



HAL
open science

Catalyse par les paires de Lewis frustrées et les acides de Lewis de type fluorosulfoxoniums : activation de cycles contraints et autres processus

Augustin Manel

► To cite this version:

Augustin Manel. Catalyse par les paires de Lewis frustrées et les acides de Lewis de type fluorosulfoxoniums : activation de cycles contraints et autres processus. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2022. Français. NNT : 2022STRAF008 . tel-04151187

HAL Id: tel-04151187

<https://theses.hal.science/tel-04151187v1>

Submitted on 4 Jul 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.

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7042 – Laboratoire d’Innovation Moléculaire & Applications

THÈSE présentée par :

Augustin MANEL

soutenue le : **23 mai 2022**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l’université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie moléculaire et supramoléculaire

**Catalyse par les paires de Lewis
frustrées et les acides de Lewis de type
fluorosulfoxoniums : activation de
cycles contraints et autres processus.**

THÈSE dirigée par :

**Dr Armen PANOSSIAN
Dr Frédéric LEROUX**

Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg
Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

**Dr Gaëlle CHOURAQUI
Dr Gilles LEMIERE**

Chargée de recherche CNRS, Aix-Marseille Université
Chargé de recherche CNRS, Sorbonne Université

MEMBRES DU JURY :

**Pr Xavier BUGAUT
Pr Jean François POISSON**

Professeur, Université de Strasbourg
Professeur, Université Grenoble Alpes

“Do not go gentle into that good night,
Old age should burn and rave at close of day,
Rage, rage against the dying of the light”
Dylan Thomas

Sommaire

Remerciements.....	8
Abréviations.....	14
General considerations for the experimental part	18
Chapitre I	22
Chapitre II	66
Chapitre III	150
Chapitre IV.....	186
Conclusion générale	246
Bibliographie.....	252

Remerciements

Ces travaux de thèse ont été réalisés au sein du Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications (LIMA, UMR 7042) à l'Université de Strasbourg entre novembre 2018 et janvier 2022. Je tiens à remercier l'Agence Nationale de la Recherche ainsi que l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université de Strasbourg (ED 222) pour les financements dont j'ai bénéficié pendant ces trente-neuf mois, dont une extension de trois mois accordée afin de pallier à l'impact qu'a eu la crise sanitaire liée à la COVID-19.

En premier lieu, je souhaite remercier les membres du jury qui ont accepté de juger ces travaux de thèse, les **Drs Gaëlle Chouraqui** et **Gilles Lemièr**e en leur qualité de rapporteurs ainsi que les **Prs Xavier Bugaut** et **Jean-François Poisson** en leur qualité d'examineurs.

Je souhaiterais ensuite remercier mes deux directeurs de thèse, les Dr Frédéric R. Leroux et Dr Armen Panossian.

Au **Dr Frédéric Leroux**, mon premier directeur de thèse, j'exprime ma gratitude. Merci de m'avoir fait confiance dès mon stage de Master 2 et de m'avoir laissé, dès le début, une grande autonomie dans mes projets de recherches. Cette autonomie et cette responsabilisation auront été deux facteurs déterminants qui m'auront convaincu de poursuivre en thèse au sein du laboratoire. Les trois années qui ont suivi m'auront permis de pleinement m'épanouir au sein de ce formidable groupe. Régie par l'entraide, le dynamisme et l'implication, je te remercie d'avoir formé cette équipe qui est un formidable terreau de développement.

Au **Dr Armen Panossian**, mon second directeur de thèse, ma plus vive reconnaissance. Travailler à tes côtés pendant ces (presque) quatre années aura été un privilège. Ton attention et ta générosité, dispensées sans discriminations entre les étudiants, les appels à projets et les problèmes quotidiens au sein du laboratoire t'honorent, tout cela avec une bonne humeur à toute épreuve ! Je te remercie de m'avoir fait confiance pour cette thèse et je saisis à présent les efforts investis pour faire émerger un projet. J'espère avoir été à la hauteur de tes attentes professionnelles. Avec Frédéric, vous m'avez laissé une forte autonomie sur la gestion du projet. Je tiens à vous exprimer ma gratitude de ce choix. Dans un contexte de compétitivité internationale parfois asymétrique, valoriser l'apport de l'étudiant en le responsabilisant, parfois au détriment de la rentabilité est un geste fort. J'espère que tes prochains projets seront récompensés à la hauteur de ton excellence.

Je souhaite chaleureusement remercier le **Dr Morgan Donnard** pour avoir partagé si généreusement son temps et ses connaissances tout au long de cette thèse. Ton expertise, associée à une vision claire des tenants et aboutissants, ont été une richesse incontestable durant ces trois années. Je te remercie également pour les nombreuses anecdotes et discussions annexes, toujours enrichissantes et pleines d'humour.

Je tiens également à remercier le **Dr Gilles Hanquet** pour ses nombreux conseils avisés dispensés pendant les réunions d'équipes, mais également pour l'attention dont il a fait preuve à mon égard.

Je remercie le **Dr Sabine Choppin**, pour m'avoir si justement aiguillé lors de mon stage de master, qui fut le point de départ de cette aventure. Merci également pour sa confiance en m'ayant permis d'effectuer des missions de monitorat au sein de l'ECPM pendant deux années. Avoir eu la possibilité de m'investir dans ces missions d'enseignement fut une expérience enrichissante et qui me tenait à cœur. Je remercie également le **Dr. Damien Hazelard** pour son aide pendant ces missions.

Aux étudiants et post-doc que j'ai pu côtoyer pendant cette thèse : c'est également à vos côtés que j'ai pu apprendre, me perfectionner mais également partager des moments de franche camaraderie.

A **Jordan Berreur**, je suis infiniment reconnaissant d'avoir eu l'opportunité d'apprendre et d'évoluer à tes côtés. Ta patience (sans faille) et ta pédagogie auront été des trésors décisifs pour le reste de ces travaux. Bien que nous ayons subi de nombreux rebondissements sur ce projet et que nous n'ayons pas pu (/eu le temps !) de le finaliser, j'ai pu témoigner de ta passion et de ton excellence. Je suis sûr qu'une brillante carrière t'attend. *Audaces fortuna juvat* ! Merci également pour ta bonne humeur constante et nos échanges toujours enrichissants !

A **Thomas Guérin**, te retrouver au sein du laboratoire, et qui plus est comme partenaire de travée, aura été l'un des grands bonheurs de ma thèse ! Ton engagement et ton dynamisme, constants jours après jours et surtout dans la difficulté, auront été une grande source d'inspiration. Je garde des souvenirs hilares des moments de « décompression » pendant les pauses repas durant lesquelles le laboratoire était alors ponctué par les plus beaux « Ish-Ish » et « descentes du coude » (et ma foi, il est vrai, de quelques tremblements de terre..). Je te souhaite toute la réussite que tu mérites !

A **Laura Santos**, ça y est, nous en sommes (presque) tous sortis ! Ces trois années dos-à-dos seront passées à toute allure mais c'est avec un réel bonheur que nous avons pu évoluer côte à côte, tant du côté de notre construction professionnelle que sur la « déconstruction » de l'individu. Blague à part, j'ai beaucoup d'estime pour ton engagement qui se manifeste à différents niveaux, mais toujours au profit de ton prochain. Cette thèse aura été jalonnée par de nombreux rires, quelques désaccords musicaux mineurs mais surtout par un soutien sans faille dans les moments difficiles. Avec ta volonté de fer et ta force de travail, je suis sûr que tu réaliseras toutes tes ambitions. Et sinon, « pour combien tu refais une thèse ? ». (*Final disclosure* : et non, je ne regarde pas de télé-réalité en secret, mais je HURLE quand même).

