂Si

M = 333.48 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.42 (petroleum ether/EtOAc 95:5)

Compound **3k** was obtained in 80% yield (214 mg) as a 43:57 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 2.37 (dd, *J* = 18.9, 7.6 Hz, 0.55H), 1.99 – 1.37 (m, 3.45H), 1.52 (s, 4.95H), 1.51 (s, 4.05H), 0.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 3.3H), 0.45 (d, *J* = 10.9 Hz, 2.7H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.8 (d, *J* = 1 Hz, C_{trans}), 161.3 (d, *J* = 1 Hz, C_{cis}), 137.1 (C_{trans}), 137.0 (C_{cis}), 133.6 (2C_{trans} + 2C_{cis}), 129.6 (C_{cis}), 129.5 (C_{trans}), 128.0 (2C_{trans} + 2C_{cis}), 117.0 (d, *J* = 2 Hz, C_{cis}), 115.6 (d, *J* = 5 Hz, C_{trans}), 85.4 (d, *J* = 232 Hz, C_{trans}), 84.8 (d, *J* = 238 Hz, C_{cis}), 84.5 (C_{trans}), 84.3 (C_{cis}), 27.9 (C_{trans}), 27.8 (C_{cis}), 26.8 (d, *J* = 16 Hz, C_{cis}), 26.7 (d, *J* = 10 Hz, C_{trans}), 25.9 (d, *J* = 11 Hz, C_{cis}), 25.3 (d, *J* = 11 Hz, C_{trans}), 22.0 (d, *J* = 28 Hz, C_{cis}), 17.0 (d, *J* = 27 Hz, C_{trans}), -2.2 (C_{cis}), -2.4 (C_{cis}), -2.6 (2C_{trans}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -153.1 (sxt, *J* = 18 Hz, 0.45F, F_{trans}), -172.4 (tdd, *J* = 32, 19, 13 Hz, 0.55F, F_{cis}).

IR (cm⁻¹): 2980, 2247, 1728, 1304, 1251, 1152, 1132, 1115, 832.

HRMS (FI+): calcd for [M]⁺ C₁₈H₂₄FNO₂Si: 333.1560, found: 333.1565.

Enantiomeric excesses were determined on compound **11**, which was obtained using Tamao-Fleming oxidation.

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 – 7.36 (m, 5H), 2.76 (dd, *J* = 19.5, 8.1 Hz, 0.3H), 2.59 (dd, *J* = 14.9, 7.9 Hz, 0.7H), 2.32 (dd, *J* = 19.5, 7.9 Hz, 0.7H), 2.29 (dd, *J* = 12.4, 8.0 Hz, 0.3H), 1.55 (s, 2.7H), 1.18 (s, 6.3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 161.7 (d, *J* = 1 Hz, C_{trans}), 160.9 (C_{cis}), 131.4 (d, *J* = 21 Hz, C_{cis}), 130.7 (d, *J* = 3 Hz, C_{trans}), 130.5 (d, *J* = 2 Hz, C_{cis}), 129.9 (d, *J* = 20 Hz, C_{trans}), 129.0 – 128.8 (m, 2C_{trans} + 2C_{cis}), 128.6 (d, *J* = 1 Hz, 2C_{trans}), 127.2 (d, *J* = 5 Hz, 2C_{cis}), 115.8 (d, *J* = 2 Hz, C_{cis}), 115.2 (d, *J* = 4 Hz, C_{trans}), 84.9 (C_{cis}), 84.8 (d, *J* = 235 Hz, C_{trans}), 84.6 (d, *J* = 239 Hz, C_{cis}), 84.5 (C_{trans}), 28.8 (d, *J* = 19 Hz, C_{cis}), 27.9 (3C_{cis}), 27.5 (3C_{trans}), 27.4 (d, *J* = 12 Hz, C_{trans}), 23.3 (d, *J* = 10 Hz, C_{trans}), 23.0 (d, *J* = 11 Hz, C_{cis}).

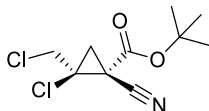
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -151.0 (dd, *J* = 19, 15 Hz, 0.7F, F_{trans}), -173.0 (dd, *J* = 19, 12 Hz, 0.3F, F_{cis}).

IR (cm⁻¹): 2985, 2246, 1738, 1711, 1148.

HRMS (FI+): calcd for [M]⁺ C₁₅H₁₆FNO₂: 261.1165, found: 261.1168.

HPLC analysis (Chiralpak AD-H, Heptane/*i*PrOH 99:1, 0.9 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 94% (t_R(*S,S*) = 7.70 min, t_R(*R,R*) = 8.32 min), ee_{cis} = 99% (t_R(*S,R*) = 10.23 min).

tert-Butyl 2-chloro-2-(chloromethyl)-1-cyanocyclopropane-1-carboxylate (**7a**).



Formula: C₁₀H₁₃Cl₂NO₂

M = 250.12 g·mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.40 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

Compound **7a** was obtained in 77% yield (153 mg) as a 87:13 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.09 – 3.89 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.15H), 2.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.85H), 2.13 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.85H), 1.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.15H), 1.52 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.5 (C_{trans}), 160.6 (C_{cis}), 115.5 (C_{trans} + C_{cis}), 86.0 (C_{trans}), 85.7 (C_{cis}), 53.1 (C_{trans}), 51.5 (C_{cis}), 50.5 (C_{cis}), 46.8 (C_{trans}), 31.3 (C_{trans}), 29.2 (C_{trans}), 29.1 (C_{cis}), 28.0 (C_{cis}), 27.9 (3C_{cis}), 27.8 (3C_{trans}).

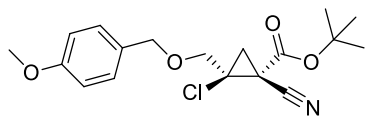
IR (cm⁻¹): 2983, 2250, 1296, 1143.

HRMS (FI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₁₄Cl₂NO₂: 250.0402, found: 250.0400.

GC analysis (Supelco β-DEX 120, 120 °C): ee_{trans} = 96% (t_R(*S,S*) = 75.77 min, t_R(*R,R*) = 78.03 min), ee_{cis} = 88% (t_R(*S,R*) = 58.19 min, t_R(*R,S*) = 58.98 min).

EXPERIMENTAL PART

tert-Butyl 2-chloro-1-cyano-2-((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)cyclopropane-1-carboxylate (**7b**).



Formula: C₁₈H₂₂ClNO₄

M = 351.83 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.60 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **7b** was obtained in 53% yield (150 mg) as a 76:24 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.5H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1.5H), 6.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 0.5H), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1.5H), 4.51 (s, 0.5H), 4.45 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.75H), 4.33 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.75H), 3.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.25H), 2.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.75H), 1.92–1.83 (m, 1H), 1.46 (s, 2.25H), 1.41 (s, 6.75H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.8 (C_{trans}), 161.5 (C_{cis}), 159.6 (C_{cis}), 159.5 (C_{trans}), 129.7 (2C_{cis}), 129.4 (2C_{trans}), 129.3 (C_{trans}), 129.2 (C_{cis}), 116.1 (C_{trans}), 115.9 (C_{cis}), 114.0 (2C_{cis}), 113.9 (2C_{trans}), 87.3 (C_{cis}), 85.2 (C_{trans}), 73.2 (C_{cis}), 73.0 (C_{trans}), 72.9 (C_{cis}), 70.6 (C_{trans}), 55.3 (C_{trans} + C_{cis}), 51.9 (C_{trans}), 50.6 (C_{cis}), 28.9 (C_{trans}), 27.9 (3C_{cis}), 27.8 (3C_{trans}), 27.7 (C_{trans}), 26.7 (C_{cis}), 25.6 (C_{cis}).

IR (cm⁻¹): 1982, 2254, 1732, 1514, 1297, 1248, 1149, 730.

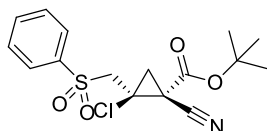
HRMS (ESI⁺): calcd for [M+NH₄]⁺ C₁₈H₂₆ClN₂O₄: 369.1581, found: 369.1566.

HPLC analysis (Chiralcel OJ-RH, H₂O/MeCN 40:60, 0.5 mL/min, 210 nm): ee_{trans} = 95% (t_R(S,S) = 8.19 min, t_R(R,R) = 8.77 min), ee_{cis} = 45% (t_R(R,S) = 9.21 min, t_R(S,R) = 10.05 min).

tert-Butyl 2-chloro-1-cyano-2-((phenylsulfonyl)methyl)cyclopropane-1-carboxylate (**7c**).

Compound **7c** was obtained in 61% yield (175 mg) as a 82:18 *trans/cis* mixture using the same procedure as for compound **3e**. Diastereoisomers were separated by flash chromatography.

Major isomer (*trans*-**7c**):



Formula: C₁₆H₁₈ClNO₄S

M = 355,83 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.42 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

[α]_D²⁰ +24.6 (c 0.88, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 1H), 7.59 – 7.50 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 2.13 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.99 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

EXPERIMENTAL PART

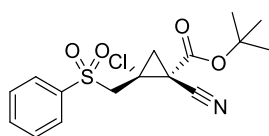
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.1, 139.6, 134.3, 129.4 (2C), 128.4 (2C), 115.2, 86.3, 58.0, 45.5, 30.1, 28.3, 27.8 (3C).

IR (cm⁻¹): 2984, 2254, 1727, 1300, 1145, 730.

HRMS (FD+): calcd for [M]⁺ C₁₆H₁₈ClNO₄S: 355.0645, found: 355.0642.

HPLC analysis (Chiralpak IA, Heptane/*i*PrOH 80:20, 1 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 92% (t_R(*S,S*) = 9.55 min, t_R(*R,R*) = 14.19 min).

Minor isomer (*cis*-**7c**):



Formula: C₁₆H₁₈ClNO₄S

M = 355,83 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.53 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

[α]_D²⁰ +3.5 (c 0.57, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.75 – 7.66 (m, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 2H), 4.04 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.49 (s, 9H).

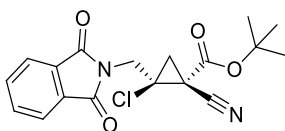
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.2, 139.2, 134.7, 129.7 (2C), 128.7 (2C), 115.6, 85.9 (C₁₁), 63.2, 44.5, 28.3, 27.9 (3C), 26.6.

IR (cm⁻¹): 2982, 2247, 1741, 1323, 1146.

HRMS (FD+): calcd for [M]⁺ C₁₆H₁₈ClNO₄S: 355.0645, found: 355.0634.

HPLC analysis (Chiralpak ADH, Heptane/*i*PrOH 95:5, 1 mL/min, 220 nm): ee_{cis} = 84% (t_R(*R,S*) = 35.16 min, t_R(*S,R*) = 37.55 min).

tert-Butyl 2-chloro-1-cyano-2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)cyclopropane-1-carboxylate (**7d**).



Formula: C₁₈H₁₇ClN₂O₄

M = 360.79 g.mol⁻¹

Yellow gum

R_f = 0.59 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

Rh₂((*S*)-IBAZ)₄ (2 mol%, 0.016 mmol, 14.2 mg) was added to a solution of olefin **4d** (2 equiv, 1.60 mmol) in CH₂Cl₂ (1.3 mL). The tube was sealed and after cooling the solution to -20 °C, a solution of the diazo compound **1a** (1 equiv, 0.80 mmol) in CH₂Cl₂ (0.2 mL) was added dropwise. The diazo-containing flask

EXPERIMENTAL PART

was rinsed with 0.1 mL of CH₂Cl₂ and added to the reaction medium. The mixture was allowed to warm to room temperature overnight and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 90:10 to 80:20) to afford cyclopropane **7d** in 45% yield (154 mg) as a 79:21 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 4.71 (dd, *J* = 14.5, 1.5 Hz, 0.2H), 4.27 (dd, *J* = 18.4, 14.7 Hz, 1.6H), 3.78 (d, *J* = 14.6 Hz, 0.2H), 2.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.8H), 2.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.2H), 2.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.2H), 2.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.8H), 1.58 (s, 7.2H), 1.53 (s, 1.8H).

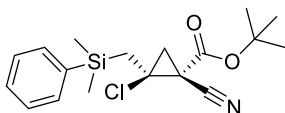
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.7 (2C_{trans} + 2C_{cis}), 163.1 (C_{trans}), 160.9 (C_{cis}), 134.6 (2C_{cis}), 134.4 (2C_{trans}), 131.8 (2C_{trans} + 2C_{cis}), 123.9 (2C_{cis}), 123.8 (2C_{trans}), 115.8 (C_{trans}), 115.6 (C_{cis}), 85.9 (C_{trans}), 85.6 (C_{cis}), 50.4 (C_{trans}), 49.2 (C_{cis}), 45.0 (C_{cis}), 39.6 (C_{trans}), 30.0 (C_{trans}), 29.0 (C_{trans} + C_{cis}), 28.8 (C_{cis}), 27.9 (3C_{trans} + 3C_{cis}).

IR (cm⁻¹): 2982, 2254, 1716, 1395, 1295, 1145, 720.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₈H₁₈ClN₂O₄: 361.0955, found: 361.0970.

HPLC analysis (Chiralpak IA, Heptane/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 93% (t_R(*R,R*) = 11.82 min, t_R(*S,S*) = 14.18 min), ee_{cis} = 15% (t_R(*S,R*) = 9.68 min, t_R(*R,S*) = 13.04 min).

tert-Butyl 2-chloro-1-cyano-2-((dimethyl(phenyl)silyl)methyl)cyclopropane-1-carboxylate (**7e**).



Formula: C₁₈H₂₄ClNO₂Si

M = 349.93 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.44 (petroleum ether/EtOAc 95:5)

Compound **7e** was obtained in 82% yield (230 mg) as a 62:38 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.62 – 7.52 (m, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 2.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.4H), 1.90 – 1.79 (m, 1.6H), 1.71 – 1.59 (m, 2H), 1.53 (s, 3.6H), 1.51 (s, 5.4H), 0.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 2.4H), 0.48 (d, *J* = 17.7 Hz, 3.6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.5 (C_{trans}), 161.8 (C_{cis}), 137.4 (C_{cis}), 137.3 (C_{trans}), 133.8 (2C_{cis}), 133.7 (2C_{trans}), 129.5 (C_{trans} + C_{cis}), 128.0 (2C_{trans} + 2C_{cis}), 117.1 (C_{cis}), 116.7 (C_{trans}), 84.9 (C_{trans}), 84.6 (C_{cis}), 53.4 (C_{trans}), 52.0 (C_{cis}), 30.9 (C_{trans}), 29.4 (C_{cis}), 29.3 (C_{cis}), 29.0 (C_{trans}), 28.1 (C_{cis}), 27.9 (3C_{trans} + 3C_{cis}), 21.9 (C_{trans}), -2.0 (C_{trans}), -2.1 (C_{cis}), -2.1 (C_{trans}), -2.2 (C_{cis}).

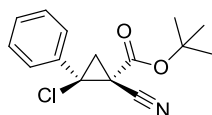
IR (cm⁻¹): 2980, 2244, 1729, 1293, 1146, 1113, 833, 731.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₈H₂₅ClNO₂Si: 350.1343, found: 350.1353.

EXPERIMENTAL PART

HPLC analysis (Chiralcel OJ-RH, H₂O/MeCN 40:60, 0.5 mL/min, 210 nm): ee_{trans} = 83% (t_R(R,R) = 11.82 min, t_R(S,S) = 12.45 min), ee_{cis} = 72% (t_R(R,S) = 13.34 min, t_R(S,R) = 14.11 min).

tert-Butyl 2-chloro-1-cyano-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (**7f**).



Formula: C₁₅H₁₆ClNO₂

M = 277.75 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.43 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

m.p. = 101 – 103 °C

Compound **7f** was obtained in 62% yield (138 mg) as a 91:9 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.54 – 7.30 (m, 5H), 2.71 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.9H), 2.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.1H), 2.37 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.1H), 2.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.9H), 1.55 (d, *J* = 20.7 Hz, 0.9H), 1.20 (s, 8.1H).

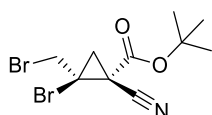
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.6 (*J* = 1 Hz, C_{cis}), 161.5 (C_{trans}), 136.5 (C_{cis}), 135.2 (C_{trans}), 130.0 (C_{cis}), 129.8 (C_{trans}), 129.2 (2C_{cis}), 129.0 (2C_{trans}), 128.8 (2C_{trans}), 128.5 (2C_{cis}), 116.2 (C_{trans}), 113.4 (C_{cis}), 85.2 (C_{cis}), 84.7 (C_{trans}), 52.9 (C_{trans}), 52.7 (C_{cis}), 30.6 (C_{trans} + C_{cis}), 28.0 (C_{trans}), 27.9 (3C_{cis}), 27.48 (3C_{trans}), 26.5 (C_{cis}).