A **Pierre Hansjacob**, ces trois années à tes côtés auront été dans la continuité de nos années à l'école : agrémentées de nombreux rires et de punchlines. Merci pour ton franc parler et pour tes convictions qui ont assurément servi à d'autres au cours de ces années. Cela ne t'empêche pas d'être à l'écoute même si ON FAISAIT COMME CELA A DRESNE ! Je te souhaite beaucoup de succès au pays des gaufres !

A **Jérémy Saiter**, merci pour ton énergie et enthousiasme qui n'ont d'égale que l'intensité sonore d'une fin d'après-midi au R4. Merci pour ta capacité à immédiatement « mettre à l'aise » les nouveaux arrivants. Je garderai longtemps en mémoire tes aventures rocambolesques pendant ces soirées strasbourgeoises. Merci pour ton humour satirique, qui fait finalement bien le pendant avec ta profonde gentillesse.

A **Amélia Messara**, la « terreur du laboratoire ». Evidemment, il n'en est rien ! Ta spontanéité à défendre les intérêts du groupe est remarquable. Tes capacités à gérer efficacement ton projet et ta maîtrise scientifique sont impressionnantes et pavent la voie à tes futurs succès. Je te remercie de ta gentillesse et de ta droiture, et te souhaite le meilleur pour cette fin de thèse !

A **Clotilde Plaçais**, le rempart de sérénité au sein du bureau. Ton calme légendaire équilibre l'atmosphère et cela force le respect. Bonne chance pour la fin de ta thèse !

A **Stéphane Golling** ([gəʊlɪŋ]), ma foi quel plaisir d'avoir pu t'accueillir après cette réunification ! Tu as parfaitement su trouver ta place dans l'ambiance survoltée (mais responsable et productive) qui règne au sein du L2. Bien que l'humour soit le sport national, cela ne t'empêche pas de te démarquer par ta gentillesse et ton empathie. Comme dit l'adage « Force et honneur » pour la suite.

A **Florian Audet**, mon "meilleur Némésis". Nos débats enflammés pendant les synthèses du midi auront tout autant augmenté ma culture chimique que ma tension. Blague à part, nos échanges auront toujours été d'une grande qualité et je salue ta passion et ton engagement. J'attends avec impatience ta prochaine « analyse critique » de la littérature.

A **Anaïs Loison**, la force tranquille de ce laboratoire. Derrière ta discrétion se trouve une chimiste de talent. Je suis certain que tes efforts paieront bientôt et que tu pourras alors pleinement t'accomplir.

A **Lilian Wisson**, c'est avec un réel plaisir que j'ai pu te rencontrer durant ces derniers mois de thèse. Je te souhaite toute la réussite et la joie possible au sein du L2 (et prends bien soin de « notre » paillasse, assurément, elle deviendra source de miracles !).

A **Charlou Rognan**, la "relève" ? Je te souhaite en tout cas toute la réussite que laisse déjà présager ton implication et ton sérieux. Cependant, attention à l'équilibre !

Merci aussi aux anciens du laboratoire, qui m'ont accueilli pendant le stage de Master et qui m'ont dispensé de nombreux conseils : A **David Augros**, merci pour tes conseils sur les lithiens et pour les parties de pétanque après une journée de laboratoire. A **Julien Bortoluzzi**, également pour tes conseils et ton humour détonnant, mais aussi pour ton manuscrit de thèse qui aura été d'une grande aide tout au long de ma thèse. A **Maria Fernanda Cespedez Davila**, merci pour notre « collocation de paillasse » (sans trop de casse !) en début de master. Ton dynamisme et ton rire communicatif savaient rythmer la vie du laboratoire. Et surtout, merci d'avoir à jamais marqué la réaction de « SWERN » de ton empreinte ! A **Chloé Bâtisse**, pour ta gentillesse et ton accueil. A **Anthony Fernandez**, pour tes précieux conseils pratiques. A **Guillaume Masson** pour ton calme et ta philosophie. A **Nicolas Moget**, bonne chance pour ta thèse et continue avec tes playlists.

A **Benoit Glaser**, je te remercie pour ton travail durant ton stage de M1. Sache que tes efforts auront été dûment appréciés et auront contribué à l'avancée de cette thématique. Ce fût un réel plaisir d'avoir pu collaborer avec toi et je te souhaite de réussir dans tes futurs projets.

Merci également à **Alberto Gomez-Herrera**, **Alberto Diez Varga**, **Jean Ferraro**, **Ivana Kovačević**, **Nadiia Pikun**, **Ryutaro Morioka**, et **David Matchavariani**.

Sans oublier nos collègues et amis au sein de l'équipe SYNCAT.

A **Lucas Guillemard**, ce bon vieux Niels ! Je garde précieusement en souvenir ces moments de folies du L3. Cette atmosphère, une fois passé 18 h, s'accompagnait cependant d'un regain de productivité. Cela a été la meilleure illustration qu'en dépit des difficultés des projets de chacun, l'on pouvait associer bonne humeur et détente tout en ne dérogeant pas à l'efficacité et à l'exigence du travail de doctorant. Cet équilibre aura été inspirant pour le reste de ma thèse. Les moments en dehors du laboratoire auront été le théâtre de nombreuses situations mémorables, allant de soirées hautes en couleur jusqu'à des matchs de tennis où la devise de Pierre de Coubertin était bien mise à mal.

A **Gaspard Hédouin**, l'artiste de ce laboratoire. Je t'associe bien évidemment à ton compère du L3 comme l'un des moteurs de cette dynamique ! Ta minutie et ta force de travail auront été des sources d'inspiration majeure lors de cette thèse. Evidemment, je te remercie pour tous les moments en dehors du laboratoire qu'ils soient festifs ou plus apaisés. J'espère qu'à ta période aux USA succédera une opportunité professionnelle à la hauteur de ton ambition. Tu le mérites amplement.

A **Paul Massé**, mon compère ! Après ces années d'école, te retrouver au laboratoire aura été un réel plaisir. Confrontés aux difficultés, cela n'aura pas empêché ton rire (communicatif) et ton chant de marquer le laboratoire. Je suis très heureux de savoir que tu t'épanouis dans ta nouvelle vie chez nos voisins irlandais. Comme qui dirait : à bientôt !

A **Nicolas Jacob**, ce bon vieux Nicolas ! Cela aura été un réel plaisir d'avoir été ton contemporain pendant cette thèse et d'avoir pu témoigner de tes accomplissements durant ces trois années. D'abord associé au trio du L3, l'évolution de ton professionnalisme et de ton expertise auront été une source

d'inspiration pendant toute cette période. Je te souhaite évidemment de t'accomplir chez nos voisins Belges et te souhaite le meilleur !

Merci également aux autres membres de SynCat passés et présents que j'ai pu côtoyer : **Matúš Hlaváč**, **Alaleh Malekafzali**, **Aabid Mohd**, **Rajesh Nomula**, **Johanna Frey**, **Racha Abed Ali Abdine**, **Matteo Lanzi**, **Maxime de Abreu**, **Yassir Zaid**, **Dehang Yin**, **Pascal Hauk**, **Lucas Marchal**, **Daniel Carter Martos**. Un remerciement tout particulier au **Dr. Joanna Wencel-Delord** et **Pr. Françoise Colobert** pour l'intérêt qu'elles auront porté à mes recherches.

Au **Dr Nicolas Kern**, merci pour les nombreux conseils que tu m'as prodigués et le temps que tu m'auras consacré. Ta passion et ton efficacité sont inspirants.

Au **Dr Christophe Michon**, un grand merci pour m'avoir partagé de nombreuses astuces et équipements pour domestiquer la boîte à gants. Ses conseils auront été d'un grand secours.

Un mot de remerciement pour les membres du support technique et logistique. A **Didier Boettger** pour ta gentillesse et ton aide au quotidien. A **Alexandre Desthèves**, merci pour ton aide en salle de TP mais également pour tes suggestions avisées sur des solutions techniques.

Je tiens également à remercier les différents responsables de la plateforme analytique, notamment le **Dr Emeric Wasielewski** et **Mathieu Chessé** pour leur aide et contributions au quotidien.

A tous les membres de **CS**, c'est toujours avec beaucoup de joie que je vous retrouve lors de ces week-ends par-delà les frontières. Je vous remercie pour les liens forts que nous conservons, des années après ces belles années à l'école. A **Quentin T.** et **Gabriel B.**, pour tous les messages et iconographies pendant cette thèse, ils auront formé une source inépuisable de rire et de soutien.

Pierre B., **Marie F.**, **Vincent G.** et **Pierrick M.**, mes amis d'enfance. Bien que nos chemins professionnels aient pu nous séparer spatialement, c'est avec un bonheur toujours intact que je vous retrouve et que je constate nos relations toujours intactes. Votre amitié m'est précieuse.

A **Cyrielle G.** pour tous ces week-ends, vacances et moments d'évasion. Parce que ces moments-là sont précieux et qu'ils méritent aussi que l'on s'y consacre. Merci pour tout.

A ma famille, à qui je dois tant. A **mon père** et à **ma mère**, de m'avoir toujours permis de suivre ma voie, sans condition aucune. A **Gilbert**, pour la place privilégiée qu'il occupe et à **Guillaume**, pour sa fraternité. Je vous aime.

Abréviations

°C	Degré Celsius	HRMS	Spectrométrie de Masse à Haute résolution
*	Indique un élément de chiralité	Hz	Hertz
Å	Ångström	<i>i</i> -Pr	<i>Iso</i> -propyle
A.B.	Acide de Brønsted	<i>i.e.</i>	<i>Id est</i>
A.L.	Acide de Lewis	L	Litre(s)
A.N.	<i>Acceptor number</i>	LUMO	Orbitale moléculaire vide de plus faible énergie
Alk	Alkyle	<i>m</i>	<i>meta</i>
APTS	Acide paratoluènesulfonique	M	Concentration molaire
Ar	Aryle	Me	Méthyle
Atm.	atmosphérique	Mes	Mésityle
B.L.	Base de Lewis	Moc	Méthoxycarbonyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle	mol	Mole
cal	Calorie	MS	<i>Molecular sieves</i> ; Tamis moléculaire
cat	catecholato	M.W.	<i>Microwaves</i> ; Micro-onde
Cat.	Catalytique	n.d.	Non détecté
CyH	Cyclohexane	NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
D	Donneur	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
D-A	Donneur-Accepteur	Nu	Nucléophile
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane	<i>o</i>	<i>ortho</i>
DCE	1,2-Dichloroéthane	<i>p</i>	<i>para</i>
DCM	Dichlorométhane	<i>p. ex.</i>	Par exemple
DFT	<i>Density Functional Theory</i>	Ph	Phényle
DMS	Diméthylsulfure	pin	Pinacolato
DMSO	Diméthylsulfoxyde	PTFE	Polytétrafluoroéthylène
<i>E - Z</i>	<i>Entgegen - Zusammen</i>	ppm	Partie par million
E ⁺	Electrophile	<i>r.d.</i>	Ratio diastéréomérique
E.A.	Acétate d'éthyle	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
<i>e.d.</i>	Excès diastéréomérique	RX	Rayons X
<i>e.e.</i>	Excès énantiomérique	S _N	Substitution nucléophile
Et	Ethyle	t.a.	Température ambiante
<i>et al.</i>	<i>Et alii</i>	TBAI	Iodure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
EPCs	<i>Electrophilic Phosphonium Cations</i>	<i>tert</i> -Bu	<i>tertio</i> -Butyle
Eq.	Equivalent	Tf	Triflyle
FIA	<i>Fluoride Ion Affinity</i>	THF	Tétrahydrofurane
FLP	Paire de Lewis frustrée	TLC	= CCM = chromatographie sur couche mince
g	Gramme(s)	TMS	triméthylsilyle
G.B.	<i>Glovebox</i> ; boîte à gants	Tol	Tolyle
GEI, ω	<i>Global Electrophilicity Index</i>	± I	Effet inductif donneur ou attracteur
GEA	Groupement Electro-Attracteur	± M	Effet mésomère donneur ou attracteur
GED	Groupement Electro-Donneur		
h	Heure(s)		
HFIP	Hexafluoropropan-2-ol		
HOMO	Orbitale Moléculaire Occupée de plus Haute énergie		
HSAB	<i>Hard-Soft Acid Base</i>		

General considerations for the experimental part

All reactions were performed in flame-dried glassware (sealed tubes or Schlenk tubes) using standard Schlenk-line or glovebox techniques, unless stated otherwise. Liquids and solutions were transferred with syringes. Air- and moisture-sensitive materials were stored and handled under an atmosphere of argon with appropriate glassware. Technical-grade solvents for extraction and chromatography (cyclohexane, dichloromethane, *n*-pentane, diethyl ether and ethyl acetate) were used without purification. Anhydrous dichloromethane (DCM) and deuterated dichloromethane (CD₂Cl₂) were obtained by distillation from calcium hydride and degassed prior to use. Anhydrous THF was obtained by distillation over sodium/benzophenone and degassed prior to use.^[1] *n*-Butyllithium in hexanes (Aldrich), *sec*-Butyllithium in cyclohexane (Aldrich) and *tert*-butyllithium in pentane (Aldrich) were titrated using Wittig double titration method.^[2,3] All reagents were purchased from standard suppliers (ABCR, Alfa Aesar, Apollo scientific, Fluorochem, Sigma-Aldrich, TCI and VWR).

Chromatography

Analytical thin-layer chromatography (TLC) analyses were performed using aluminium plates coated with Merck 60 F254 silica gel. Flash column chromatography purifications were performed using (40–63 μm) silica gel from VWR. Spots on the TLC were visualized using by UV irradiation and/or with the use of common stains (solution of potassium permanganate, solution of phosphomolybdic acid etc.).

Analytical data

¹H, ¹¹B, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra were recorded in CDCl₃ unless stated otherwise on Bruker Ascend 400 (¹H 400 MHz, ¹¹B 128 MHz, ¹³C 100 MHz, ¹⁹F NMR 377 MHz,) and Bruker Avance III HD 500 (¹H 500 MHz, ¹³C 126 MHz, ¹¹B 160 MHz, ¹⁹F NMR 470 MHz) instruments. ¹H, ¹³C, ¹¹B and ¹⁹F NMR chemical shifts are reported in parts per million (ppm), either downfield from tetramethylsilane and referenced to the residual solvent resonance as the internal standard (e.g. chloroform residual signals δ [¹H] = 7.26 and accordingly δ [¹³C] = 77.16 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (br s = broad singlet, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, coupling constant (Hz)) and integration. The spectra were processed with the program MestreNova (Mestrelab).

High resolution mass spectrometry (HRMS) analyses were performed with a Bruker MicroTOF mass analyser under ESI in positive ionization mode detection (measurement accuracy ≤ 15 ppm) by the analytical facility at the University of Strasbourg.

Infrared (IR) spectra were recorded on a PerkinElmer UATR Two FT-IR C92778 spectrophotometer and are reported as wavenumbers [cm⁻¹].