IR (cm⁻¹): 2981, 2250, 1736, 1300, 1144.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₅H₁₇ClNO₂: 278.0948, found: 278.0958.

HPLC analysis: major isomer (Chiralpak IB, Heptane/*i*PrOH 99:1, 1 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 88% (t_R(S,S) = 7.75 min, t_R(R,R) = 8.69 min; minor isomer (Chiralpak IC, Heptane/EtOH/MTBE 98:1:1, 1 mL/min, 230 nm): ee_{cis} = 11% (t_R(R,S) = 8.36, t_R(S,R) = 9.06 min).

tert-Butyl 2-bromo-2-(bromomethyl)-1-cyanocyclopropane-1-carboxylate (**8a**).



Formula: C₁₀H₁₃Br₂NO₂

M = 339.03 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.43 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

Compound **8a** was obtained in 74% yield (200 mg) as a 83:17 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.01 – 3.85 (m, 2H), 2.39 (d, *J* = 7.4 Hz, 0.2H), 2.34 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.8H), 2.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.8H), 1.92 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.2H), 1.54 (s, 9H).

EXPERIMENTAL PART

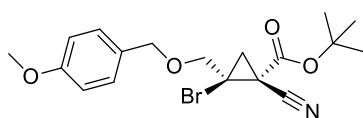
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.2 (C_{trans}), 161.1 (C_{cis}), 116.4 (C_{trans}), 115.2 (C_{cis}), 86.1 (C_{trans}), 85.8 (C_{cis}), 42.0 (C_{trans}), 40.0 (C_{cis}), 39.9 (C_{cis}), 36.4 (C_{trans}), 33.3 (C_{trans}), 30.3 (C_{cis}), 30.0 (C_{trans}), 29.8 (C_{cis}), 27.9 (3C_{cis}), 27.8 (3C_{trans}).

IR (cm⁻¹): 2982, 2249, 1728, 1292, 1147.

HRMS (API+): calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₁₄Br₂NO₂: 337.9391, found: 337.9388.

HPLC analysis (Chiralpak AD-RH, H₂O/MeCN 45:55, 0.5 mL/min, 210 nm): ee_{trans} = 93% (t_R(S,S) = 7.40 min, t_R(R,R) = 11.07 min), ee_{cis} = 89% (t_R(S,R) = 8.71 min, t_R(R,S) = 11.93 min).

tert-Butyl 2-bromo-1-cyano-2-(((4-methoxybenzyl)oxy)methyl)cyclopropane-1-carboxylate (**8b**).



Formula: C₁₈H₂₂BrNO₄

M = 396.28 g.mol⁻¹

Yellow gum

R_f = 0.60 (petroleum ether/AcOEt 8:2)

Compound **8b** was obtained in 50% yield (160 mg) as a 81:19 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.4H), 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1.6H), 6.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.52 (s, 0.4H), 4.46 (d, *J* = 11.6 Hz, 0.8H), 4.32 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.8H), 3.86 (d, *J* = 11.5 Hz, 0.8H), 3.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 0.4H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 0.8H), 2.19 – 2.09 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.8H), 1.87 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.2H), 1.47 (s, 1.8H), 1.42 (s, 7.2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.6 (C_{trans}), 162.0 (C_{cis}), 159.6 (C_{cis}), 159.5 (C_{trans}), 129.7 (2C_{cis}), 129.4 (2C_{trans}), 129.3 (C_{trans}), 129.2 (C_{cis}), 117.1 (C_{trans}), 115.8 (C_{cis}), 114.0 (2C_{cis}), 113.9 (2C_{trans}), 85.3 (C_{cis}), 85.2 (C_{trans}), 74.1 (C_{cis}), 73.1 (C_{cis}), 72.8 (C_{trans}), 71.7 (C_{trans}), 55.4 (C_{trans} + C_{cis}), 40.5 (C_{trans}), 39.4 (C_{cis}), 29.6 (C_{trans}), 28.0 (3C_{cis}), 27.8 (3C_{trans}), 27.5 (C_{trans}), 26.3 (C_{cis}), 26.1 (C_{cis}).

IR (cm⁻¹): 2981 2246, 1732, 1513, 1370, 1293, 1247, 1150.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₁₈H₂₆BrN₂O₄: 4130.1076, found: 413.1080.

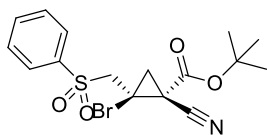
HPLC analysis (Chiralcel OJ-RH, H₂O/MeCN 40:60, 0.5 mL/min, 210 nm): ee_{trans} = 98% (t_R(S,S) = 8.88 min), ee_{cis} = 52% (t_R(R,S) = 10.36 min, t_R(S,R) = 11.60 min).

tert-Butyl 2-bromo-1-cyano-2-((phenylsulfonyl)methyl)cyclopropane-1-carboxylate (**8c**).

Compound **8c** was obtained in 57% yield (183 mg) as a 81:19 *trans/cis* mixture using the same procedure as for compound **3e**. Diastereoisomers were separated by flash chromatography.

EXPERIMENTAL PART

Major isomer (**trans-8c**):



Formula: C₁₆H₁₈BrNO₄S

M = 400.29 g.mol⁻¹

Yellow solid

R_f = 0.42 (petroleum ether/AcOEt 7:3)

m.p. = 116 – 118 °C

[α]_D²⁰ +32.5 (c 0.63, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.70 – 7.62 (m, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.18 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

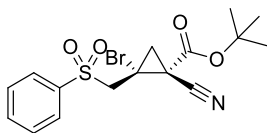
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.0, 139.6, 134.4, 129.4 (2C), 128.4 (2C), 116.2, 86.3, 59.0, 31.6, 31.2, 28.1, 27.8 (3C).

IR (cm⁻¹): 2984, 2247, 1723, 1298, 1147.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₁₆H₂₂BrN₂O₄S: 417.0484, found: 417.0470.

HPLC analysis (Chiralpak IA, Heptane/*i*PrOH 95:5, 1 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 92% (t_R(*S,S*)= 30.60 min, t_R(*R,R*)= 47.97 min).

Minor isomer (**cis-8c**):



Formula: C₁₆H₁₈BrNO₄S

M = 400.29 g.mol⁻¹

Yellow solid

R_f = 0.53 (petroleum ether/AcOEt 7:3)

m.p. = 109 – 111 °C

[α]_D²⁰ +7.5 (c 0.59, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 – 7.95 (m, 2H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 2.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.8, 139.3, 134.7, 129.7 (2C), 128.8 (2C), 115.5, 86.0, 64.4, 30.2, 28.1, 28.0 (3C), 27.3.

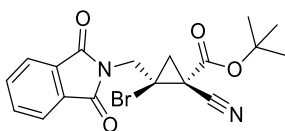
IR (cm⁻¹): 2982, 2247, 1739, 1288, 1148.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₁₆H₂₂BrN₂O₄S: 417.0484, found: 417.0482.

EXPERIMENTAL PART

HPLC analysis (Chiralpak IA, Heptane/*i*PrOH 95:5, 1 mL/min, 220 nm): $ee_{cis} = 74\%$ ($t_R(S,R) = 30.72$ min, $t_R(R,S) = 36.53$ min).

tert-Butyl 2-bromo-1-cyano-2-((1,3-dioxisoindolin-2-yl)methyl)cyclopropane-1-carboxylate (**8d**).



Formula: C₁₈H₁₇BrN₂O₄

M = 405.25 g·mol⁻¹

Yellow gum

R_f = 0.59 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

Compound **8d** was obtained in 39% yield (126 mg) as a 80:20 *trans/cis* mixture using the same procedure as for compound **7d**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.80 – 7.71 (m, 2H), 4.74 (dd, $J = 14.6, 1.4$ Hz, 0.25H), 4.27 (dd, $J = 19.1, 14.8$ Hz, 1.5H), 3.78 (d, $J = 14.6$ Hz, 0.25H), 2.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.75H), 2.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.25H), 2.29 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.25H), 2.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 0.75H), 1.58 (s, 6.75H), 1.54 (s, 2.25H).

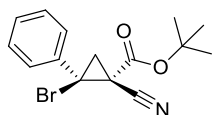
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.6 (2C_{trans}), 167.5 (2C_{cis}), 162.9 (C_{trans}), 161.4 (C_{cis}), 134.6 (2C_{cis}), 134.4 (2C_{trans}), 131.8 (2C_{trans} + 2C_{cis}), 123.9 (2C_{cis}), 123.8 (2C_{trans}), 116.7 (C_{trans}), 115.4 (C_{cis}), 85.9 (C_{trans}), 85.7 (C_{cis}), 46.3 (C_{cis}), 40.7 (C_{trans}), 30.9 (C_{trans}), 40.1 (C_{trans}), 38.1 (C_{cis}), 29.8 (C_{cis}), 28.7 (C_{trans}), 28.5 (C_{cis}), 27.9 (3C_{trans} + 3C_{cis}).

IR (cm⁻¹): 2982 2247, 1716 1394, 1291, 1143, 719.

HRMS (CI⁺): calcd for [M-*t*Bu+H]⁺ C₁₄H₁₀BrN₂O₄: 348.9824, found: 348.9807.

HPLC analysis (Chiralpak IB, Heptane/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 254 nm): $ee_{trans} = 92\%$ ($t_R(S,S) = 9.76$ min, $t_R(R,R) = 10.68$ min), $ee_{cis} = 51\%$ ($t_R(R,S) = 8.64$ min, $t_R(S,R) = 16.06$ min).

tert-Butyl 2-bromo-1-cyano-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (**8e**).



Formula: C₁₅H₁₆BrNO₂

M = 322.20 g·mol⁻¹

White solid

R_f = 0.43 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

m.p. = 109 – 111 °C

Compound **8e** was obtained in 75% yield (194 mg) as a 90:10 *trans/cis* mixture.

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.18 (m, 5H), 2.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.9H), 2.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.1H), 2.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 0.1H), 2.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 0.9H), 1.53 (s, 0.9H), 1.15 (s, 8.1H).

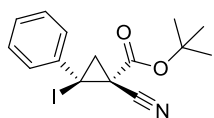
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.0 (*C_{cis}*), 161.3 (*C_{trans}*), 138.2 (*C_{cis}*), 136.9 (*C_{trans}*), 129.9 (*C_{cis}*), 129.6 (*C_{trans}*), 129.2 (2*C_{cis}*), 129.0 (2*C_{trans}*), 128.9 (2*C_{cis}*), 128.8 (2*C_{trans}*), 117.1 (*C_{trans}*), 115.8 (*C_{cis}*), 85.3 (*C_{cis}*), 84.7 (*C_{trans}*), 40.6 (*C_{trans}*), 40.1 (*C_{cis}*), 30.2 (*C_{trans}* + *C_{cis}*), 29.2 (*C_{trans}* + *C_{cis}*), 28.1 (3*C_{cis}*), 27.5 (3*C_{trans}*).

IR (cm⁻¹): 2977, 2247, 1735, 1296, 1148.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₅H₁₇BrNO₂: 322.0443, found: 322.0454.

HPLC analysis (Chiralpak IC, Heptane/*i*PrOH 99:1, 1 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 85% (t_R(*R,R*) = 26.65 min, t_R(*S,S*) = 31.14 min), ee_{cis} = 10% (t_R(*R,S*) = 12.12 min, t_R(*S,R*) = 13.56 min).

tert-Butyl 2-iodo-1-cyano-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (**9**).



Formula: C₁₅H₁₆INO₂

M = 369.20 g·mol⁻¹

Yellow solid

R_f = 0.43 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

m.p. = 111 – 113 °C

Compound **9** was obtained in 94% yield (277 mg) as a 90:10 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 – 7.14 (m, 5H), 2.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.9H), 2.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.1H), 2.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 0.1H), 2.02 (d, *J* = 6.9 Hz, 0.9H), 1.35 (s, 0.9H), 1.17 (s, 8.1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (*C_{cis}*), 160.9 (*C_{trans}*), 141.9 (*C_{cis}*), 140.5 (*C_{trans}*), 129.4 (*C_{cis}*), 129.1 (2*C_{cis}*), 129.0 (*C_{trans}*), 128.7 (2*C_{trans}*), 128.6 (2*C_{cis}*), 128.5 (2*C_{trans}*), 118.7 (*C_{trans}*), 115.2 (*C_{cis}*), 85.5 (*C_{cis}*), 84.8 (*C_{trans}*), 31.8 (*C_{trans}*), 30.5 (*C_{trans}*), 30.2 (*C_{cis}*), 28.7 (*C_{cis}*), 28.2 (3*C_{cis}*), 27.6 (3*C_{trans}*), 10.6 (*C_{trans}*), 9.3 (*C_{cis}*).

IR (cm⁻¹): 2980, 2244, 1733, 1291, 1144.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₅H₁₇INO₂: 370.0304, found: 370.0289.

HPLC analysis (Chiralpak IC, Heptane/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 220 nm): ee_{trans} = 74% (t_R(*R,R*) = 10.57 min, t_R(*S,S*) = 13.55 min), ee_{cis} < 5% (t_R(*R,S*) = 5.76 min, t_R(*S,R*) = 6.32 min).

EXPERIMENTAL PART

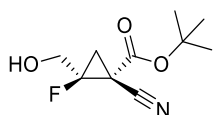
iii) Post-functionalization

tert-Butyl 1-cyano-2-fluoro-2-(hydroxymethyl)cyclopropane-1-carboxylate (**11**).

Method A: DDQ (2 equiv, 0.45 mmol, 102 mg) was added in one portion to a solution of **3c** (1 equiv, 0.22 mmol, 75 mg) in CH₂Cl₂ (5.5 mL) and water (0.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 19 hours, then diluted with CH₂Cl₂, successively washed with saturated aqueous NaHCO₃, water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O 60:40) to afford 45 mg (94% yield, 66:34 *trans*/*cis* mixture) of alcohol **11**. Diastereoisomers were separated by flash chromatography.

Method B: KBr (2 equiv, 1.08 mmol, 128 mg) and AcONa (3 equiv, 1.62 mmol, 133 mg) were successively added to a solution of **3k** (1 equiv, 0.54 mmol, 180 mg) in AcOH (3 mL) at 0 °C. A 36% solution of AcOOH in AcOH (13 mL) was then added at 0 °C and the mixture was stirred for 48 hours at room temperature. The mixture was slowly quenched at 0 °C by saturated Na₂S₂O₃ and saturated Na₂CO₃, extracted three times with Et₂O and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O 70:30 to 60:40) to afford 28 mg (24% yield, 34:66 *trans*/*cis* mixture) of alcohol **11**. Diastereoisomers were separated by flash chromatography.

Major isomer (*trans*-**11**):



Formula: C₁₀H₁₄FNO₃

M = 215.22 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.43 (petroleum ether/Et₂O 50:50)

[α]_D²⁰ -15.6 (c 0.55, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.28 (t, J = 14.2 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 30.1, 13.6 Hz, 1H), 3.34 (bs, 1H), 2.20–2.02 (m, 2H), 1.52 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.5, 114.9 (J = 5 Hz), 85.5 (J = 239 Hz), 85.4, 60.3 (J = 22 Hz), 27.9 (3C), 24.9 (J = 9 Hz), 24.4 (J = 11 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -174.4 (m).

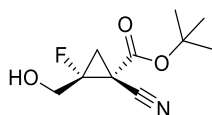
IR (cm⁻¹): 3460, 3121, 2985, 2260, 1733, 1312, 1149.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₁₅FNO₃: 216.1036, found: 216.1026.

EXPERIMENTAL PART

GC analysis (Supelco β -DEX 120, 160 °C): ee_{trans} (Method A) = 96% ($t_R(S,S)$ = 13.59 min, $t_R(R,R)$ = 14.23 min), ee_{trans} (Method B) = 93% ($t_R(S,S)$ = 13.43 min, $t_R(R,R)$ = 14.13 min).

Minor isomer (*cis*-11):



Formula: C₁₀H₁₄FNO₃

M = 215.22 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.30 (petroleum ether/Et₂O 50:50)

[α]_D²⁰ +3.1 (c 0.36, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.24 (dd, J = 15.8, 13.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 22.0, 13.5 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 18.9, 7.7 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 11.8, 7.7 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.6 (J = 1 Hz), 115.9 (J = 2 Hz), 85.1, 84.3 (J = 245 Hz), 62.8 (J = 24 Hz), 27.8 (3C), 24.3 (J = 16 Hz), 22.8 (J = 10 Hz).

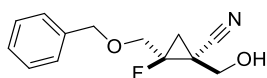
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -192.4 (m).

IR (cm⁻¹): 3432, 2982, 2244, 1730, 1312, 1253, 1147.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₀H₁₅FNO₃: 216.1036, found: 216.1025.