X-ray crystallography

The crystals were placed in oil, and a single crystal was selected, mounted on a glass fibre and placed in a low-temperature N₂ stream.

X-ray diffraction data collection was carried out on a Bruker PHOTON III DUO CPAD diffractometer equipped with an Oxford Cryosystem liquid N₂ device, using Mo-Kα radiation (λ = 0.71073 Å). The crystal-detector distance was 37 mm. The cell parameters were determined (APEX3 software)^[4] from reflections taken from 1 set of 180 frames at 1s exposure. The structure was solved using the program SHELXT-2014.^[5] The refinement and all further calculations were carried out using SHELXL-2014.^[6] The H-atoms were included in calculated positions and treated as riding atoms using SHELXL default parameters. The non-H atoms were refined anisotropically, using weighted full-matrix least-squares on F₂. A semi-empirical absorption correction was applied using SADABS in APEX3^[4]; transmission factors: T_{min}/T_{max} = 0.7199/0.7456.

Chapitre I

Introduction générale sur l'organocatalyse par
des acides de Lewis et des Paires de Lewis
Frustrées

SOMMAIRE

I.	Acidité et Basicité selon Lewis	26
1.	Généralités.....	26
A.	Définitions, différences entre acidité – électrophilie et basicité – nucléophilie	26
a.	Rappels historiques.....	26
b.	Différences acidité-électrophilie et basicité-nucléophilie.....	26
B.	Quantification de la force d'un acide, classification.....	27
a.	Différencier un acide de Brønsted d'un acide de Lewis.....	27
b.	Quantification de la force d'un acide de Lewis : méthodes expérimentales	28
c.	Simulation.....	32
2.	Acidité de Lewis	33
A.	Groupe 13, les dérivés de l'aluminium et du bore comme acides de Lewis	33
B.	Groupe 14, les dérivés du carbone et du silicium comme acides de Lewis	34
a.	Acides de Lewis dérivés du carbone : les ions carbéniums.....	34
b.	Acides de Lewis dérivés du silicium	36
C.	Groupe 15, les dérivés de l'azote et du phosphore comme acides de Lewis.....	38
a.	Acides de Lewis dérivés de l'azote.....	38
b.	Acides de Lewis dérivés du phosphore	39
D.	Groupe 16, les dérivés de soufre comme acide de Lewis	44
II.	Paires de Lewis frustrées (FLP)	48
1.	Définitions.....	48
A.	Genèse.....	48
B.	Mode d'activation.....	50
2.	Champ d'application et réactivité.....	52
A.	FLP chirales et stéréo-enrichies : structures et applications.....	52
a.	FLP intermoléculaires chirales	52
b.	FLP intramoléculaires chirales utilisées en catalyses énantiosélectives	62
III.	Objectifs et description du projet.....	65

I. Acidité et Basicité selon Lewis

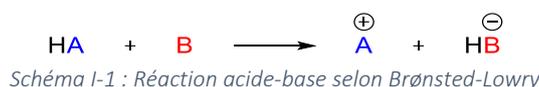
1. Généralités

A. Définitions, différences entre acidité – électrophilie et basicité – nucléophilie

a. Rappels historiques

Les termes « acides » et « bases » ont historiquement été définis par différents concepts. Proposés en premier lieu en 1884 par Svante August Arrhenius dans son manuscrit de thèse, ce dernier établit une définition de ces espèces reposant sur leur dissociation électrolytique en solution aqueuse : les acides sont des composés possédant des atomes d'hydrogène, susceptibles de relarguer des protons (H^+) dans l'eau, alors que la base relargue des ions hydroxydes (OH^-).^[7] Il recevra le prix Nobel de chimie en 1903 pour ses travaux.

En 1923 et de manière indépendante, Johannes Brønsted^[8] au Danemark et Thomas Lowry^[9] en Angleterre proposent un nouveau postulat : un acide est une espèce capable de céder un (ou plusieurs) protons. À l'inverse, une base est une espèce capable de capter un (ou plusieurs) protons.



Cependant il faut rappeler qu'en 1916, alors même que Gilbert Newton Lewis rapportait ses travaux sur les concepts de valence et de structure des atomes et des molécules, il proposait déjà une extension de la définition d'Arrhénius, basée sur le proton : un acide est un composé qui libérerait un cation, ou se combinerait avec l'anion du solvant ; la base quant à elle relarguerait un anion ou se combinerait avec le cation du solvant. Ce n'est cependant que bien plus tard, notamment grâce aux travaux de Langmuir et Sidgwick qui ont largement contribué à la popularisation du concept de doublet électronique, que sera reconnu et propagé le concept d'acidité selon Lewis : une molécule acide est un accepteur de doublet électronique et une molécule basique un donneur de doublet électronique.^[10,11]

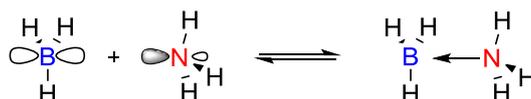


Schéma I-2 : Réaction d'acide-base selon Lewis, entre l'ammoniac et le trihydroborane

b. Différences acidité-électrophilie et basicité-nucléophilie

L'acidité selon Lewis repose sur un concept thermodynamique : dans le cadre de la réaction d'un acide avec une base, c'est la HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital* pour orbitale moléculaire la plus haute occupée) de la base de Lewis qui va interagir avec la LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital* pour l'orbitale moléculaire vide la plus basse) de l'acide de Lewis pour former une liaison dative, mais réversible. Un couple acide-base peut ainsi être caractérisé par la constante d'équilibre entre les espèces libres et l'adduit formé. La constante d'équilibre s'obtient à partir de l'équation d'Arrhenius et ne dépend que de la température :

$$K = e^{\frac{-\Delta G^\circ}{RT}}$$

Avec ΔG° l'énergie de Gibbs (standard) en $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$; $R = 8,31 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ et T la température en K.

En revanche, l'électrophilie et la nucléophilie décrivent les phénomènes limitant cette interaction. La diffusion des espèces dans le milieu, la gêne stérique et géométrique sont autant de facteurs limitant le recouvrement orbitalaire. L'électrophilie et la nucléophilie sont des notions cinétiques décrivant la facilité d'interaction entre les orbitales HOMO et LUMO.

$$k = \frac{k_b T}{h} e^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)}$$

Avec ΔG^\ddagger l'énergie d'activation de Gibbs (en $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}$); R la constante de gaz parfaits (en $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$); T la température (en K); k_b la constante de Boltzmann (en $\text{J}\cdot\text{K}^{-1}$) et h la constante de Planck (en J.s).

Les concepts d'acidité/électrophilie et basicité/nucléophilie ont une origine commune mais décrivent des phénomènes sensiblement différents. Et bien qu'un bon électrophile soit souvent un acide fort, la réciproque n'est pas toujours vérifiée.

B. Quantification de la force d'un acide, classification

a. Différencier un acide de Brønsted d'un acide de Lewis

La distinction des sites acides de Lewis et des sites acides de Brønsted peut s'avérer problématique ; en effet certains acides de Lewis, notamment les plus forts, peuvent générer des acides de Brønsted lors de leur l'hydrolyse ou de leur complexation avec l'eau (Schéma I-3).