GC analysis (Supelco β -DEX 120, 130 °C): ee_{cis} (Method A) = 78% ($t_R(S,R)$ = 39.51 min, $t_R(R,S)$ = 40.71 min), ee_{cis} (Method B) = 82% ($t_R(S,R)$ = 39.63 min, $t_R(R,S)$ = 40.72 min).

(*cis*)-2-((Benzyloxy)methyl)-2-fluoro-1-(hydroxymethyl)cyclopropane-1-carbonitrile (*cis*-(\pm)-12).



Formula: C₁₃H₁₄FNO₂

M = 235.25 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.27 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

LiBH₄ (5 equiv, 0.90 mmol, 20 mg) was added to a solution of cyclopropane *cis*-(\pm)-3a' (1 equiv, 0.18 mmol, 50 mg) in THF (2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours and saturated aqueous NH₄Cl was added. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc; the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 70:30) to give 30 mg (71% yield) of pure alcohol *cis*-(\pm)-12.

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.28 (m, 5H), 4.67 (s, 2H), 4.05 (dd, *J* = 19.2, 12.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 25.4, 12.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 12.2, 1.7 Hz, 1H), 2.48 (bs, 1H), 1.58 (dd, *J* = 12.2, 7.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 1H).

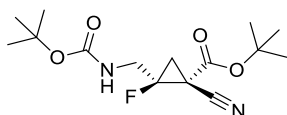
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 137.2, 128.7 (2C), 128.2, 128.1 (2C), 118.9, 81.8 (d, *J* = 236 Hz), 73.9, 70.2 (d, *J* = 21 Hz), 61.2 (d, *J* = 8 Hz), 22.2 (d, *J* = 15 Hz), 20.6 (d, *J* = 10 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -193.1 (m).

IR (cm⁻¹): 3440, 2927, 2240, 1093, 1043, 734, 698.

HRMS (ESI+): calcd for [M+Na]⁺ C₁₃H₁₄FNNaO₂: 258.0906, found : 258.0906.

tert-Butyl 2-(((*tert*-butoxycarbonyl)amino)methyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropane-1-carboxylate (**14**).



Formula: C₁₅H₂₃FN₂O₄

M = 314.35 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.43 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Yb(OTf)₃ (10 mol%, 0.019 mmol, 12 mg) was added to a solution of **3s** (1 equiv, 0.19 mmol, 80 mg) in CH₃CN (2 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours and water was added. The aqueous layer was extracted three times with EtOAc, the combined organic layers were successively washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O 85:15) to afford 51 mg (84% yield, 48:52 *trans/cis* mixture) of carbamate **14**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.12 – 5.02 (m, 0.5H), 4.98 – 4.89 (m, 0.5H), 4.0 – 3.56 (m, 2H), 2.43 (dd, *J* = 18.5, 7.7 Hz, 0.5H), 2.11 (s, 0.5H), 2.05 (s, 0.5H), 1.90 (dd, *J* = 11.7, 8.2 Hz, 0.5H), 1.50 (s, 4.5H), 1.49 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.43 (s, 4.5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.9 (C_{cis}), 160.7 (C_{trans}), 155.8 (C_{trans}), 155.4 (C_{cis}), 115.7 (*J* = 2 Hz, C_{cis}), 114.9 (*J* = 5 Hz, C_{trans}), 85.4 (C_{cis}), 85.1 (C_{trans}), 84.0 (*J* = 238 Hz, C_{cis}), 83.4 (*J* = 246 Hz, C_{trans}), 80.5 (C_{cis}), 80.3 (C_{trans}), 43.1 (*J* = 22 Hz, C_{cis}), 39.7 (*J* = 20 Hz, C_{trans}), 28.4 (3C_{cis} + 3C_{trans}), 27.9 (3C_{cis}), 27.8 (3C_{trans}), 25.2 (*J* = 9 Hz, C_{trans}), 24.7 (*J* = 14 Hz, C_{trans}), 24.6 (*J* = 11 Hz, C_{cis}), 23.7 (*J* = 10 Hz, C_{cis}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -171.1 (tdd, *J* = 25, 20, 18 Hz, 0.5F, F_{trans}), -188.9 (dddd, *J* = 12, 22, 17, 12 Hz, 0.5F, F_{cis}).

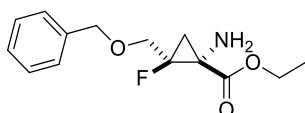
IR (cm⁻¹): 3374, 1977, 2251, 1714, 1513, 1249, 1147.

EXPERIMENTAL PART

HRMS (ES+): calcd for $[M+NH_4]^+$ $C_{15}H_{27}FN_3O_4$: 332.1986, found: 332.1985.

Enantiomeric excesses were determined by ^{19}F NMR in the presence of an excess of $Eu(hfc)_3$: $ee_{trans} = 93\%$ ($\delta(S,S) = -168.3$ ppm, $\delta(R,R) = -168.6$ ppm), $ee_{cis} = 85\%$ ($\delta(R,S) = -185.4$ ppm, $\delta(S,R) = -185.7$ ppm).

Ethyl 1-amino-2-(benzyloxymethyl)-2-fluorocyclopropanecarboxylate ((±)-15).



Formula: $C_{14}H_{18}FNO_3$

$M = 267.30$ g.mol $^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.36$ (petroleum ether/EtOAc 60:40)

To a solution of cyclopropane (**±**)-**3n** (0.17 mmol, 50 mg) in *i*PrOH (3 mL) was added 1N aqueous HCl (1.7 mmol, 1.7 mL) followed by Zn dust (3.3 mmol, 220 mg). The solution was stirred at room temperature for 2 h. When the reaction was completed, saturated aqueous $NaHCO_3$ was added and the mixture was stirred for 20 min. The resulting solution was filtered over celite and extracted with CH_2Cl_2 (3x). Organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 65:35 + 1% Et_3N) to give 27.4 mg (60% yield) of pure amine (**±**)-**15**.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48 – 7.04 (m, 5H), 4.66 – 4.48 (m, 2H), 4.24 – 4.09 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 19.1, 12.9$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 28.9, 11.9$ Hz, 1H), 2.06 (dd, $J = 21.6, 7.0$ Hz, 1H), 1.87 (bs, 2H), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.10 (dd, $J = 11.0, 7.3$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.3 (d, $J = 2$ Hz), 138.0, 128.4 (2C), 127.7 (3C), 84.8 (d, $J = 233$ Hz), 73.3, 69.5 (d, $J = 20$ Hz), 61.6, 43.8 (d, $J = 12$ Hz), 23.6 (d, $J = 11$ Hz), 14.2.

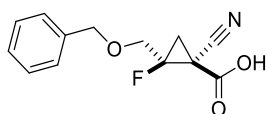
^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): -189.4 (dddd, $J = 29, 22, 18, 11$ Hz).

IR (cm^{-1}): 3390, 2929, 1720, 1211, 1175, 1088.

HRMS (ESI+): calcd for $[M+H]^+$ $C_{14}H_{19}FNO_3$: 268.1343, found: 268.1333.

EXPERIMENTAL PART

2-(Benzyloxymethyl)-1-cyano-2-fluorocyclopropanecarboxylic acid (*cis*-(±)-**16**).



Formula: C₁₄H₁₈FNO₃

M = 267.30 g·mol⁻¹

White solid

R_f = 0.14 (petroleum ether/EtOAc 50:50 + 1% AcOH)

m.p. = 117 – 119 °C

A solution of 1 M potassium hydroxide in ethanol (1.5 equiv, 0.27 mmol, 0.27 mL) was added to a solution of cyclopropane *cis*-(±)-**3a'** (1 equiv, 0.18 mmol, 50 mg) in ethanol (1 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours and concentrated. The residue was dissolved in water; the aqueous layer was acidified to pH 1 with 1N aqueous HCl and extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 50:50 + 1% AcOH) to give 35 mg (78% yield) of pure carboxylic acid *cis*-(±)-**16**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 (bs, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 5H), 4.68 (s, 2H), 4.11 (dd, *J* = 15.6, 12.1 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 22.4, 12.1 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 19.0, 7.8 Hz, 1H), 1.96 (dd, *J* = 12.2, 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.8, 136.8, 128.7 (2C), 128.4, 128.2 (2C), 115.1 (d, *J* = 2 Hz), 84.1 (d, *J* = 250 Hz), 74.1, 69.4 (d, *J* = 22 Hz), 24.2 (d, *J* = 10 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): -186.6 (dddd, *J* = 22, 19, 15, 12 Hz).

IR (cm⁻¹): 2933, 2246, 1746, 881, 758, 700.

tert-Butyl 2-((benzyloxy)methyl)-1-carbamoyl-2-fluorocyclopropanecarboxylate (**17**).

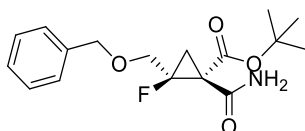
Method A: To a solution of **3a** (1 equiv, 0.36 mmol, 110 mg) and RhCl(PPh₃)₃ (2 mol%, 0.0072 mmol, 6.7 mg) in toluene (0.1 mL) was added acetaldoxime (5 equiv, 1.80 mmol, 0.1 mL) and the mixture was heated to 90 °C for 30 hours, then concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30) to afford 51 mg (44% yield, 62:38 trans/*cis* mixture) of amide **17**. Diastereoisomers were separated by flash chromatography.

Method B: To a solution of **3a** (1 equiv, 0.66 mmol, 200 mg) and Cu(OAc)₂ (2 mol%, 0.0013 mmol, 2.4 mg) in MeOH (0.65 mL) was added Et₂NOH (3 equiv, 1.97 mmol, 0.2 mL) and the mixture was stirred at 40 °C for 6 hours, then concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography

EXPERIMENTAL PART

(SiO₂, petroleum ether/EtOAc 80:20 to 70:30) to afford 192 mg (91% yield, 60:40 *trans/cis* mixture) of amide **17**. Diastereoisomers were separated by flash chromatography.

Major isomer (***trans*-17**):



Formula: C₁₇H₂₂FNO₄

M = 323.36 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.38 (petroleum ether/EtOAc 60:40)

[α]_D²⁰ -10.3 (c 0.62, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (bs, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 5H), 5.98 (bs, 1H), 4.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 4.00 (dd, *J* = 18.3, 12.2 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 30.4, 12.2 Hz, 1H), 2.42 (dd, *J* = 20.1, 7.3 Hz, 1H), 1.81 (dd, *J* = 12.6, 7.3 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.8, 165.2 (d, *J* = 3 Hz), 137.7, 128.6 (2C), 127.9, 127.7 (2C), 84.4 (d, *J* = 238 Hz), 83.6, 73.3, 69.4 (d, *J* = 22 Hz), 39.3 (d, *J* = 13 Hz), 27.9 (3C), 20.3 (d, *J* = 10 Hz).

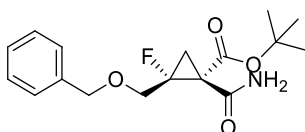
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -178.5 (tdd, *J* = 31, 19, 13 Hz).

IR (cm⁻¹): 3433, 2979, 1711, 1684, 1590, 1369, 1299, 1118.

Anal.: calcd for C₁₇H₂₂FNO₄: C, 63.14; H, 6.86; N, 4.33; found: C, 60.97; H, 7.14; N, 4.50.

HPLC analysis (Chiralpak IA, Heptane/iPrOH 95:5, 1 mL/min, 215 nm): ee_{trans} = 89% (Method A), 93% (Method B) (t_R(R,R) = 15.03 min, t_R(S,S) = 20.93 min).

Minor isomer (***cis*-17**):



Formula: C₁₇H₂₂FNO₄

M = 323.36 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.52 (petroleum ether/EtOAc 60:40)

[α]_D²⁰ +31.9 (c 0.37, CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.14 (bs, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 5H), 5.77 (bs, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.97 (dd, *J* = 19.5, 12.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 29.4, 12.2 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 20.0, 7.2 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.0, 166.6 (d, *J* = 4 Hz), 137.9, 128.5 (2C), 127.9, 127.8 (2C), 85.4 (d, *J* = 237 Hz), 83.8, 73.5, 68.5 (d, *J* = 20 Hz), 38.6 (d, *J* = 11 Hz), 28.0 (3C), 20.1 (d, *J* = 9 Hz).

EXPERIMENTAL PART

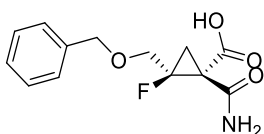
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -180.6 (tdd, J = 30, 20, 14 Hz).

IR (cm⁻¹): 3435, 2984, 1709, 1679, 1583, 1369, 1321, 1130, 1100.

Anal.: calcd for C₁₇H₂₂FNO₄: C, 63.14; H, 6.86; N, 4.33; found: C, 63.03; H, 6.94; N, 4.62.

HPLC analysis (Chiralpak IC, Heptane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, 215 nm): ee_{cis} = 65% (Method A), 57% (Method B) (t_R (R,S) = 10.27 min, t_R (S,R) = 11.13 min).

2-((Benzyloxy)methyl)-1-carbamoyl-2-fluorocyclopropanecarboxylic acid (trans-20).



Formula: C₁₃H₁₄FNO₄

M = 267.25 g.mol⁻¹

Yellow gum

R_f = 0.19 (CH₂Cl₂/MeOH 9:1)

trans-17 (1 equiv, 0.22 mmol, 70 mg) was added to a 2 M solution of KOH in ethanol (5 equiv, 1.08 mmol, 0.5 mL). The mixture was stirred at room temperature for 14 hours, then concentrated. The crude product was purified by column chromatography (DOWEX 50WX8, H₂O/MeOH 90:10 to afford 30 mg (55% yield) of **trans-20**.

¹H NMR (300 MHz, MeOD): δ 7.45 – 7.19 (m, 5H), 4.66 – 4.53 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 24.0, 12.1 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 23.8, 12.1 Hz, 1H), 2.07 (dd, J = 20.7, 6.6 Hz, 1H), 1.70 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 1H).

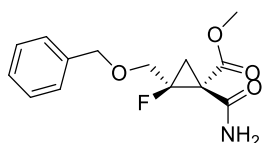
¹³C NMR (75 MHz, MeOD): δ 173.1, 171.2 (d, J = 4 Hz), 139.3, 129.4 (2C), 128.9 (2C), 128.8, 84.3 (d, J = 234 Hz), 74.3, 71.0 (d, J = 22 Hz), 42.3 (d, J = 9 Hz), 19.7 (d, J = 10 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD): δ -184.7 (tdd, J = 24, 21, 13 Hz).

IR (cm⁻¹): 3323, 1653, 1588, 1344, 1072.

HRMS (ESI-): calcd for [M-H]⁻ C₁₃H₁₃FNO₄: 266.0829, found: 266.0826.

Methyl (2-((benzyloxy)methyl)-1-carbamoyl-2-fluorocyclopropyl)carbamate (trans-21).



Formula: C₁₄H₁₆FNO₄

M = 296.29 g.mol⁻¹

Yellow gum

R_f = 0.24 (petroleum ether/EtOAc 50:50)

[α]_D²⁰ -12.5 (c 0.80, CHCl₃)

EXPERIMENTAL PART

DPPA (2 equiv, 0.22 mmol, 0.05 mL) and triethylamine (2 equiv, 0.22 mmol, 0.03 mL) were successively added to a solution of **trans-20** (1 equiv, 0.11 mmol, 30 mg) in MeOH (0.5 mL) at room temperature. The mixture was stirred at 80 °C for 14 hours, then concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 50:50) to afford 9 mg (27% yield) of **trans-21**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (bs, 1H), 7.41 – 7.27 (m, 5H), 5.73 (bs, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 16.4, 12.1 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 31.0, 12.1 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.51 (dd, *J* = 19.9, 7.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, *J* = 12.6, 7.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.6, 164.5 (d, *J* = 3 Hz), 137.5, 128.6 (2C), 128.1, 128.0 (2C), 84.7 (d, *J* = 240 Hz), 73.5, 69.4 (d, *J* = 23 Hz), 53.0, 38.25 (d, *J* = 13 Hz), 20.59 (d, *J* = 10 Hz).

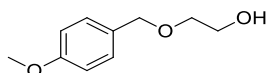
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -178.1 (dddd, *J* = 12, 16, 20, 31 Hz).

IR (cm⁻¹): 3403, 3165, 2926, 1719, 1304, 1123, 1080, 882.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₁₄H₂₀FN₂O₄: 299.1407, found: 299.1407.

c. Intramolecular series

2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethanol (**25**).



Formula: C₁₀H₁₄O₃

M = 182.22 g·mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.24 (petroleum ether/EtOAc 60:40)

Ethylene glycol (3.02 mL, 54 mmol, 3 equiv) was slowly added to a solution of NaH 60% (720 mg, 18 mmol, 1 equiv) in THF (30 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then PMBCl (2.43 mL, 18 mmol, 1 equiv) and *n*Bu₄NI (665 mg, 1.8 mmol, 0.1 equiv) were added. The mixture was heated to reflux for 5 hours, then quenched with saturated NH₄Cl. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 60:40) to afford 2.875 g (88% yield) of PMB-protected alcohol **25**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.76 – 3.70 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 2.38 (bs, 1H).