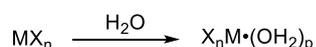


Schéma I-3 : Hydrolyse ou complexation d'acide de Lewis avec H_2O pouvant former des acides de Brønsted

Ainsi, afin de s'assurer des sites en action, différents tests devraient être réalisés en conditions parfaitement anhydres (atmosphère, qualité du solvant, qualité des réactifs etc.). Par exemple, l'observation des produits issus de la décomposition du 2-phényl-2-méthyl-1-diazopropane peut s'avérer judicieuse. Quand un acide de Lewis (*p.ex.* BF_3) est utilisé en qualité de catalyseur, la décomposition du diazopropane a lieu *via* la migration des groupements phényles ou méthyles. La capacité similaire de ces deux groupements à migrer permet d'exclure un intermédiaire de type cationique. En revanche, cette forme cationique est l'intermédiaire de réaction pour la réaction de décomposition en présence d'acide de Brønsted. En présence d'acide de Lewis, l'intermédiaire proposé serait un complexe entre ledit acide et un carbène. L'analyse de la distribution des différents produits obtenus lors de la décomposition permet de conclure quant au comportement du catalyseur (Schéma I-4, a).^[12]

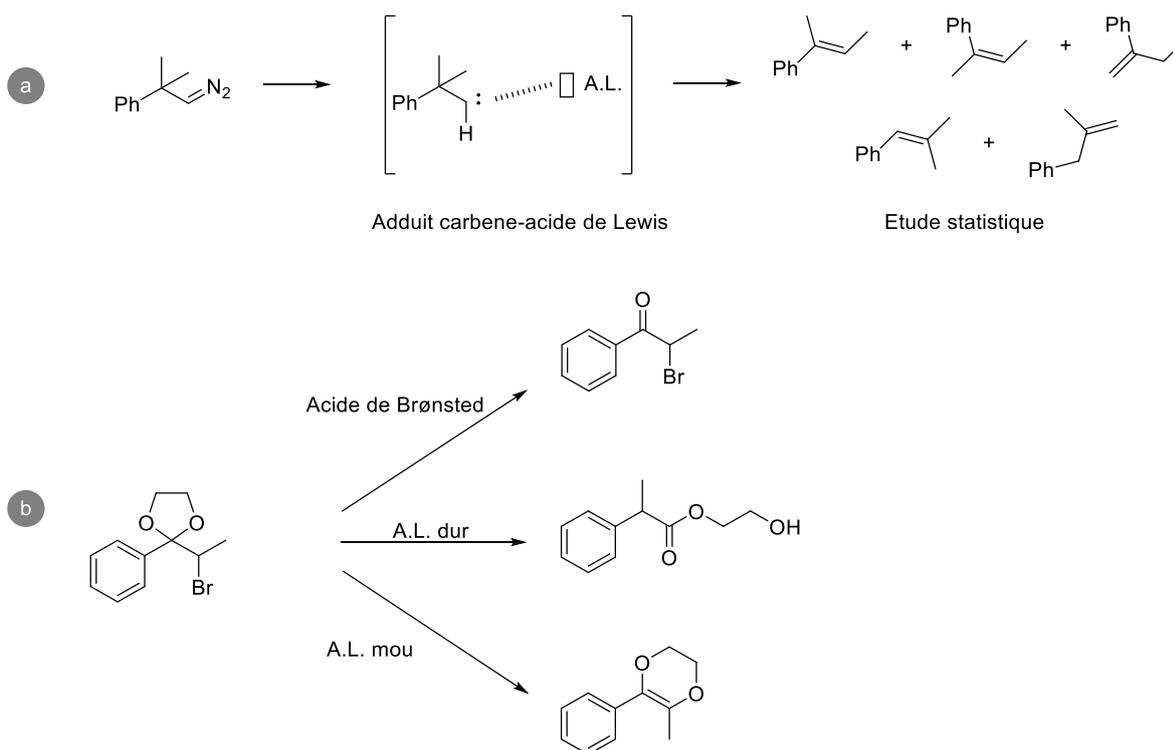


Schéma I-4 : Sélection de méthodes permettant d'évaluer le comportement catalytique d'une espèce

De manière alternative, il est possible de différencier un acide de Brønsted d'un A.L. dur ou d'un A.L. mou au travers du test de réarrangement de l'acétal cyclique de la 2-bromopropiophenone (Schéma I-4, b.).^[13,14] Des solvants non séchés sont employés. Ainsi, un acide de Brønsted catalysera l'hydrolyse (conduisant ainsi à la cétone correspondante) alors que des espèces acides de Lewis auront tendance à promouvoir la déhalogénéation du composé. Un acide dur favorisera la migration 1,2 de l'aryle alors qu'un acide de Lewis mou plutôt la migration 1,2 de l'oxygène.

Cette sélection de méthodes expérimentales permettant la différenciation entre acides de Brønsted et acides de Lewis n'est pas exhaustive. Quantifier la force de ces acides est également un point clef afin de sélectionner les espèces les plus adéquates. La quantification de la force des acides de Brønsted, ne sera pas ici détaillée, cette dernière est majoritairement réalisée par comparaison des pKa obtenus par titration.^[15]

b. Quantification de la force d'un acide de Lewis : méthodes expérimentales

i. Méthode de Gutmann-Becket

La méthode de Guttmann-Becket est une méthode empirique axée sur la différence de déplacement chimique en RMN ³¹P entre l'oxyde de triéthylphosphine nu (jouant le rôle de base de Lewis) et le complexe formé lors de l'ajout de Et₃PO sur un acide de Lewis.^[16] L'interaction de cette base de Lewis avec un acide de Lewis va en effet avoir pour conséquence de déblinder plus ou moins l'atome de phosphore. On peut alors déduire une valeur d'A.N. (Acceptor Number) normalisant la différence de déplacement chimique entre ce complexe et la référence. Plus un acide de Lewis sera fort, plus l'atome de phosphore sera déblindé, plus l'A.N. sera important et inversement. La valeur A.N. = 0 a été attribuée à l'hexane par Gutmann, et A.N.=100 à SbF₅, considéré comme la limite au-delà de laquelle un acide de Lewis est considéré comme un acide « fort ». L'A.N. est défini selon la formule suivante :

$$A. N. = (\delta^{31}\text{P}_{\text{Acide de Lewis}} - \delta^{31}\text{P}_{\text{Hexane}}) \times \frac{100}{(\delta^{31}\text{P}_{\text{SbCl}_5} - \delta^{31}\text{P}_{\text{Hexane}})}$$

$$A. N. = (\delta^{31}\text{P}_{\text{Acide de Lewis}} - 41.0) \times \frac{100}{(86.1 - 41.0)}$$

Il est ainsi possible de hiérarchiser bon nombre d'A.L. selon leur acidité relative (Figure I-1). Cependant, la limite de cette technique réside dans la nécessité de formation d'un complexe stable entre l'A.L. et Et_3PO , mais également dans le fait que les mesures peuvent être réalisées sur une espèce en solution. La diversité des solvants employés ne permet pas toujours de comparer les valeurs obtenues. De plus, la concentration et le ratio molaire peuvent avoir un impact sur les mesures.^[17]

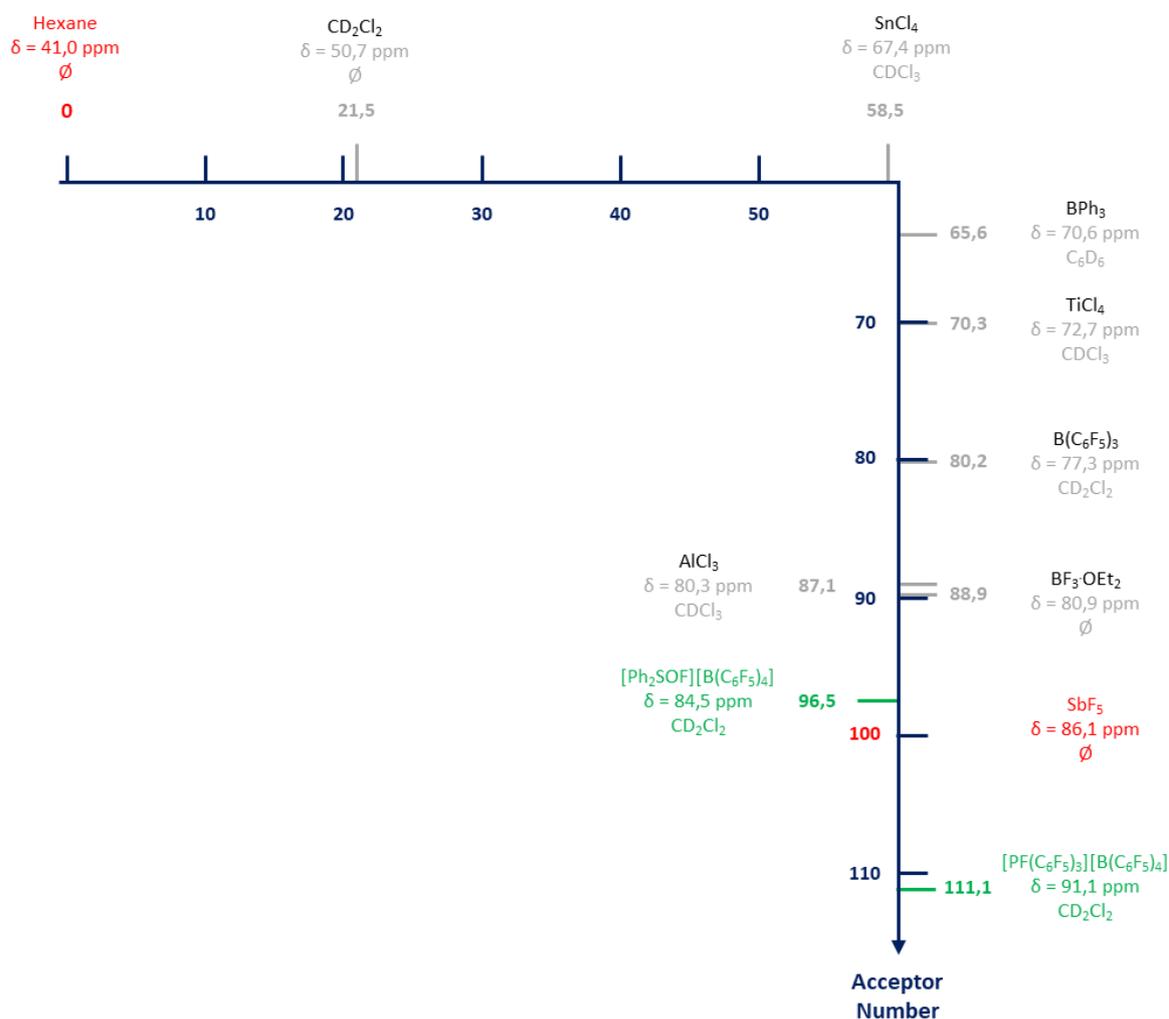


Figure I-1: Acidités de Lewis relatives pour un échantillonnage d'A.L. par la méthode de Gutmann-Beckett.

Cependant cette méthode séduit par l'aisance de sa mise en oeuvre. Il faut noter que son application sur des acides de Lewis forts peut être compromise : la réaction entre Et_3PO et l'oxyde de S-fluorodibenzothiophenium $[\text{C}_{12}\text{H}_8\text{SOF}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ conduit à la formation du phosphonium $[\text{Et}_3\text{PF}]^+$ et de la sulfone par échange fluor-oxygène (Schéma I-5).^[18] À l'inverse, l'acide de Lewis doit présenter une acidité de Lewis minimum afin qu'un déplacement chimique significatif soit observable en RMN ^{31}P .^[19]

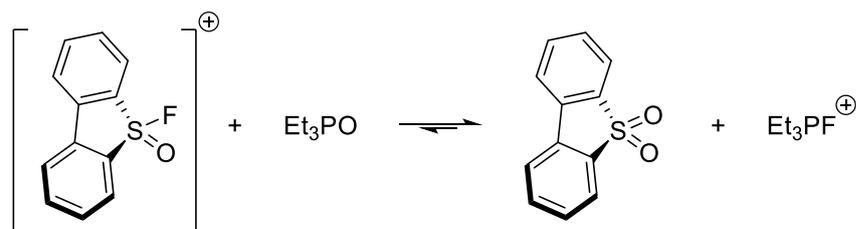


Schéma I-5 : Réaction d'échange halogène-oxygène susceptible de parasiter la méthode de Gutmann-Beckett

ii. Méthode de Childs

La méthode de Childs est une méthode de détermination de l'acidité de Lewis expérimentale reposant sur une analyse spectroscopique en RMN ^1H . L'acide de Lewis étudié est ajouté à une solution de crotonaldéhyde faisant ici office de base de Lewis. La force de l'acidité de Lewis est estimée en observant la variation des déplacements chimiques d' H^1 et H^3 (Figure I-2).^[20,21]

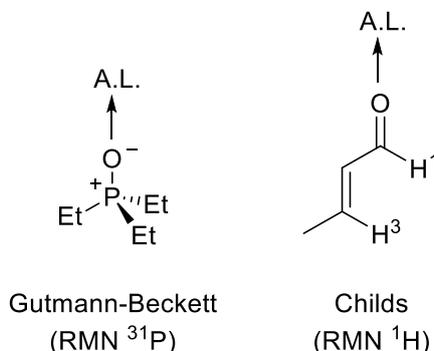


Figure I-2 : Méthodes de Gutmann-Beckett et de Childs pour la mesure de l'acidité de Lewis.

Cependant, l'utilisation de la méthode de Childs sur des acides de Lewis forts (*p. ex.* des sels de fluorophosphonium hautement électrophiles) peut mener à une décomposition du crotonaldéhyde.^[19,22]

iii. Détermination par titrations

Une classification des acides de Lewis peut également être réalisée en mettant en corrélation les constantes d'équilibre entre différents couples acide/base de Lewis, les constantes d'équilibres étant obtenues par la titration d'un acide de Lewis par une base de Lewis.^[23-25]

La titration calorimétrique isotherme de l'acide de Lewis est une première manière d'accéder à la constante d'équilibre. À chaque ajout de base, une augmentation en température est détectée dans la cellule. Or ce procédé exothermique est lié à la formation de l'adduit de Lewis et la corrélation entre la chaleur par injection et le ratio base/acide de Lewis permet de tracer l'isotherme de liaison et ainsi d'obtenir la constante d'association.

Cependant, les limitations techniques de l'équipement ne permettent pas d'étendre cette méthode aux boranes fortement acides : l'équipement n'étant pas totalement inerte, l'hydrolyse, même partielle des acides particulièrement réactifs rendrait caduque les valeurs obtenues. Cette technique est pertinente pour les couples acide-base dont la constante d'équilibre K appartient à $[10^3, 10^7] \text{ M}^{-1}$.

Pour compléter cette méthode, un titrage spectroscopique RMN, avec préparation des échantillons en boîte à gant, est également réalisable pour les couples dont la constante d'équilibre K est inférieure 10^3 M^{-1} . Le tracé des variations de déplacement chimique d'un proton du borane en fonction de la quantité de base de Lewis ajoutée permet également l'obtention de la constante d'équilibre.