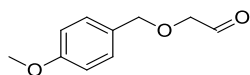
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.3, 130.1, 129.5 (2C), 113.8 (2C), 72.9, 71.2, 61.7, 55.3.

IR (cm⁻¹): 3399, 2862, 1612, 1511, 1244, 1103, 1063, 1030, 812.

EXPERIMENTAL PART

HRMS (CI+): calcd for $[M]^+$ $C_{10}H_{14}O_3$: 182.0943, found: 182.0951.

2-((4-Methoxybenzyl)oxy)acetaldehyde (26).



Formula: $C_{10}H_{12}O_3$

$M = 180.20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.43$ (petroleum ether/EtOAc 80:20)

IBX (4.54 g, 16.22 mmol, 1.5 equiv) was added to a solution of alcohol **25** (1.97 g, 10.81 mmol, 1 equiv) in DMSO (50 mL). The mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours, then 200 mL of water were added and the mixture was filtered. The aqueous layer was extracted three times with CH_2Cl_2 and the combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The residue was dissolved in Et_2O , washed three times with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated to afford 1.217 g (62% yield) of aldehyde **26**.

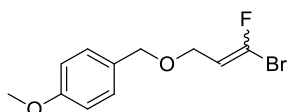
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.71 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 200.7, 159.6, 129.8 (2C), 128.9, 114.0 (2C), 75.0, 73.3, 55.3.

IR (cm^{-1}): 3420, 2917, 1731, 1612, 1512, 1244, 1086, 1029.

HRMS (EI+): calcd for $[M]^+$ $C_{10}H_{12}O_3$: 180.0786, found: 180.0794.

1-(((3-Bromo-3-fluoroallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (27).



Formula: $C_{11}H_{12}BrFO_2$

$M = 275.11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Colorless oil

$R_f = 0.19$ (petroleum ether/EtOAc 98:2)

PPh_3 (1.62 g, 6.17 mmol, 1.2 equiv) and CBR_3F (0.6 mL, 6.17 mmol, 1.2 equiv) were added to a solution of aldehyde **26** (927 mg, 5.14 mmol, 1 equiv) in THF (65 mL) at room temperature. A 1 M solution of $ZnEt_2$ in hexanes (6.2 mL, 6.17 mmol, 1.2 equiv) was added over 30 minutes and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, then quenched with methanol and stirred for 20 minutes. The mixture was concentrated and purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 97:3) to afford 758 mg (54% yield, (E)/(Z) = 57:43) of *gem*-bromofluoroalkene **27**.

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.73 (dt, *J* = 14.1, 7.1 Hz, 0.55H), 5.31 (dt, *J* = 30.5, 7.3 Hz, 0.45H), 4.44 (s, 1.1H), 4.43 (s, 0.9H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 3H).

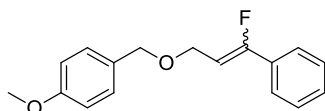
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 159.5 (C_(Z) + C_(E)), 138.0 (d, *J* = 318 Hz, C_(E)), 135.0 (d, *J* = 321 Hz, C_(E)), 129.9 (C_(E)), 129.8 (C_(Z)), 129.6 (2C_(Z) + 2C_(E)), 113.9 (2C_{7(Z)} + 2C_{7(E)}), 110.1 (d, *J* = 11 Hz, C_(Z)), 107.6 (d, *J* = 15 Hz, C_(E)), 72.0 (C_(Z) + C_(E)), 66.1 (d, *J* = 7 Hz, C_(E)), 62.9 (d, *J* = 3 Hz, C_(Z)), 55.4 (C_(Z) + C_(E)).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -66.7 (d, *J* = 12 Hz, 0.55F, F_(E)), -71.0 (d, *J* = 30 Hz, 0.45F, F_(Z)).

IR (cm⁻¹): 2838, 1665, 1512, 1245, 1067, 1033, 811.

HRMS (EI+): calcd for [M]⁺ C₁₁H₁₂⁷⁹BrFO₂: 274.0005, found: 274.0000.

1-(((3-Fluoro-3-phenylallyl)oxy)methyl)-4-methoxybenzene (28).



Formula: C₁₇H₁₇FO₂

M = 272.31 g·mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.58 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

Compound **27** (1 equiv, 3.9 mmol, 1.08 g) was dissolved in toluene (55 mL), water (10 mL) and ethanol (10 mL). K₂CO₃ (3 equiv, 11.7 mmol, 1.62 g), phenylboronic acid (1.2 equiv, 4.7 mmol, 572 mg) and Pd(PPh₃)₄ (5 mol%, 0.2 mmol, 226 mg) were successively added and the mixture was heated at 80 °C for 30 min. Water was added, the aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O, the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 95:5 to 90:10) to afford 1.06 g (99% yield) of compound **28**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.49 – 7.13 (m, 7H), 6.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.57 (dt, *J* = 20.1, 8.0 Hz, 0.6H), 5.54 (dt, *J* = 37.4, 7.1 Hz, 0.4H), 4.42 (s, 0.8H), 4.37 (s, 1.2H), 4.23 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 0.8H), 4.00 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1.2H), 3.71 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.9 (d, *J* = 248 Hz, C_(E)), 159.4 (C_(E)), 159.3 (C_(Z)), 158.6 (d, *J* = 250 Hz, C_(Z)), 131.9 (d, *J* = 29 Hz, C_(Z)), 131.2 (d, *J* = 29 Hz, C_(E)), 130.3 (C_(Z)), 130.1 (C_(E)), 129.8 (d, *J* = 1 Hz, C_(E)), 129.7 (2C_(E)), 129.6 (2C_(Z)), 129.3 (C_(Z)), 128.6 (d, *J* = 2 Hz, 2C_(Z)), 128.4 (2C_(E)), 127.9 (d, *J* = 5 Hz, 2C_(E)), 124.5 (d, *J* = 7 Hz, 2C_(Z)), 113.9 (C_(Z) + C_(E)), 104.9 (d, *J* = 25 Hz, C_(E)), 102.8 (d, *J* = 15 Hz, C_(Z)), 72.1 (C_(Z)), 72.0 (C_(E)), 64.7 (d, *J* = 13 Hz, C_(E)), 62.9 (d, *J* = 7 Hz, C_(Z)), 55.4 (C_(E) + (C_(E)).

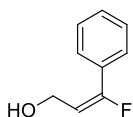
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -97.2 (d, *J* = 20 Hz, 0.6F, F_(E)), -117.0 (d, *J* = 37 Hz, 0.4F, F_(Z)).

EXPERIMENTAL PART

IR (cm⁻¹): 2838, 1513, 1246, 1055, 1033, 816, 762, 693.

HRMS (CI+): calcd for [M]⁺ C₁₇H₁₇FO₂: 272.1213, found: 272.1203.

(E)-3-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol (**29a**).



Formula: C₉H₉FO

M = 152.17 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.63 (petroleum ether/EtOAc 60:40)

DDQ (2 equiv, 10.8 mmol, 2.45 g) was added to a solution of compound **28** (1 equiv, 5.4 mmol, 1.49 g) in CH₂Cl₂ (130 mL) and water (10 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours, then CH₂Cl₂ was added. The organic layer was successively washed with saturated NaHCO₃, water and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O 95:5 to 7:3) to afford 300 mg of (*Z*) aldehyde **30** and 389 mg of (*E*) alcohol **29a** (84% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 – 7.38 (m, 5H), 5.63 (dt, *J* = 20.1, 7.9 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.28 (bs, 1H).

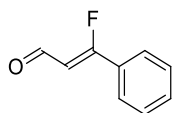
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.2 (d, *J* = 248 Hz), 131.0 (d, *J* = 29 Hz), 129.9 (d, *J* = 1 Hz), 128.5 (2C), 127.9 (d, *J* = 5 Hz, 2C), 107.0 (d, *J* = 24 Hz), 57.9 (d, *J* = 12 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -97.2 (d, *J* = 20 Hz).

IR (cm⁻¹): 3314, 3061, 2887, 1675, 1340, 1184, 1067, 989, 768, 695.

HRMS (EI+): calcd for [M]⁺ C₉H₉FO: 152.0637, found: 152.0638.

(Z)-3-fluoro-3-phenylacrylaldehyde (**30**).



Formula: C₉H₇FO

M = 150.15 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.35 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.57 – 7.42 (m, 3H), 6.09 (dd, *J* = 33.8, 7.6 Hz).

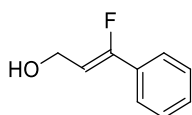
EXPERIMENTAL PART

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 188.9 (d, *J* = 12 Hz), 171.6 (d, *J* = 274 Hz), 132.6, 129.5 (d, *J* = 26 Hz), 129.2 (d, *J* = 2 Hz, 2C), 126.1 (d, *J* = 9 Hz, 2C), 107.4 (d, *J* = 5 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -105.6 (d, *J* = 34 Hz).

IR (cm⁻¹): 3419, 3061, 1659, 1596, 1246.

(Z)-3-fluoro-3-phenylprop-2-en-1-ol (**29b**).



Formula: C₉H₉FO

M = 152.17 g·mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.59 (petroleum ether/EtOAc 60:40)

LiBH₄ (5 equiv, 8.3 mmol, 181 mg) was added to a solution of aldehyde **30** (1 equiv, 1.7 mmol, 250 mg) in THF (20 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours and slowly quenched at 0 °C with saturated NH₄Cl. The aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, pentane/Et₂O 7:3) to afford 220 mg (87% yield) of alcohol **29b**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 5.65 (dt, *J* = 36.6, 7.1 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.44 (bs, 1H).

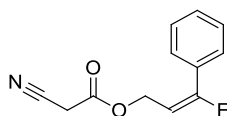
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 158.0 (d, *J* = 249 Hz), 131.8 (d, *J* = 28 Hz), 129.4, 124.5 (2C), 127.9 (d, *J* = 7 Hz, 2C), 104.9 (d, *J* = 20 Hz), 56.0 (d, *J* = 8 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -117.9 (d, *J* = 37 Hz).

IR (cm⁻¹): 3300, 3063, 1678, 1281, 985, 758, 687.

HRMS (EI⁺): calcd for [M]⁺ C₉H₉FO: 152.0637, found: 152.0632.

(E)-3-fluoro-3-phenylallyl 2-cyanoacetate (**32a**).



Formula: C₁₂H₁₀FNO₂

M = 219.21 g·mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.40 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Cyanoacetic acid (1.1 equiv, 2.3 mmol, 199 mg) and DCC (1.2 equiv, 2.5 mmol, 526 mg) were added to a solution of alcohol **29a** (1 equiv, 2.1 mmol, 323 mg) in acetonitrile (13 mL). The mixture was stirred

EXPERIMENTAL PART

at room temperature for 2 hours, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85:15) to afford 385 mg (83% yield) of compound **32a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 (s, 5H), 5.63 (dt, *J* = 18.2, 8.3 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H).

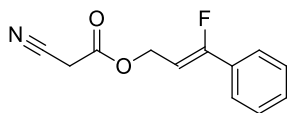
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.1 (d, *J* = 252 Hz), 162.9, 130.6 (d, *J* = 1 Hz), 130.3 (d, *J* = 28 Hz), 128.8 (2C), 128.1 (d, *J* = 16 Hz, 2C), 112.9, 101.5 (d, *J* = 30 Hz), 62.7 (d, *J* = 14 Hz), 24.9.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -91.5 (d, *J* = 18 Hz).

IR (cm⁻¹): 2934, 1747, 1685, 1349, 1330, 1173, 771, 698.

HRMS (EI+): calcd for [M]⁺ C₁₂H₁₀FNO₂: 219.0696, found: 219.0696.

(Z)-3-fluoro-3-phenylallyl 2-cyanoacetate (**32b**).



Formula: C₁₂H₁₀FNO₂

M = 219.21 g·mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.38 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **32b** was obtained in 87% yield (211 mg) from compound **29b** (169 mg) using the same procedure as for compound **32a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 5.65 (dt, *J* = 34.5, 7.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 163.0 (C₃), 160.8 (d, *J* = 255 Hz), 130.0 (d, *J* = 28 Hz), 130.2, 128.8 (d, *J* = 2 Hz, 2C), 124.8 (d, *J* = 7 Hz, 2C), 113.0, 98.5 (d, *J* = 15 Hz), 60.2 (d, *J* = 9 Hz), 24.9.

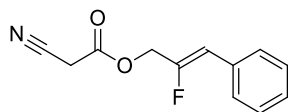
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -113.6 (d, *J* = 34 Hz).

IR (cm⁻¹): 2927, 1733, 1677, 1389, 1339, 1178, 992, 764, 693.

HRMS (EI+): calcd for [M]⁺ C₁₂H₁₀FNO₂: 219.0696, found: 219.0692.

EXPERIMENTAL PART

(Z)-2-fluoro-3-phenylallyl 2-cyanoacetate (**32c**).



Formula: C₁₂H₁₀FNO₂

M = 219.21 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.46 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **32c** was obtained in 99% yield (281 mg) from compound **29b** (196 mg) using the same procedure as for compound **32a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.60 – 7.48 (m, 2H), 7.43 – 7.24 (m, 3H), 5.92 (d, *J* = 37.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 18.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H).

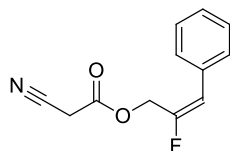
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.8, 152.5 (d, *J* = 264 Hz), 131.8 (d, *J* = 3 Hz), 129.1 (d, *J* = 7 Hz, 2C), 128.7 (2C), 128.4 (d, *J* = 2 Hz), 112.8, 112.6 (d, *J* = 6 Hz), 65.1 (d, *J* = 30 Hz), 24.7.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -112.5 (dt, *J* = 37, 18 Hz).

IR (cm⁻¹): 2940, 1739, 1329, 1173, 1157, 987, 760, 697.

HRMS (EI⁺): calcd for [M]⁺ C₁₂H₁₀FNO₂: 219.0696, found: 219.0699.

(E)-2-fluoro-3-phenylallyl 2-cyanoacetate (**32d**).



Formula: C₁₂H₁₀FNO₂

M = 219.21 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.46 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound **32d** was obtained in 92% yield (510 mg) from compound **29b** (385 mg) using the same procedure as for compound **32a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 20.7 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.8, 154.0 (d, *J* = 252 Hz), 132.0 (d, *J* = 11 Hz), 128.9 (2C), 128.6 (d, *J* = 3 Hz, 2C), 128.1, 115.2 (d, *J* = 24 Hz), 112.8, 61.3 (d, *J* = 29 Hz), 24.6.

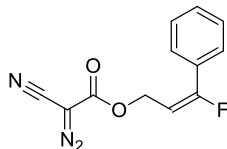
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -112.5 (dt, *J* = 21, 19 Hz).

IR (cm⁻¹): 2930, 1751, 1345, 1251, 1173, 1144, 885, 752, 699.

EXPERIMENTAL PART

HRMS (EI+): calcd for $[M]^+$ $C_{12}H_{10}FNO_2$: 219.0696, found: 219.0699.

(E)-3-fluoro-3-phenylallyl 2-cyano-2-diazoacetate (**24a**).



Formula: $C_{12}H_8FN_3O_2$

$M = 245.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yellow oil

$R_f = 0.48$ ($CHCl_3$)

A 0.5 M TfN_3 solution in hexane (1.5 equiv, 2.19 mmol, 4.4 mL) was added dropwise to a solution of **32a** (1 equiv, 1.46 mmol, 320 mg) in MeCN (2.5 mL) at 0 °C. Pyridine (2 equiv, 2.92 mmol, 0.24 mL) was then added dropwise at 0 °C, and the mixture was allowed to warm to room temperature overnight. The solvents were removed under reduced pressure (without heating) and the residue was directly purified by column chromatography (SiO_2 , $CHCl_3$) to afford 267 mg (75% yield) of diazo compound **24a**.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35 (s, 5H), 5.52 (dt, $J = 18.2, 8.3$ Hz, 1H), 4.76 (dd, $J = 8.2, 0.8$ Hz, 2H).

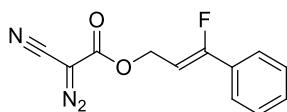
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 162.9 (d, $J = 252$ Hz), 161.2, 130.4 (d, $J = 1$ Hz), 130.1 (d, $J = 28$ Hz), 128.6 (2C), 127.9 (d, $J = 5$ Hz, 2C), 107.2, 101.6 (d, $J = 29$ Hz), 62.8 (d, $J = 14$ Hz), 51.3.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -90.9 (d, $J = 18$ Hz).