Une échelle d'acidité peut ainsi être établie en considérant BPh_3 comme référence ($\text{LA}_B=0$; le paramètre d'acidité pour un acide donné) (Figure I-3).

$$\text{Log } K_B = \text{LA}_B + \text{LB}_B$$

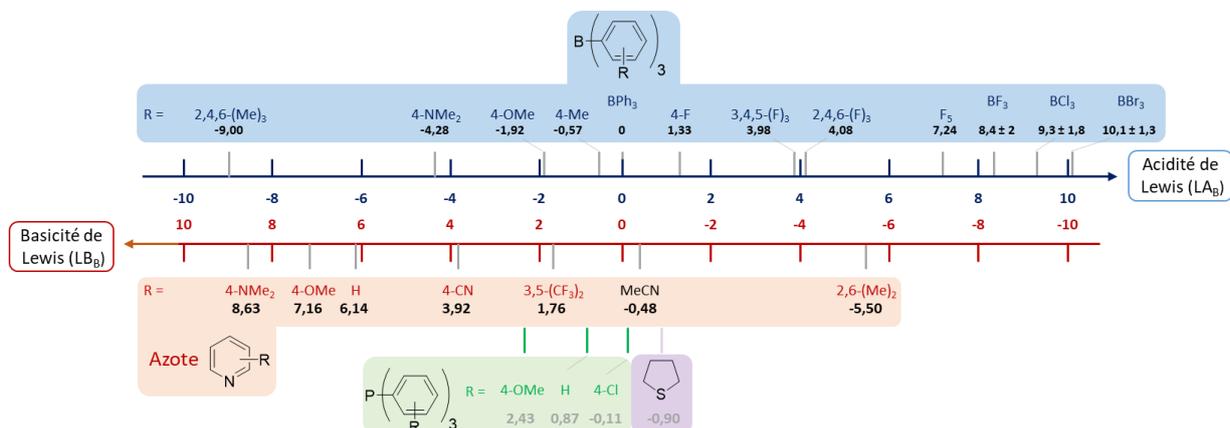


Figure I-3 : Échelles d'acidité et de basicité de Lewis obtenues par méthodes de titration, par Ofial et al.^[23]

iv. Sondes fluorescentes

L'utilisation de sondes fluorescentes pour classer les acides de Lewis a été une stratégie reprise et réinventée (Schéma I-6). On peut notamment citer les travaux de Fikuzumi sur la classification d'ions métalliques par complexation avec la 10-méthylacridone.^[26] Christopher Caputo a utilisé le dithiénylphosphole comme sonde fluorescente. Cette méthode, considérée comme une extension de la méthode de Gutmann-Beckett, repose sur l'évaluation de l'acidité des acides de Lewis *via* l'observation des modifications des propriétés fluorescentes et chromatiques de l'adduit de Lewis ainsi formé. Le diagramme chromatique obtenu avec différentes sondes et adduits permet d'élaborer une échelle d'acidité de Lewis indépendante de la base de Lewis choisie.^[27]

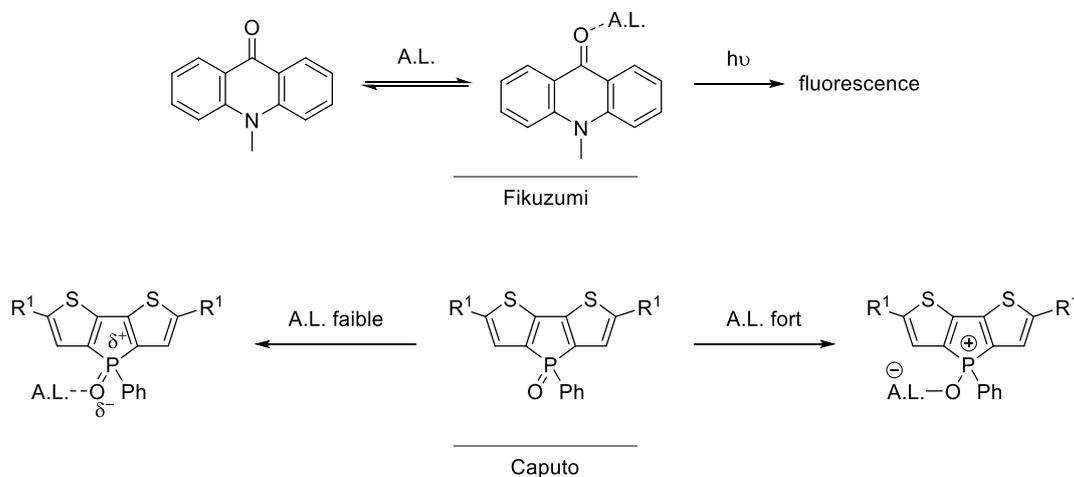


Schéma I-6 : Sélection de méthodes reposant sur les sondes fluorescentes pour la détermination de la force de l'acidité de Lewis

v. Méthode de Hilt

Gerhard Hilt a, quant à lui, développé une première méthode d'évaluation de l'acidité de Lewis des triflates de silyles, reposant sur l'utilisation de 6-D-quinolizidine comme sonde spectroscopique. Cependant l'utilisation de d_5 -pyridine comme sonde ^2H s'avère plus généralisable. L'ajout de 10 équivalents de l'acide de Lewis étudié sur la base forme quantitativement l'adduit correspondant, entraînant systématiquement un déblindage magnétique de chaque deutérium. Les constantes d'équilibre obtenues sur des réactions de Diels-Alder ainsi que les déplacements chimiques en ^{29}Si RMN corroborent les résultats obtenus avec la d_5 -pyridine.^[28]

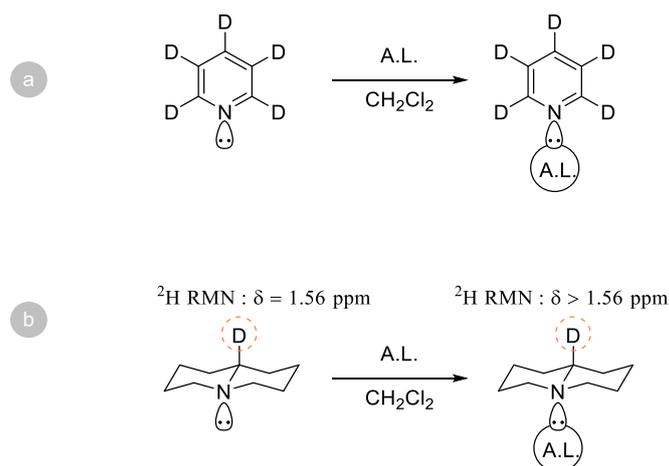
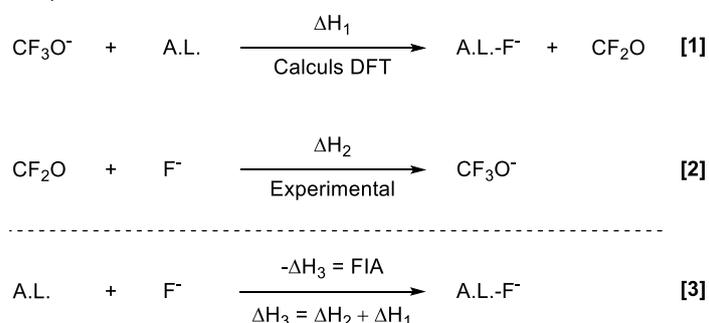


Schéma I-7: Utilisation de $[d_5]$ pyridine et 6-D-quinolizidine comme sonde spectroscopique pour la classification de triflates de silyles, par Hilt

c. Simulation

i. Affinité avec l'ion fluorure (FIA)

Une méthodologie introduite en 1984 par Bartlett^[29] est une approche calculatoire nommée FIA (*Fluoride Ion Affinity*).^[30-36] La force des A.L. est classée en fonction de l'enthalpie de rupture de la liaison entre un ion fluorure « nu » et l'acide de Lewis (équation [3] $\text{FIA} = -\Delta\text{H}_3$). L'ion fluorure est considéré comme la base de Lewis idéale en raison de sa forte basicité de Lewis et sa faible taille réduisant au maximum les effets stériques.^[36] Cependant, l'enthalpie de formation de l'ion fluorure n'est pas une valeur tabulée facilement accessible. Cette problématique peut être contournée en utilisant un système pseudo-isodesmique tel que le suivant :



L'enthalpie de formation des différentes espèces, ainsi que l'enthalpie d'échange du fluorure entre l'anion trifluorométhanolate (CF_3O^-) et l'acide de Lewis étudié peuvent être calculées par DFT. L'enthalpie de transformation du groupe OCF_2 en OCF_3^- est obtenue expérimentalement et est tabulée

($\Delta H_2 = -49,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$).^[37,38] L'enthalpie de réaction de l'équation [3] correspond à la combinaison des enthalpies des réactions [1] et [2], permettant ainsi d'accéder à l'opposé de la valeur de FIA.