IR (cm^{-1}): 2236, 1715, 1265, 1243, 1119, 771, 733, 698.

HRMS (ES-): calcd for $[M+CN]^-$ $C_{13}H_8FN_4O_2$: 271.0631, found: 271.0624.

(Z)-3-fluoro-3-phenylallyl 2-cyano-2-diazoacetate (**32b**).



Formula: $C_{12}H_8FN_3O_2$

$M = 245.21 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Yellow oil

$R_f = 0.48$ ($CHCl_3$)

Compound **24b** was obtained in 85% yield (199 mg) from compound **32b** (208 mg) using the same procedure as for compound **24a**.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 5.52 (dt, $J = 34.7, 7.5$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 161.2, 160.4 (d, $J = 255$ Hz), 130.7 (d, $J = 28$ Hz), 129.9, 128.5 (d, $J = 2$ Hz, 2C), 124.6 (d, $J = 7$ Hz, 2C), 107.3, 98.5 (d, $J = 14$ Hz), 60.1 (d, $J = 9$ Hz), 51.2.

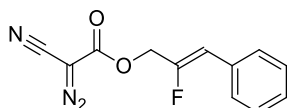
EXPERIMENTAL PART

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -113.3 (d, J = 35 Hz).

IR (cm⁻¹): 2231, 2133, 1699, 1327, 1246, 1129, 931, 763, 737, 691.

HRMS (ES-): calcd for [M+CN]⁻ C₁₃H₈FN₄O₂: 271.0631, found: 271.0624.

(Z)-2-fluoro-3-phenylallyl 2-cyano-2-diazoacetate (**24c**).



Formula: C₁₂H₈FN₃O₂

M = 245.21 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.48 (CHCl₃)

Compound **24c** was obtained in 70% yield (196 mg) from compound **32c** (250 mg) using the same procedure as for compound **24a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.43–7.26 (m, 3H), 5.92 (d, J = 37.0 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 18.3 Hz, 2H).

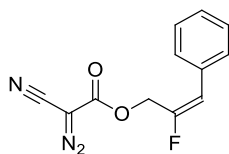
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 161.0, 152.5 (d, J = 266 Hz), 131.8 (d, J = 3 Hz), 129.1 (d, J = 8 Hz, 2C), 128.7 (2C), 128.4 (d, J = 2 Hz), 112.7 (d, J = 6.4 Hz), 107.0, 65.1 (d, J = 31 Hz), 51.5.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -112.1 (dt, J = 37, 18 Hz).

IR (cm⁻¹): 2229, 2143, 1709, 1695, 1291, 1267, 1136, 912, 738, 695.

HRMS (ES-): calcd for [M+CN]⁻ C₁₃H₈FN₄O₂: 271.0631, found: 271.0625.

(E)-2-fluoro-3-phenylallyl 2-cyano-2-diazoacetate (**24d**).



Formula: C₁₂H₈FN₃O₂

M = 245.21 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.48 (CHCl₃)

Compound **24d** was obtained in 80% yield (402 mg) from compound **32d** (450 mg) using the same procedure as for compound **24a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.30 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.61 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 20.6 Hz, 2H).

EXPERIMENTAL PART

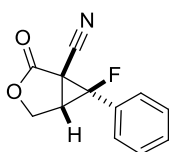
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 160.9, 153.9 (d, *J* = 252 Hz), 131.9 (d, *J* = 11 Hz), 128.7 (2C), 128.4 (d, *J* = 3 Hz, 2C), 127.9, 115.0 (d, *J* = 25 Hz), 107.0, 61.2 (d, *J* = 29 Hz), 51.4.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -108.2 (q, *J* = 20 Hz).

IR (cm⁻¹): 2230, 1718, 1257, 1116, 732, 698.

HRMS (ES⁻): calcd for [M+CN]⁻ C₁₃H₈FN₄O₂: 271.0631, found: 271.0625.

(1S,5S,6R)-6-fluoro-2-oxo-6-phenyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonitrile ((±)-**33a**).



Formula: C₁₂H₈FNO₂

M = 217.20 g·mol⁻¹

White solid

R_f = 0.33 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

m.p. = 142 – 144 °C

A solution of **24a** (1 equiv, 0.20 mmol, 50 mg) in CH₂Cl₂ (1.5 mL) was added over 1.5 hours to a solution of Rh₂(OPiv)₄ (0.5 mol%, 0.0010 mmol, 0.7 mg) in CH₂Cl₂ (1 mL) at 40 °C. The mixture was stirred for 30 minutes at 40 °C, then concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 70:30) to afford 25 mg (57% yield) of compound ((±)-**33a**).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.61 – 7.47 (m, 5H), 4.53 (ddd, *J* = 10.2, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 10.2, 0.8 Hz, 1H), 3.60 (ddd, *J* = 14.5, 5.7, 0.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165.4, 132.2 (d, *J* = 4 Hz), 129.9 (d, *J* = 3 Hz, 2C), 129.6 (d, *J* = 2 Hz, 2C), 125.8 (d, *J* = 20 Hz), 111.5 (d, *J* = 5 Hz), 83.2 (d, *J* = 235 Hz), 65.7 (d, *J* = 2 Hz), 34.9 (d, *J* = 15 Hz), 27.8 (d, *J* = 13 Hz).

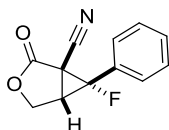
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -142.6 (d, *J* = 14 Hz).

IR (cm⁻¹): 3107, 2253, 1777, 769, 699.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₉FNO₂: 218.0617, found: 218.0614.

EXPERIMENTAL PART

(1*S*,5*S*,6*S*)-6-fluoro-2-oxo-6-phenyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonitrile ((±)-**33b**).



Formula: C₁₂H₈FNO₂

M = 217.20 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.33 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

Compound (±)-**33b** was obtained in 65% yield (28 mg) from compound **24b** (50 mg) using the same procedure as for compound (±)-**33a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 – 7.44 (m, 5H), 4.79 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.67–3.61 (m, 1H).

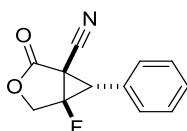
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.9, 131.2 (d, *J* = 2 Hz), 129.4 (2C), 129.3 (d, *J* = 21 Hz), 126.6 (d, *J* = 6 Hz), 111.9 (d, *J* = 3 Hz), 83.3 (d, *J* = 248 Hz), 64.7 (d, *J* = 5 Hz), 35.2 (d, *J* = 11 Hz), 32.0 (d, *J* = 23 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -180.7 (d, *J* = 4 Hz).

IR (cm⁻¹): 3107, 2253, 1777, 769, 699.

HRMS (CI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₉FNO₂: 218.0617, found: 218.0614.

(1*R*,5*R*,6*S*)-5-fluoro-2-oxo-6-phenyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-1-carbonitrile ((±)-**33d**).



Formula: C₁₂H₈FNO₂

M = 217.20 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.38 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

Compound (±)-**33d** was obtained in 60% yield (26 mg) from compound **24d** (50 mg) using the same procedure as for compound (±)-**33a**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 4.59 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 10.3, 2.2 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.0, 129.9 (3C), 128.1 (d, *J* = 1 Hz, 2C), 126.6, 111.6, 87.0 (d, *J* = 268 Hz), 65.9 (d, *J* = 24 Hz), 40.7 (d, *J* = 11 Hz), 27.7 (d, *J* = 9 Hz).

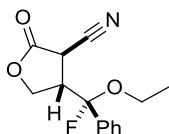
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -184.3 (ddd, *J* = 17, 12, 3 Hz).

IR (cm⁻¹): 3020, 2254, 1782, 1112, 1081, 1020, 698.

EXPERIMENTAL PART

HRMS (CI+): calcd for $[M+H]^+$ $C_{12}H_9FNO_2$: 218.0617, found: 218.0610.

(3R,4S)-4-((S)-Ethoxyfluoro(phenyl)methyl)-2-oxotetrahydrofuran-3-carbonitrile ((±)-36).



Formula: $C_{14}H_{14}FNO_3$

$M = 263.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid

$R_f = 0.30$ (petroleum ether/EtOAc 85:15)

A solution of **(±)-33a** (1 equiv, 0.087 mmol, 19mg) in ethanol (2 mL) was heated at 80 °C for 6 hours, then concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , petroleum ether/EtOAc 85:15) to afford 10 mg (43% yield) of **(±)-36**.

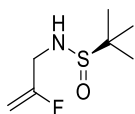
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.56 – 7.36 (m, 5H), 4.21 – 3.99 (m, 3H), 3.68 – 3.34 (m, 3H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 167.6, 135.1 (d, $J = 32$ Hz), 130.4, 129.4 (d, $J = 1$ Hz, 2C), 125.9 (d, $J = 8$ Hz, 2C), 114.7, 113.6 (d, $J = 224$ Hz), 66.9 (d, $J = 3$ Hz), 60.8 (d, $J = 3$ Hz), 50.5 (d, $J = 26$ Hz), 32.8 (d, $J = 4$ Hz), 15.1.

^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$): δ -130.0 (d, $J = 18$ Hz).

d. Diastereoselective series

(R)-N-(2-fluoroallyl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (2k).



Formula: $C_7H_{14}FNOS$

$M = 179.26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

White solid

$R_f = 0.41$ (petroleum ether/EtOAc 20:80)

m.p. = 66 – 68 °C

$[\alpha]_D^{20} -73.4$ (c 0.44, $CHCl_3$)

3-Chloro-2-fluoroprop-1-ene (1 equiv, 1 mmol, 90 μ L) was added to a suspension of *tert*-butylsulfonamide (5 equiv, 5 mmol, 606 mg), KOH (1.5 equiv, 1.5 mmol, 84 mg) and *n*Bu₄NI (1.2 equiv, 1.2 mmol, 443 mg) in THF (3 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 20 hours, then water was added. The aqueous layer was extracted three times with Et₂O, the combined organic layers were washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated. The

EXPERIMENTAL PART

crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 30:70) to afford 94 mg (53% yield) of **2k**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.67 (dd, *J* = 16.5, 3.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 48.3, 3.1 Hz, 1H), 3.91 – 3.66 (m, 2H), 3.58 – 3.46 (m, 1H), 1.20 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 162.9 (d, *J* = 259 Hz), 92.4 (d, *J* = 18 Hz), 56.2, 45.8 (d, *J* = 33 Hz), 22.6 (3C).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -103.8 (ddt, *J* = 48, 16, 12 Hz).

IR (cm⁻¹): 3173, 2962, 1682, 1046, 858.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₇H₁₅FNOS: 180.0858, found: 180.0851.

e. Donor-acceptor diazo compounds

i) Racemic series

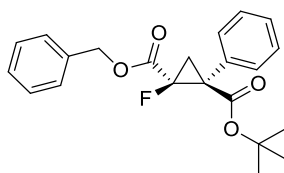
General procedure: A solution of diazo compound (1.5 equiv, 0.60 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added over 2 hours to a solution of olefin (1 equiv, 0.40 mmol) and Rh₂(OPiv)₄ (2 mol%, 0.0080 mmol, 5.2 mg) in CH₂Cl₂ (0.1 mL) at 40 °C. The mixture was stirred at 40 °C for 30 minutes, then concentrated. The crude product was purified by column chromatography (C₁₈, H₂O/MeCN) to afford the corresponding cyclopropane.

ii) Enantioselective series

General procedure: A solution of diazo compound (1.5 equiv, 0.60 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added over 8 hours to a solution of olefin (1 equiv, 0.40 mmol) and Rh₂((S)-TCPTTL)₄ (2 mol%, 0.0080 mmol, 14.4 mg) in CH₂Cl₂ (0.1 mL) at -20 °C. The mixture was stirred at -20 °C for 4 hours, then concentrated. The crude product was purified by column chromatography (C₁₈, H₂O/MeCN) to afford the corresponding cyclopropane.

EXPERIMENTAL PART

1-Benzyl 2-tert-butyl 1-fluoro-2-phenylcyclopropane-1,2-dicarboxylate (**49a**).



Formula: C₂₂H₂₃FO₄

M = 370.41 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.64 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

m.p. = 53 – 55 °C

[α]_D²⁰ +6.0 (c 0.48, CHCl₃)

Compound **49a** was obtained in 53% yield (78 mg) as a >95:5 *cis/trans* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.35 – 7.22 (m, 8H), 7.02 – 6.94 (m, 2H), 5.03 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 17.9, 7.1 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 9.3, 7.2 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.3 (d, *J* = 26 Hz), 165.5 (d, *J* = 4 Hz), 134.6, 134.2 (d, *J* = 1 Hz, 2C), 129.9 (d, *J* = 1 Hz, 2C), 128.6 (2C), 128.5, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 82.9, 80.1 (d, *J* = 238 Hz), 67.7, 43.8 (d, *J* = 12 Hz), 27.9 (3C), 21.5 (d, *J* = 10 Hz).

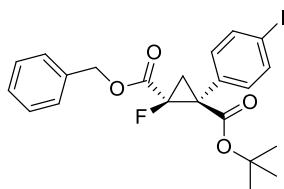
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -195.2 (dd, *J* = 18, 9 Hz).

IR (cm⁻¹): 2981, 1739, 1721, 1233, 1149, 698.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₂₂H₂₇FNO₄: 388.1924, found: 388.1927.

HPLC analysis (Chiralcel OJ-RH, MeCN/H₂O 45:55, 0.7 mL/min, 210 nm): ee = 88% (t_R(*S,S*) = 43.38 min, t_R(*R,R*) = 54.97 min).

1-Benzyl 2-tert-butyl 1-fluoro-2-(4-iodophenyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (**49b**).



Formula: C₂₂H₂₂FO₄

M = 496.31 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.65 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

m.p. = 85 – 87 °C

[α]_D²⁰ +7.0 (c 0.67, CHCl₃)

Compound **49b** was obtained in 43% yield (86 mg) as a >95:5 *cis/trans* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.04 – 6.95 (m, 4H), 4.98 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 17.9, 7.2 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

EXPERIMENTAL PART

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (d, *J* = 26 Hz), 165.0 (d, *J* = 4 Hz), 137.4 (2C), 134.3, 133.8 (d, *J* = 1 H), 131.8 (d, *J* = 2 Hz, 2C), 128.9 (2C), 128.8 128.6 (2C), 94.1, 83.2, 79.85 (d, *J* = 240 Hz), 68.0, 43.2 (d, *J* = 12 Hz), 27.9 (3C), 21.4 (d, *J* = 10 Hz).

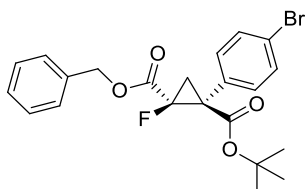
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -195.1 (dd, *J* = 18, 9 Hz).

IR (cm⁻¹): 2979, 1739, 1720, 1263, 1165, 1076, 1003, 752, 696.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₂₂H₂₆FINO₄: 514.0891, found: 514.0880.

HPLC analysis (Chiralpak IE, Heptane/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 230 nm): ee = 95% (*t_R*(*R,R*) = 5.71 min, *t_R*(*S,S*) = 6.08 min).

1-Benzyl 2-tert-butyl 1-fluoro-2-(4-bromophenyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (49c).



Formula: C₂₂H₂₂BrFO₄

M = 449.31 g·mol⁻¹

White solid

R_f = 0.64 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

m.p. = 81 – 83 °C

[α]_D²⁰ +11.1 (c 0.45, CHCl₃)

Compound **49c** was obtained in 57% yield (91 mg) as a >95:5 *cis/trans* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.27 – 7.18 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.95–6.89 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 17.9, 7.2 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (d, *J* = 26 Hz), 165.0 (d, *J* = 4 Hz), 134.4, 133.1 (d, *J* = 1 Hz), 131.6 (d, *J* = 2 Hz, 2C), 131.4 (2C), 128.9 (2C), 128.8, 128.6 (2C), 122.3, 83.2, 79.9 (d, *J* = 241 Hz), 67.9, 43.1 (d, *J* = 12 Hz), 27.9, (3C), 21.5 (d, *J* = 10 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -195.0 (dd, *J* = 18, 9 Hz).

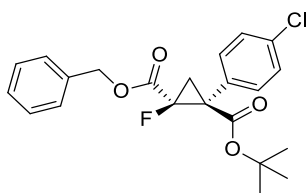
IR (cm⁻¹): 2980, 1740, 1721, 1267, 1167, 1074, 697.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₂₂H₂₆BrFNO₄: 466.1029, found: 466.1030.

HPLC analysis (Chiralcel OJ-RH, MeOH/MeCN/H₂O 20:30:50, 0.7 mL/min, 254 nm): ee = 96% (*t_R*(*S,S*) = 40.68 min, *t_R*(*R,R*) = 49.40 min).

EXPERIMENTAL PART

1-Benzyl 2-tert-butyl 1-fluoro-2-(4-chlorophenyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (**49d**).



Formula: C₂₂H₂₂ClFO₄

M = 404.86 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.64 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

m.p. = 69 – 71 °C

[α]_D²⁰ +4.3 (c 0.46, CHCl₃)

Compound **49d** was obtained in 52% yield (85 mg) as a >95:5 *cis/trans* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.27 – 7.16 (m, 3H), 7.13 – 7.02 (m, 4H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 17.9, 7.2 Hz, 1H), 2.04 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.0 (d, *J* = 26 Hz), 165.1 (d, *J* = 4 Hz), 134.4, 134.0, 132.6 (d, *J* = 1 Hz), 131.3 (d, *J* = 2 Hz, 2C), 128.8 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 83.2, 80.0 (d, *J* = 241 Hz), 67.9, 43.1 (d, *J* = 12 Hz), 27.9 (3C), 21.5 (d, *J* = 10 Hz).

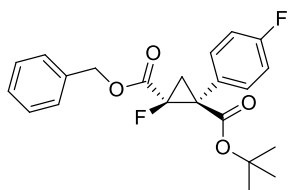
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -195.0 (dd, *J* = 18, 9 Hz).

IR (cm⁻¹): 2982, 1729, 1164, 1149.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₂₂H₂₆ClFNO₄: 422.1534, found: 422.1536.

HPLC analysis (Chiralcel OJ-RH, MeCN/H₂O 50:50, 0.8 mL/min, 210 nm): ee = 97% (t_R(*S,S*) = 26.45 min, t_R(*R,R*) = 33.45 min).

1-Benzyl 2-tert-butyl 1-fluoro-2-(4-fluorophenyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (**49e**).



Formula: C₂₂H₂₂F₂O₄

M = 404.86 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.61 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

m.p. = 61 – 63 °C

[α]_D²⁰ +8.1 (c 0.53, CHCl₃)

Compound **49e** was obtained in 31% yield (48 mg) as a >95:5 *cis/trans* mixture.

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.25 – 7.17 (m, 3H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.78 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 17.9, 7.2 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 3.9 Hz, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.1 (d, *J* = 26 Hz), 165.4 (d, *J* = 4 Hz), 162.5 (d, *J* = 247 Hz), 134.5, 131.6 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 2C), 129.9 (d, *J* = 3 Hz), 128.8 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 115.2 (d, *J* = 22 Hz, 2C), 83.1, 80.1 (d, *J* = 240 Hz), 67.8, 43.0 (d, *J* = 12 Hz), 27.9 (3C), 21.6 (d, *J* = 10 Hz).

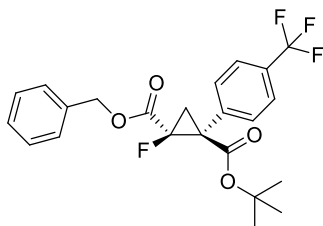
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -114.3 (dd, *J* = 11, 6 Hz, 1F), -195.2 (dd, *J* = 18, 9 Hz, 1F).

IR (cm⁻¹): 2982, 1728, 1232, 1224, 1148.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₂₂H₂₆F₂NO₄: 406.1830, found: 406.1839.

HPLC analysis (Chiralcel OJ-RH, MeCN/H₂O 50:50, 0.8 mL/min, 210 nm): ee = 91% (*t_R*(*S,S*) = 20.77 min, *t_R*(*R,R*) = 26.80 min).

1-Benzyl 2-tert-butyl 1-fluoro-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (49f).



Formula: C₂₃H₂₂F₄O₄

M = 438.41 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.59 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

m.p. = 95 – 97 °C

[α]_D²⁰ +3.7 (c 0.63, CHCl₃)

Compound **49f** was obtained in 28% yield (49 mg) as a >95:5 *cis/trans* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 5H), 6.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.99 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 17.8, 7.2 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 9.0, 7.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (d, *J* = 26 Hz), 164.8 (d, *J* = 4 Hz), 138.0, 134.2, 130.4 (d, *J* = 1 Hz, 2C), 130.0, 128.9 (2C), 128.9, 128.62 (2C), 125.2 (dd, *J* = 7, 4 Hz, 2C), 124.1 (q, *J* = 270 Hz), 83.5, 79.8 (d, *J* = 242 Hz), 68.1, 43.3 (d, *J* = 12 Hz), 27.9 (3C), 21.6 (d, *J* = 10 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.5 (s, 3F), -194.6 (dd, *J* = 18, 9 Hz, 1F).

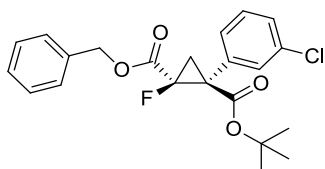
IR (cm⁻¹): 2982, 1741, 1721, 1323, 1273, 1164, 1110, 1068.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₂₃H₂₆F₄NO₄: 456.1798, found: 456.1789.

EXPERIMENTAL PART

HPLC analysis (Chiralpak IC, Heptane/*i*PrOH 95:5, 1 mL/min, 254 nm): ee = 88% ($t_R(R,R)$ = 5.64 min, $t_R(S,S)$ = 6.40 min).

1-Benzyl 2-*tert*-butyl 1-fluoro-2-(3-chlorophenyl)cyclopropane-1,2-dicarboxylate (49g).



Formula: C₂₂H₂₂ClFO₄

M = 404.86 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.63 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

[α]_D²⁰ +13.5 (c 0.77, CHCl₃)

Compound **49g** was obtained in 50% yield (81 mg) as a >95:5 *cis/trans* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.28 (m, 4H), 7.26 – 7.11 (m, 3H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 5.04 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 17.8, 7.2 Hz, 1H), 2.18 (dd, *J* = 9.2, 7.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165.9 (d, *J* = 26 Hz), 164.9 (d, *J* = 4 Hz), 136.1 (d, *J* = 1 Hz), 134.4, 134.1, 130.0 (d, *J* = 2 Hz), 129.5, 128.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 128.3, 83.3, 79.9 (d, *J* = 241 Hz), 67.9, 43.2 (d, *J* = 12 Hz), 27.9 (3C), 21.5 (d, *J* = 10 Hz).

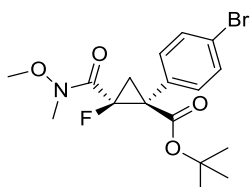
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -194.99 (dd, *J* = 18.1, 9.2 Hz).

IR (cm⁻¹): 3980, 1730, 1254, 1154, 1081, 732, 695.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₂₂H₂₆ClFNO₄: 422.1534, found: 422.1529.

HPLC analysis (Chiralpak IC, Heptane/*i*PrOH 80:20, 1 mL/min, 254 nm): ee = 61% ($t_R(R,R)$ = 5.21 min, $t_R(S,S)$ = 8.53 min).

***tert*-Butyl 1-(4-bromophenyl)-2-fluoro-2-(methoxy(methyl)carbamoyl)cyclopropanecarboxylate (49p).**



Formula: C₁₇H₂₁BrFNO₄

M = 402.26 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.38 (petroleum ether/EtOAc 90:10)

[α]_D²⁰ +120.0 (c 0.57, CHCl₃)

Compound **49p** was obtained in 35% yield (57 mg) as a 77:23 *cis/trans* mixture. Diastereoisomers were separated. Only major isomer is described.

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (bs, 3H), 3.01 (bs, 3H), 2.36 (dd, *J* = 19.4, 7.3 Hz, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 165.7, 165.6, 133.2, 132.3 (2C), 131.4 (2C), 122.3, 83.2 (d, *J* = 252 Hz), 82.6, 62.2, 33.5, 28.0 (3C), 24.0, 18.8 (d, *J* = 11 Hz).

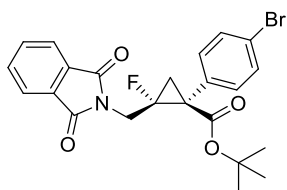
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -191.8 (dd, *J* = 18, 11 Hz).

IR (cm⁻¹): 2979, 1724, 1678, 1156, 1010, 991, 854.

HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₁₇H₂₅⁸¹BrFN₂O₄: 421.0961, found: 421.0956.

HPLC analysis (Lux Cellulose 2, Heptane/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 254 nm): ee = 88% (*t_R*(*R,R*) = 13.52 min).

tert-Butyl 1-(4-bromophenyl)-2-((1,3-dioxoisindolin-2-yl)methyl)-2-fluorocyclopropanecarboxylate (**49t**).



Formula: C₂₃H₂₁BrFNO₄

M = 474.32 g·mol⁻¹

White solid

R_f = 0.29 (petroleum ether/EtOAc 9:1)

m.p. = 153 – 155 °C

[α]_D²⁰ +39.8 (*c* 0.45, CHCl₃)

A solution of diazo compound **1h** (1.5 equiv, 0.60 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added over 8 hours to a solution of olefin **2e** (1 equiv, 0.40 mmol) and Rh₂((*S*)-TCPTTL)₄ (2 mol%, 0.0080 mmol, 14.4 mg) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at -20 °C. The mixture was stirred at -20 °C for 4 hours, then concentrated. The crude product was purified by column chromatography (C₁₈, H₂O/ MeCN) to afford compound **49t** in 74% yield (141 mg) as a 64:36 *trans/cis* mixture.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.79 – 7.70 (m, 2H), 7.58 – 7.34 (m, 4H), 4.58 (t, *J* = 14.7 Hz, 0.65H), 4.50 (ddd, *J* = 14.9, 7.0, 1.7 Hz, 0.35H), 4.29 (dd, *J* = 24.5, 14.8 Hz, 0.65H), 2.98 (dd, *J* = 34.7, 14.9 Hz, 0.35H), 2.38 (ddd, *J* = 19.0, 7.4, 1.6 Hz, 0.35H), 2.23 (dd, *J* = 13.6, 7.2 Hz, 0.65H), 1.89 (dd, *J* = 10.2, 7.5 Hz, 0.35H), 1.73 (dd, *J* = 19.9, 7.2 Hz, 0.65H), 1.45 (s, 6H), 1.42 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.6 (d, *J* = 1.5 Hz, C_{*trans*}), 168.0 (2C_{*trans*}), 168.0 (2C_{*cis*}), 166.0 (d, *J* = 3.9 Hz, C_{*cis*}), 134.3 (2C_{*cis*}), 134.2 (2C_{*trans*}), 133.8 (C_{*cis*}), 133.6 (d, *J* = 4.1 Hz, C_{*trans*}), 132.7 (2C_{*trans*}), 132.1 (d, *J* = 1.7 Hz, 2C_{*cis*}), 132.1 (2C_{*trans*}), 132.0 (2C_{*cis*}), 131.7 (2C_{*cis*}), 131.2 (2C_{*trans*}), 123.6 (2C_{*trans*} + 2C_{*cis*}), 122.3 (C_{*cis*}), 121.8 (C_{*trans*}), 82.7 (C_{*trans*}), 82.6 (C_{*cis*}), 81.7 (d, *J* = 235 Hz, C_{*cis*}), 80.8 (d, *J* = 231 Hz, C_{*trans*}), 40.9 (d, *J* = 22.0

EXPERIMENTAL PART

Hz, C_{cis}), 39.8 (d, $J = 11.5$ Hz, C_{cis}), 39.4 (d, $J = 11.4$ Hz, C_{trans}), 38.2 (d, $J = 20.8$ Hz, C_{trans}), 28.0 ($3C_{trans}$), 27.9 ($3C_{cis}$), 22.7 (d, $J = 8.8$ Hz, C_{trans}), 21.5 (d, $J = 11.4$ Hz, C_{cis}).

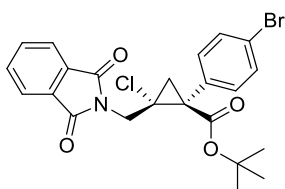
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -177.7 – -178.0 (m, 0.65F, F_{trans}), -187.4 – -187.7 (m, 0.35F, F_{cis}).

IR (cm^{-1}): 2979, 1776, 1708, 1371, 1242, 1160, 968, 721.

HRMS (ESI+): calcd for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{25}^{79}\text{BrFN}_2\text{O}_4$: 491.0976, found: 491.0982.

HPLC analysis (Lux Cellulose 2, Heptane/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 215 nm): $ee_{cis} = 98\%$ ($t_R(S,S) = 8.82$ min, $t_R(R,R) = 9.95$ min); $ee_{trans} = 95\%$ ($t_R(S,R) = 10.62$ min, $t_R(R,S) = 12.71$ min).

tert-Butyl 1-(4-bromophenyl)-2-((1,3-dioxisoindolin-2-yl)methyl)-2-chlorocyclopropanecarboxylate (49u).



Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{BrClNO}_4$

$M = 490.77$ g.mol $^{-1}$

White solid

$R_f = 0.29$ (petroleum ether/EtOAc 9:1)

m.p. = 137 – 139 °C

$[\alpha]_D^{20} +0.2$ (c 0.55, CHCl_3)

Compound **49u** was obtained in 67% yield (131 mg) as a > 95:5 *trans/cis* mixture using the same procedure as for compound **49t**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz, 2H), 7.75 (dd, $J = 5.4, 3.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.2, 168.0 (2C), 135.4, 134.2 (2C), 132.9 (2C), 132.0 (2C), 131.0 (2C), 123.6 (2C), 121.9, 83.0, 50.5, 42.4, 41.4, 28.0 (3C), 27.0.

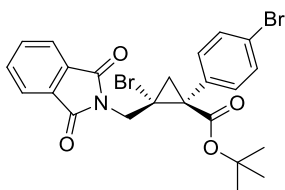
IR (cm^{-1}): 2992, 1774, 1706, 1716, 1393, 1364, 1164, 963, 721, 713.

HRMS (ESI+): calcd for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{BrClN}_2\text{O}_4$: 507.0686, found: 507.0678.

HPLC analysis (Chiralpak IB, Heptane/MTBE/*i*PrOH 95:3.75:1.25, 1 mL/min, 230 nm): $ee = 90\%$ ($t_R(R,S) = 10.29$ min, $t_R(S,R) = 10.82$ min).

EXPERIMENTAL PART

tert-Butyl 1-(4-bromophenyl)-2-((1,3-dioxisoindolin-2-yl)methyl)-2-bromocyclopropanecarboxylate (**49v**).



Formula: C₂₃H₂₁Br₂NO₄

M = 535.23 g.mol⁻¹

White gum

R_f = 0.35 (petroleum ether/EtOAc 9:1)

[α]_D²⁰ -10.9 (c 0.55, CHCl₃)

Compound **49v** was obtained in 42% yield (89 mg) as a > 95:5 *trans/cis* mixture using the same procedure as for compound **49t**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.75 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.58 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

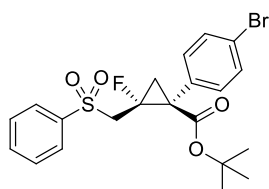
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (2C), 167.8, 136.9, 134.2 (2C), 132.8 (2C), 132.0 (2C), 130.9 (2C), 123.6 (2C), 122.0, 83.02, 43.6, 42.9, 41.0, 28.0 (3C), 27.8.

IR (cm⁻¹): 2986, 1719, 1705, 1391, 1156, 961, 712.

HRMS (ESI⁺): calcd for [M+NH₄]⁺ C₂₃H₂₅⁷⁹Br₂N₂O₄: 551.0181, found: 551.0175.

HPLC analysis (Chiralpak IE, Heptane/*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, 215 nm): ee = 88% (t_R(*S,R*) = 9.76 min, t_R(*R,S*) = 10.86 min).

tert-Butyl 1-(4-bromophenyl)-2-fluoro-2-((phenylsulfonyl)methyl)cyclopropanecarboxylate (**49w**).



Formula: C₂₁H₂₂BrFO₄S

M = 469.36 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.29 (petroleum ether/EtOAc 9:1)

m.p. = 131 – 133 °C

[α]_D²⁰ +6.8 (c 0.47, CHCl₃)

Compound **49w** was obtained in 65% yield (123 mg) as a 53:47 *trans/cis* mixture using the same procedure as for compound **49t**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.00 – 7.83 (m, 2H), 7.72 – 7.36 (m, 6H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 28.6, 15.2 Hz, 0.52H), 4.05 (t, *J* = 15.0 Hz, 0.48H), 3.96 (ddd, *J* = 15.3, 10.2, 1.3 Hz, 0.52H), 2.58 (dd,

EXPERIMENTAL PART

$J = 31.9, 15.3$ Hz, 0.48H), 2.47 (ddd, $J = 19.3, 8.1, 1.3$ Hz, 0.52H), 1.92 (dd, $J = 13.6, 7.3$ Hz, 0.48H), 1.77 (dd, $J = 20.4, 7.2$ Hz, 0.48H), 1.76 (dd, $J = 8.2, 10.6$ Hz, 0.52H), 1.42 (s, 4.3H), 1.37 (s, 4.7H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.0 (d, $J = 1$ Hz, C_{trans}), 165.4 (d, $J = 4$ Hz, C_{cis}), 140.4 (C_{cis}), 139.2 (C_{trans}), 134.2 (C_{trans}), 133.9 (C_{cis}), 133.2 (d, $J = 4$ Hz, C_{trans}), 133.0 (C_{cis}), 132.8 ($2C_{trans}$), 132.0 (d, $J = 1$ Hz, $2C_{cis}$), 131.9 ($2C_{trans}$), 131.1 ($2C_{cis}$), 129.3 ($2C_{trans}$), 129.3 ($2C_{cis}$), 128.4 ($2C_{trans}$), 128.1 ($2C_{cis}$), 122.7 (C_{trans}), 121.8 (C_{cis}), 83.1 (C_{cis}), 82.8 (C_{trans}), 78.9 (d, $J = 209$ Hz, C_{trans}), 78.8 (d, $J = 250$ Hz, C_{cis}), 59.2 (d, $J = 23$ Hz, C_{trans}), 56.5 (d, $J = 22$ Hz, C_{cis}), 39.5 (d, $J = 12$ Hz, C_{trans}), 38.3 (d, $J = 12$ Hz, C_{cis}), 27.9 ($3C_{cis}$), 27.8 ($3C_{trans}$), 22.5 (d, $J = 8$ Hz, C_{cis}), 20.1 (d, $J = 11$ Hz, C_{trans}).

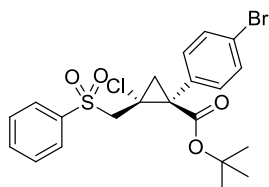
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -170.9 (ddt, $J = 29, 20, 14$ Hz, 0.48F, F_{cis}), -180.7 (ddd, $J = 30, 20, 10$ Hz, 0.52F, F_{trans}).

IR (cm^{-1}): 2930, 1699, 1314, 1140, 526.

HRMS (ESI+): calcd for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrFNO}_4\text{S}$: 486.0750, found: 486.0747.

HPLC analysis (Chiralpak IC, Heptane/*i*PrOH 80:20, 1 mL/min, 220 nm): $ee_{trans} = 86\%$ ($t_R(R,S) = 8.47$ min, $t_R(S,R) = 9.12$ min); $ee_{cis} = 91\%$ ($t_R(S,S) = 15.42$ min, $t_R(R,R) = 20.03$ min).

tert-Butyl 1-(4-bromophenyl)-2-chloro-2-((phenylsulfonyl)methyl)cyclopropanecarboxylate (**49x**).



Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrClO}_4\text{S}$

$M = 485.82$ g.mol $^{-1}$

White gum

$R_f = 0.24$ (petroleum ether/EtOAc 9:1)

$[\alpha]_D^{20} -2.1$ (c 0.47, CHCl_3)

Compound **221x** was obtained in 54% yield (105 mg) as a >95:5 *trans/cis* mixture using the same procedure as for compound **49t**.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.23 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 168.9, 140.5, 135.2, 134.0, 133.0 (2C), 130.9 (2C), 129.3 (2C), 128.3 (2C), 121.8, 83.4, 60.6, 45.9, 40.5, 27.9 (3C), 27.7.

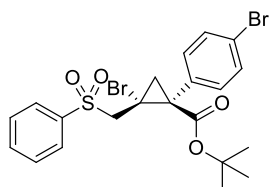
IR (cm^{-1}): 2980, 1707, 1307, 1296, 1156, 1135, 523.

HRMS (ESI+): calcd for $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrClNO}_4\text{S}$: 502.0454, found: 502.0439.

EXPERIMENTAL PART

HPLC analysis (Chiralpak IC, Heptane/*i*PrOH 80:20, 1 mL/min, 220 nm): ee = 83% ($t_R(R,S)$ = 8.60 min, $t_R(S,R)$ = 9.62 min).

tert-Butyl 1-(4-bromophenyl)-2-bromo-2-((phenylsulfonyl)methyl)cyclopropanecarboxylate (**49y**).



Formula: C₂₁H₂₂Br₂O₄S

M = 530.27 g.mol⁻¹

White gum

R_f = 0.24 (petroleum ether/EtOAc 9:1)

[α]_D²⁰ -10.4 (c 0.67, CHCl₃)

Compound **49y** was obtained in 55% yield (116 mg) as a >95:5 *trans/cis* mixture using the same procedure as for compound **49t**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.5, 140.5, 136.8, 134.0, 132.9 (2C), 130.8 (2C), 129.3 (2C), 128.4 (2C), 121.8, 83.4, 61.8, 40.1, 34.9, 28.6, 27.9 (3C).

IR (cm⁻¹): 2979, 1706, 1293, 1155, 1135.

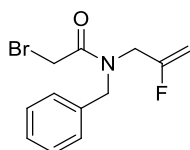
HRMS (ESI+): calcd for [M+NH₄]⁺ C₂₁H₂₆⁸¹Br₂NO₄S: 549.9908, found: 549.9902.

HPLC analysis (Chiralpak IC, Heptane/*i*PrOH 80:20, 1 mL/min, 220 nm): ee = 83% ($t_R(R,S)$ = 8.90 min, $t_R(S,R)$ = 9.62 min).

2) Application to the synthesis of biologically relevant molecules: analogue of proline

a. Racemic series

N-benzyl-2-bromo-*N*-(2-fluoroallyl)acetamide (**57c**).



Formula: C₁₂H₁₃BrFNO

M = 286.14 g.mol⁻¹

Orange oil

R_f = 0.59 (petroleum ether/EtOAc 8:2)

EXPERIMENTAL PART

Triethylamine (1.5 equiv, 127.1 mmol, 17.7 mL) was added to a solution of **55c** (1 equiv, 84.7 mmol, 14.0 g) in CH₂Cl₂ (250 mL) at -20 °C. Bromoacetyl bromide (1.2 equiv, 101.7 mmol, 8.9 mL) was added dropwise and the mixture was stirred at -20 °C for 1 hour. Water was added and the aqueous layer was extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 9:1 to 85:15) to afford 20.38 g (84% yield) of compound **57c**. NMR analyses show the presence of rotamers (a and b).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.45 – 7.28 (m, 3H), 7.28–7.18 (m, 2H), 4.84 (dd, *J* = 16.4, 3.5 Hz, 0.55H), 4.77 (dd, *J* = 16.7, 3.3 Hz, 0.45H), 4.69 (s, 0.9H), 4.67 (s, 1.1H), 4.49 (d, *J* = 48.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.9H), 3.98 (d, *J* = 11.1 Hz, 1.1H), 3.97 (s, 1.1H), 3.90 (s, 0.9H).

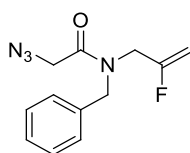
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 167.4 (C_a + C_b), 160.4 (d, *J* = 259 Hz, C_b), 160.0 (d, *J* = 259 Hz, C_a), 136.0 (C_a), 135.4 (C_b), 129.2 (2C_b), 128.9 (2C_a), 128.2 (C_b), 128.0 (2C_a), 127.8 (C_a), 126.5 (2C_b), 93.6 (d, *J* = 17 Hz, C_a), 93.1 (d, *J* = 17 Hz, C_b), 51.6 (C_b), 48.2 (C_a), 47.4 (d, *J* = 33 Hz, C_a), 44.4 (d, *J* = 33 Hz, C_b), 26.1 (C_a), 26.0 (C_b).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -102.7 (dtd, *J* = 49, 24, 17 Hz, 0.45F, F_b), -103.6 (dtd, *J* = 47, 22, 17 Hz, 0.55F, F_a).

IR (cm⁻¹): 3032, 1651, 1449, 1418, 1199, 847, 732, 697.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₁₄BrFNO⁷⁹: 286.024, found: 286.0239.

2-azido-N-benzyl-N-(2-fluoroallyl)acetamide (56c).



Formula: C₁₂H₁₃FN₄O

M = 248.26 g·mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.29 (petroleum ether/EtOAc 85:15)

Sodium azide (5 equiv, 87.4 mmol, 5.68 g) was added to a solution of **57c** (1 equiv, 17.5 mmol, 5.00 g) in THF (50 mL) and water (10 mL). The mixture was heated at 70 °C for 2.5 hours, then water was added. The aqueous layer was extracted 3 times with CH₂Cl₂, the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85:15 to 8:2) to afford 3.92 g (90% yield) of azide **56c**. NMR analyses show the presence of rotamers (a and b).

EXPERIMENTAL PART

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.31 – 7.14 (m, 2H), 4.85 (dd, *J* = 16.7, 3.5 Hz, 0.55H), 4.77 (dd, *J* = 15.6, 3.1 Hz, 0.45H), 4.69 (s, 1.1H), 4.55 (s, 0.9H), 4.50 (dt, *J* = 48.1, 3.7 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 14.7 Hz, 0.9H), 4.05 (s, 1.1H), 3.98 (s, 0.9H), 3.98 (d, *J* = 11.0 Hz, 1.1H).

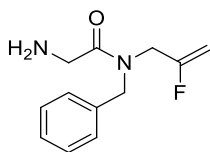
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 168.1 (C_b), 167.9 (C_a), 160.6 (d, *J* = 259 Hz, C_b), 159.7 (d, *J* = 259 Hz, C_a), 136.1 (C_a), 135.2 (C_b), 129.3 (2C_b), 128.9 (2C_a), 128.5 (2C_a), 128.3 (C_b), 128.0 (C_a), 126.5 (2C_b), 94.0 (d, *J* = 18 Hz, C_b), 93.8 (d, *J* = 18 Hz, C_a), 50.6 (C_a), 50.5 (C_b), 50.2 (C_b), 48.5 (C_a), 46.1 (d, *J* = 33 Hz, C_a), 45.7 (d, *J* = 31 Hz, C_b).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -102.9 (dq, *J* = 48, 15 Hz, 0.45F, F_b), -103.7 (dtd, *J* = 48, 22, 17 Hz, 0.55F, F_a).

IR (cm⁻¹): 3032, 2103, 1660, 1448, 1421, 1202, 731, 698.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₁₄FN₄O : 249.1152, found : 249.1145.

2-amino-N-benzyl-N-(2-fluoroallyl)acetamide (60c).



Formula: C₁₂H₁₅FN₂O

M = 222.26 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.35 (CH₂Cl₂/MeOH 85:15)

Triphenylphosphine (3 equiv, 47.4 mmol, 12.43 g) was added to a solution of **56c** (1 equiv, 15.8 mmol, 3.92 g) in THF (200 mL) and water (12 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours, then Et₂O was added. The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH 95:5 to 9:1) to afford 3.03 g (86% yield) of amine **60c**. NMR analyses show the presence of rotamers (a and b).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.26 (m, 3H), 7.26 – 7.10 (m, 2H), 4.79 (dd, *J* = 17.1, 3.5 Hz, 0.51H), 4.73 (dd, *J* = 17.7, 3.1 Hz, 0.49H), 4.65 (s, 1.02H), 4.51 (s, 0.98H), 4.43 (dd, *J* = 47.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 14.2 Hz, 0.98H), 3.80 (d, *J* = 10.5 Hz, 1.02H), 3.57 (s, 1.02H), 3.54 (s, 0.98H), 2.14 (bs, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.4 (C_a), 173.2 (C_b), 161.0 (d, *J* = 259 Hz, C_b), 160.1 (d, *J* = 259 Hz, C_a), 136.5 (C_a), 135.6 (C_b), 129.1 (2C_b), 128.8 (2C_a), 128.2 (2C_a), 128.0 (C_b), 127.7 (C_a), 126.4 (2C_b), 93.4 (d, *J* = 18 Hz, C_b), 93.2 (d, *J* = 17 Hz, C_a), 49.4 (C_b), 48.4 (C_a), 45.5 (d, *J* = 34 Hz, C_a), 45.4 (d, *J* = 30 Hz, C_b), 43.3 (C_b), 43.0 (C_a).

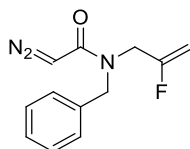
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -103.0 (dq, *J* = 48, 14 Hz, 0.49F, F_b), -103.7 (dtd, *J* = 48, 21, 17 Hz, 0.51F, F_a).

EXPERIMENTAL PART

IR (cm⁻¹): 3377, 3031, 1652, 1203, 932, 910, 863, 846, 728, 698.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₁₆FN₂O: 223.1247, found : 223.1247.

N-benzyl-*N*-(2-fluoroallyl)diazoacetamide (**53c**).



Formula: C₁₂H₁₂FN₃O

M = 233.24 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.35 (petroleum ether/EtOAc 80:20)

A 0.025 M aqueous solution of NaOAc (0.05 equiv, 0.63 mmol, 25 mL) was added to a solution of **60c** (1 equiv, 12.62 mmol, 2.80 g) in CH₂Cl₂ (25 mL). The mixture was cooled to 0 °C, then NaNO₂ (1.2 equiv, 15.14 mmol, 1.05 g), 2 M HCl (1 equiv, 12.62 mmol, 6.3 mL) and 1 M H₂SO₄ (0.01 equiv, 1.26 mmol, 1.3 mL) were successively added. The mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, then at room temperature for 2 hours and quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted three times with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 8:2) to afford 2.51 g (85% yield) of diazo **53c**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40–7.20 (m, 5H), 5.05 (s, 1H), 4.77 (dd, *J* = 16.6, 3.3 Hz, 1H), 4.53 (bs, 2H), 4.47 (dd, *J* = 48.3, 3.3 Hz, 1H), 3.95 (bs, 2H).

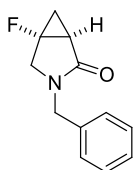
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 166.6, 161.0 (d, *J* = 260 Hz), 136.4, 128.9 (3C), 127.8 (2C), 92.9 (d, *J* = 17 Hz), 47.2, 46.4, 46.0.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -103.1 (bs).

IR (cm⁻¹): 3068, 2103, 1602, 1423, 1198, 726, 698.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₁₃FN₃O: 234.1043, found : 234.1038.

3-benzyl-5-fluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-2-one ((±)-**51c**).



Formula: C₁₂H₁₂FNO

M = 205.23 g.mol⁻¹

Yellow oil

R_f = 0.34 (petroleum ether/EtOAc 70:30)

EXPERIMENTAL PART

A solution of diazo **53c** (1 equiv, 10.74 mmol, 2.505 g) in CH₂Cl₂ (75 mL) was added over 2.5 hours to a solution of Rh₂(OPiv)₄ (0.5 mol%, 0.054 mmol, 35 mg) in CH₂Cl₂ (25 mL) at room temperature. The mixture was concentrated, and the crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 85:15 to 7:3) to afford 2.51 g (85% yield) of lactame (**±**)-**51c**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.26 (m, 3H), 7.25–7.16 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.66 (dd, *J* = 46.4, 10.4 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 31.1, 10.6 Hz, 1H), 2.50 – 2.36 (m, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 16.1, 10.5, 6.4 Hz, 1H), 1.06 (ddd, *J* = 6.3, 6.3, 4.0 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 171.6, 136.1, 128.9 (2C), 128.2 (2C), 127.9, 78.4 (d, *J* = 245 Hz), 50.7 (d, *J* = 25 Hz), 46.0, 25.0 (d, *J* = 7 Hz), 18.0 (d, *J* = 12 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -197.7 (tdd, *J* = 15, 13, 6 Hz).

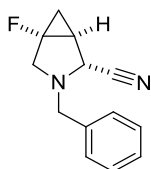
IR (cm⁻¹): 2919, 1684, 1453, 1319, 1177, 699.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₂H₁₃FNO: 206.0981, found : 206.0976.

3-benzyl-5-fluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carbonitrile ((±)-61c).

A 1 M solution of DIBAL in hexane (1.2 equiv, 2.9 mmol, 2.9 mL) was added dropwise to a solution of (**±**)-**51c** (1 equiv, 2.4 mmol, 500 mg) in THF (10 mL) at -35 °C. The mixture was stirred at -35 °C for 2 hours, then TMSCN (4 equiv, 9.8 mmol, 1.2 mL) was added. The mixture was slowly warmed to room temperature, quenched with 10 mL of a Rochelle's salt solution and stirred for 30 min at room temperature. The aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O, the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 99:1 to 98:2) to afford 368 mg (70% yield) of (**±**)-**61c** as a 81:19 *cis/trans* mixture. Diastereoisomers were separated.

Major isomer (*cis*)-(**±**)-**61c**:



Formula: C₁₃H₁₃FN₂

M = 216.25 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.30 (petroleum ether/EtOAc 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.38 – 7.24 (m, 5H), 3.82 (dd, *J* = 46.2, 13.0 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.14 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.45 – 1.31 (m, 2H).

EXPERIMENTAL PART

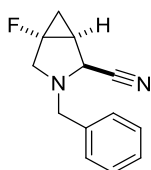
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 136.7, 128.8 (2C), 128.7 (2C), 127.9, 116.2, 81.6 (d, *J* = 242 Hz), 55.0, 53.1, 52.8, 23.3 (d, *J* = 7 Hz), 13.3 (d, *J* = 11 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -204.0 – -204.2 (m).

IR (cm⁻¹): 2814, 1438, 1215, 928, 699.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₃H₁₄FN₂: 217.1141, found : 217.1146.

Minor isomer (***trans*-(±)-61c**):



Formula: C₁₃H₁₃FN₂

M = 216.25 g.mol⁻¹

Colorless oil

R_f = 0.23 (petroleum ether/EtOAc 95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 – 7.24 (m, 5H), 4.06 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.88 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.08 (ddd, *J* = 17.9, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.52 – 1.35 (m, 2H).

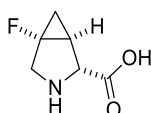
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 136.0, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.0, 118.1 (d, *J* = 3 Hz), 82.3 (d, *J* = 241 Hz), 56.4, 53.7, 53.1 (d, *J* = 22 Hz), 23.2 (d, *J* = 7 Hz), 13.5 (d, *J* = 11 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -200.0 – -200.2 (m).

IR (cm⁻¹): 2836, 1694, 1371, 1170, 741, 697.

HRMS (ESI+): calcd for [M+H]⁺ C₁₃H₁₄FN₂: 217.1141, found : 217.1146.

cis-5-fluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (***cis*-(±)-50c**).



Formula: C₆H₈FNO₂

M = 145.13 g.mol⁻¹

White solid

Compound ***cis*-(±)-61c** (1 equiv, 2.56 mmol, 554 mg) was dissolved in concentrated HCl (15 mL) and the mixture was heated at 50 °C for 24 hours. Water was added, the aqueous layer was washed with water and concentrated. The crude product was dissolved in MeOH (8 mL), 10% Pd/C (0.1 equiv, 0.26 mmol, 273 mg) was added and the flask was purged with H₂. The mixture was stirred under H₂ for 16 hours, then filtered over celite and concentrated. The crude product was purified by column chromatography

EXPERIMENTAL PART

(DOWEX 50WX8, elution with H₂O then 5 M NH₄OH) to afford 282 mg (76% yield) of compound **cis-(±)-50c**.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 13.3, 10.7, 5.2 Hz, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 1H), 1.06 (dt, *J* = 8.1, 6.2 Hz, 1H).

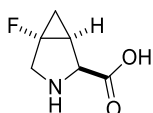
¹³C NMR (75 MHz, D₂O): δ 172.6, 82.0 (d, *J* = 243 Hz), 63.0, 46.3 (d, *J* = 29 Hz), 23.4 (d, *J* = 7 Hz), 14.8 (d, *J* = 12 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, D₂O): δ -202.7 – -202.9 (m).

IR (cm⁻¹): 3251, 2414, 1603, 1366, 1208.

HRMS (ESI-): calcd for [M-H]⁻ C₆H₇FNO₂: 144.0461, found: 144.0461.

trans-5-fluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (**trans-(±)-50c**).



Formula: C₆H₈FNO₂

M = 145.13 g.mol⁻¹

White solid

Compound **trans-(±)-50c** was obtained in 72% yield (44 mg) from compound **trans-(±)-61c** (250 mg) using the same procedure as for compound **cis-(±)-50c**.

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 4.51 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.54 – 2.36 (m, 1H), 1.72 – 1.54 (m, 1H), 1.13 – 0.99 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, D₂O): δ 171.8, 81.9 (d, *J* = 242 Hz), 61.7 (d, *J* = 2 Hz), 47.1 (d, *J* = 29 Hz), 22.7 (d, *J* = 7 Hz), 12.2 (d, *J* = 12 Hz).

¹⁹F NMR (282 MHz, D₂O): δ -198.8 – -199.2 (m).

IR (cm⁻¹): 3052, 1590, 1386, 704.

HRMS (ESI-): calcd for [M-H]⁻ C₆H₇FNO₂: 144.0461, found: 144.0461.

b. Synthesis of dipeptide 63

The enantiomers of **(±)-51c** were separated using preparative SFC (Chiralpak AS-3, 3μm, 100x4.6mm, CO₂/*i*PrOH 90:10, 3.5ml/min, *t_R* = 0.86, 1.12 min). The second enantiomer (*t_R* = 1.12 min) was used to continue the synthesis and obtain **cis-50c**.

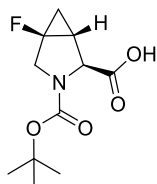
EXPERIMENTAL PART

51c: $[\alpha]_D^{20}$ -9.7 (c 0.39, CHCl₃)

cis-61c: $[\alpha]_D^{20}$ -126.8 (c 0.53, CHCl₃)

cis-50c: $[\alpha]_D^{20}$ -83.3 (c 0.12, H₂O)

cis-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-5-fluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylic acid (**cis-62**).



Formula: C₁₁H₁₆FNO₄

M = 245.25 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.23 (petroleum ether/EtOAc 50:50)

$[\alpha]_D^{20}$ -91.7 (c 0.29, MeOH)

Boc₂O (1.2 equiv, 0.25 mmol, 0.06 mL) and triethylamine (1.5 equiv, 0.31 mmol, 0.04 mL) were successively added to a solution of **cis-50c** (1 equiv, 0.21 mmol, 30 mg) in MeOH (0.6 mL). The mixture was refluxed for 4 hours, then concentrated. The residue was acidified with 2 M aqueous HCl and extracted 3 times with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated to afford 48 mg (94% yield) of compound **cis-62**. NMR analyses show the presence of rotamers (a and b).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.09 (dd, *J* = 29.4, 4.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 16.1, 10.2 Hz, 1H), 3.80 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.17 – 1.94 (m, 1H), 1.65 – 1.44 (m, 1H), 1.40 (s, 4.7H), 1.34 (s, 4.3H), 0.89 – 0.75 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 176.7 (C_b), 175.2 (C_a), 155.3 (C_a), 154.0 (C_b), 81.8 (C_a), 81.6 (d, *J* = 242 Hz, C_a), 81.3 (d, *J* = 241 Hz, C_b), 81.2 (C_b), 61.0 (C_a), 60.7 (C_b), 49.3 (d, *J* = 27 Hz, C_a), 49.0 (d, *J* = 28 Hz, C_b), 28.4 (3C_a), 28.3 (3C_b), 23.9 (d, *J* = 7 Hz, C_b), 22.9 (d, *J* = 7 Hz, C_a), 15.7 (d, *J* = 12 Hz, C_a), 15.4 (d, *J* = 12 Hz, C_b).

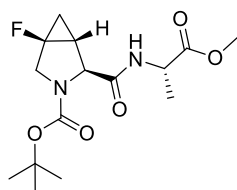
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -201.1 – -201.4 (m, 0.53F, F_a), -201.80 – -202.02 (m, 0.47F, F_b).

IR (cm⁻¹): 2977, 1739, 1635, 1428, 1407, 1367, 1182, 1167, 1136.

HRMS (ESI-): calcd for [M-H]⁻ C₁₁H₁₅FNO₄: 244.0985, found: 244.0977.

EXPERIMENTAL PART

tert-butyl 1-fluoro-4-(((S)-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate (63).



Formula: C₁₅H₂₃FN₂O₅

M = 330.35 g.mol⁻¹

White solid

R_f = 0.53 (petroleum ether/EtOAc 50:50)

[α]_D²⁰ -100.0 (c 0.22, CHCl₃)

HBTU (1.2 equiv, 0.23 mmol, 89 mg) was added to a solution of *cis*-**62** (1 equiv, 0.20 mmol, 48 mg) in CH₂Cl₂ (1 mL). DIPEA (3.5 equiv, 0.69 mmol, 0.12 mL) and H-Ala-OMe (1.2 equiv, 0.23 mmol, 33 mg) were added and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ and successively washed with 1 M HCl, saturated NaHCO₃ and water. The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, petroleum ether/EtOAc 60:40) to afford 42 mg (65% yield) of dipeptide **63**. NMR analyses show the presence of rotamers (a and b).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.08 – 7.87 (m, 0.55H), 6.64 – 6.44 (m, 0.45H), 4.68 – 4.46 (m, 1H), 4.23 – 3.92 (m, 2H), 3.84 – 3.65 (m, 4H), 2.26 – 2.05 (m, 1H), 1.67 – 1.47 (m, 1H), 1.47 – 1.35 (m, 12H), 0.78 – 0.67 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2 (C_a), 173.1 (C_b), 170.0 (C_a + C_b), 155.0 (C_a), 153.9 (C_b), 81.7 (d, J = 239 Hz, C_a), 81.6 (C_b), 81.5 (C_a), 81.2 (d, J = 236 Hz, C_b), 62.9 (C_a), 61.7 (C_b), 52.6 (C_a + C_b), 49.4 (d, J = 26 Hz, C_a), 49.1 (d, J = 28 Hz, C_b), 48.2 (C_a + C_b), 28.3 (3C_a + 3C_b), 24.0 (m, C_a), 22.5 (d, J = 7 Hz, C_b), 18.7 (C_b), 18.3 (C_a), 15.4 (d, J = 11 Hz, C_a), 14.8 (d, J = 11 Hz, C_b).

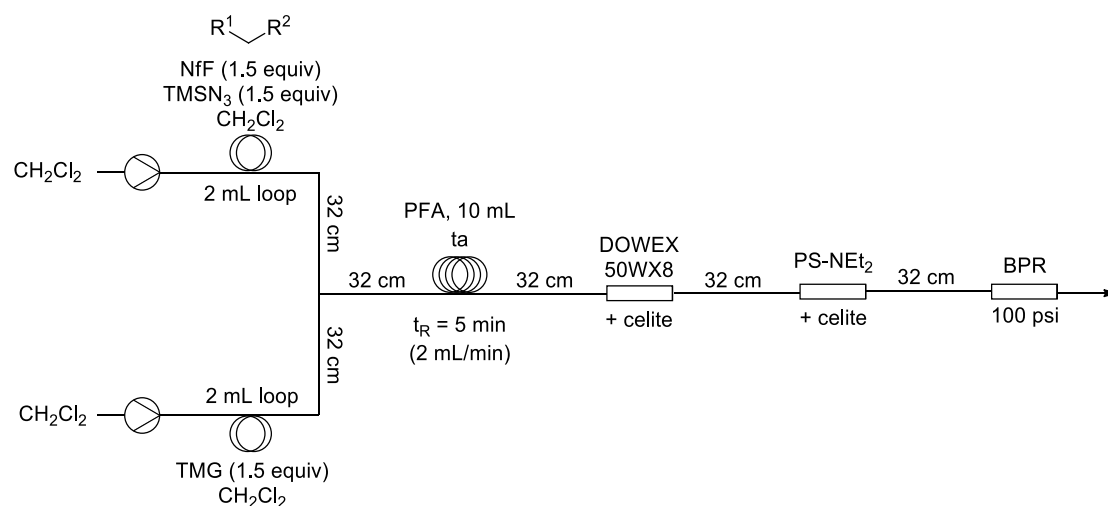
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -200.9 – -201.2 (m, 0.55F, F_a), -201.5 – -201.8 (m, 0.45F, F_b).

IR (cm⁻¹): 3311, 2979, 1746, 1669, 1393, 1368, 1169, 1124.

HRMS (ESI⁺): calcd for [M+H]⁺ C₁₅H₂₄FN₂O₅: 331.1669, found: 331.1671.

EXPERIMENTAL PART

3) Synthesis of diazo compounds in continuous flow



The active methylene compound (1 equiv, 0.5 mmol), NfF (1.5 equiv, 0.5 mmol, 75 μ l) and TMSN₃ (1.5 equiv, 0.5 mmol, 73 μ l) were dissolved in 1.7 mL of CH₂Cl₂ (solution A). TMG (1.5 equiv, 0.5 mmol, 94 μ l) was dissolved in 1.8 mL of CH₂Cl₂ (solution B). Both solutions were injected through 2 mL loops at a flow rate of 1 mL/min (solvent: CH₂Cl₂). A tubing of 32 cm was set between loop A and the mixer, a tubing of 32 cm was set between loop B and the mixer and a tubing of 32 cm was set between the mixer and the PFA reactor (10 mL, drop tubing 32 cm). The reactor was followed by a first column filled with 1.5 mL of DOWEX 50WX8, 200 mesh (H⁺ form, 450 mg) + celite (450 mg) and a second column filled with 1 mL of PS-NEt₂ (235 mg, 1.5 equiv) + celite (300 mg), and a backpressure regulator of 100 psi. The residence time in the PFA reactor was 5 minutes at room temperature (collection volume: 10 mL).

Résumé

Le motif cyclopropanique est présent dans de nombreux composés bioactifs d'origine naturelle ou non-naturelle auxquels il confère une certaine rigidité structurale, qui permet d'augmenter leur biodisponibilité et leur stabilité métabolique. Par ailleurs, l'atome de fluor possède des propriétés particulières dues entre autres à sa forte électronégativité et sa petite taille. Cela permet de modifier les propriétés physico-chimiques des molécules qui le contiennent, telles que l'acidité, la lipophilie ou encore la solubilité. Par conséquent, les cyclopropanes fluorés représentent des motifs intéressants dans la mesure où ils combinent les propriétés des cyclopropanes et celles de l'atome de fluor.

Dans ce contexte, nous nous sommes tout d'abord intéressés à la synthèse énantiosélective de cyclopropanes fluorés polyfonctionnalisés à partir d'oléfines fluorées et de composés diazos, par catalyse au rhodium. Pour cela, deux types de composés diazos ont été utilisés : les diacepteurs et les donneur-accepteurs. Cette méthodologie a été étendue à la synthèse de cyclopropanes chlorés et bromés.

Afin de mettre en valeur les composés ainsi obtenus, nous avons ensuite étudié la synthèse de molécules d'intérêt biologique, et plus précisément de mimes d'acides aminés contenant un cyclopropane fluoré. En effet, leur introduction dans des peptides pourrait permettre d'en modifier la conformation et l'interaction avec les récepteurs biologiques. Dans ce cadre, la synthèse d'un mime de proline contenant un cyclopropane fluoré a été développée. Par ailleurs, un mime de leucine contenant un cyclopropane fluoré a été introduit dans la séquence minimum active de la neurotensine et permet d'obtenir une bonne sélectivité pour le récepteur NTS2, ce qui ouvre des perspectives pour le développement de nouveaux analgésiques possédant moins d'effets secondaires.

Pour terminer, nous avons examiné la synthèse de composés diazos en flux continu. A l'heure actuelle, ceux-ci sont peu utilisés dans l'industrie car ils présentent une certaine toxicité, une potentielle explosivité et une instabilité qui limite leur stockage. La chimie en flux continu constitue donc une alternative pour les utiliser, puisque leur synthèse, leur purification et leur mise en réaction se fait en continu sur de petites quantités à la fois et ne nécessite pas d'intervention de la part d'un opérateur. Ainsi, les risques présentés par la montée en échelle de la réaction de cyclopropanation précédemment développée sont fortement diminués.

Abstract

The cyclopropane ring is present in many natural or non-natural bioactive compounds, whose biodisponibility and metabolic stability is increased by its structural rigidity. Besides, the fluorine atom displays singular properties due to its high electronegativity and its small size. This enables to modify the physico-chemical properties of molecules such as acidity, lipophilicity or solubility. As a consequence, fluorinated cyclopropanes represent interesting scaffolds since they combine the properties of cyclopropanes and fluorine atom.

In this context, we were interested in the enantioselective synthesis of polyfunctionalized fluorinated cyclopropanes from fluorinated olefins and diazo compounds under rhodium catalysis. For this purpose, two types of diazo compounds were investigated: diaceptor and donor-acceptor. This methodology was further extended to the synthesis of chlorinated and brominated cyclopropanes.

To highlight the versatility of these compounds, we then turned our attention to the synthesis of biorelevant targets, and more precisely aminoacids containing a fluorocyclopropane moiety. Indeed, their introduction into peptides could allow to modify their conformation and interactions with biological receptors. In that aim, the synthesis of an analogue of proline containing a fluorocyclopropane was developed. An analogue of leucine containing a fluorocyclopropane was also introduced in the minimum active sequence of neurotensin and shows a good selectivity for the NTS2 receptor. This opens up prospects for the development of new analgesics with less side effects.

Finally, we examined the flow synthesis of diazo compounds. Nowadays, diazo compounds are scarcely used in the industry because they exhibit some toxicity, potential explosibility and instability, which restrict their storage. Flow chemistry may constitute an alternative to use them since their synthesis, purification and reaction is continuously made on small quantities at a time and do not require any manipulation from an operator. Hence, the hazards arising from the scale up of the cyclopropanation reaction are highly reduced.