La force de l'acidité de Lewis de nombreuses espèces peut être obtenue par cette méthode. Cependant, il est à noter que si l'on se réfère à la théorie HSAB, l'ion fluorure est une base forte or l'utilisation de la FIA pour quantifier la force des acides de Lewis nous peut être compromise. De plus, il est à remarquer que dans le cas d'un sel cationique, la FIA ne prend en compte que la partie A.L. or la coordination du contre ion impacte directement l'écrantage électronique de l'A.L. Ne pas prendre en compte cette variable en considération serait omettre un paramètre important expliquant les propriétés des espèces en question.

ii. Global Electrophilicity Index (GEI)

Plus récemment le *Global Electrophilicity Index* (GEI, ω), développé par Parr^[39] en 1999, suite aux travaux de Maynard *et al.* ^[40] publiés l'année précédente, a reçu beaucoup d'attention.^[41-43] Cette méthode, basée sur la simulation des énergies des HOMO et LUMO, présente l'avantage de se baser sur la capacité de l'acide à capter des électrons. À la différence de la FIA, celle-ci n'est pas définie par rapport à une base de Lewis précise. Entre autres, les travaux de Stephan *et al.* ont montré une forte convergence entre les tendances de FIA et de GEI.^[41,42]

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

Avec μ , le potentiel chimique et η , la dureté chimique ; définis tels que :

$$\mu = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad \eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO})$$

2. Acidité de Lewis

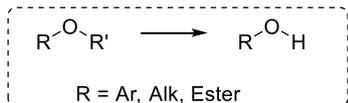
Afin d'être concis, ce manuscrit ne traitera pas de l'utilisation de dérivés de sélénium comme acide de Lewis ni de l'acidité de Lewis issue des liaisons halogènes bien que sources de chimie prolifique.

A. Groupe 13, les dérivés de l'aluminium et du bore comme acides de Lewis

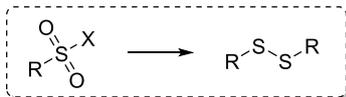
Les dérivés de bore et d'aluminium font partie des premières espèces à avoir été étudiées en qualité d'acide de Lewis. L'un des premiers exemples d'utilisation d'acide de Lewis date de 1877 avec les travaux de Friedel et de Crafts sur l'alkylation éponyme d'aryles en présence d' AlCl_3 . L'orbitale *p* vide de ces composés est source de leur acidité de Lewis. L'industrialisation rapide et peu onéreuse de la production des trihalogénures d'aluminium ou des trialkylalanes en ont fait des acides de Lewis de choix^[44-46] avec lesquels de nombreux travaux précurseurs ont été réalisés : en association avec des dérivés de titane pour la polymérisation d'oléfines de Ziegler-Natta dans les années 1950,^[47] ou encore pour catalyser la réaction de Diels-Alder dans les années 1960^[48]. Parallèlement à l'utilisation de trialkylalanes et de trihalogénures d'aluminium, les trihalogénures de bore ont également été abondamment utilisés lors de la découverte et le développement de réactions catalysées par les acides de Lewis (Schéma I-8).^[49,50]

Cependant en présence d'eau, les liaisons halogène-aluminium et halogène-bore ont fortement tendance à se rompre, formant les halogénures d'hydrogène et les produits d'hydrolyse correspondants. En marge du développement de composés borés moins sensibles à l'hydrolyse en suivant une stratégie de substitution des liaisons halogène-bore par des liaisons carbone-bore, Massey et Park ont synthétisé le $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ pour la première fois en 1964.^[51,52] Étant lui-même particulièrement sensible à l'hydrolyse, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ s'imposera cependant comme un acide de Lewis fort boré incontournable à partir des années 1990.^[53-56]

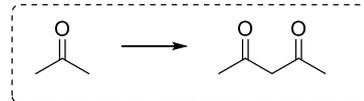
Rupture de liaisons C-O



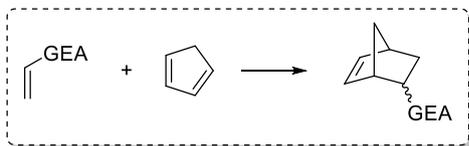
Formation de disulfure



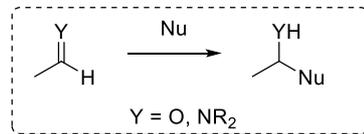
Acylation de cétones et de nitriles



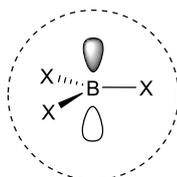
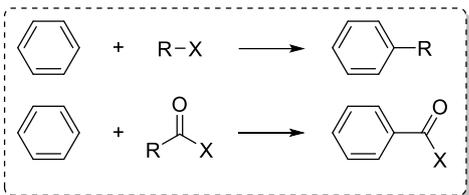
Réaction de Diels-Alder



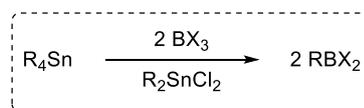
Additions nucléophiles



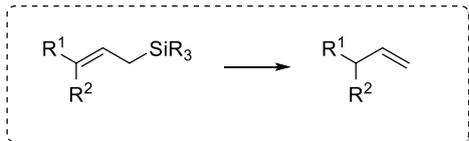
Alkylation/ Acylation de Friedel-Crafts



Synthèse de dérivés organoborés



Désilylation



Cyclisation intramoléculaire / Réarrangement

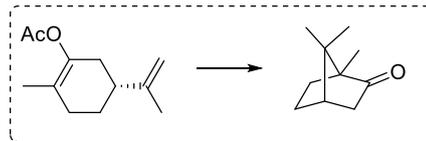


Schéma I-8 : Sélection de réactions catalysées par les trihalogénures de bore

B. Groupe 14, les dérivés du carbone et du silicium comme acides de Lewis

Le carbone et le silicium possèdent tous les deux quatre électrons de valence, formant ainsi généralement quatre liaisons après hybridation de leurs orbitales atomiques (1 s, 3 p et donc 4 sp³). Chronologiquement, ce sont les composés trivalents du carbone et du silicium qui ont été identifiés en premier lieu comme des acides de Lewis. Le tropylium est réputé comme le premier carbocation identifié dès 1891 par Merling.^[57] Cependant, il aura fallu attendre les travaux de Lambert en 1988 pour identifier le premier silylium en solution et ceux de 2002 pour une première caractérisation et isolement en phase condensée.^[58-60] En revanche, bien qu'ayant été découvert presque un siècle avant les cations silylés, l'utilisation de carbocation en tant qu'acide de Lewis reste en comparaison bien moins développée.^[61]

a. Acides de Lewis dérivés du carbone : les ions carbéniums

Des ions carbéniums, les dérivés trityliums sont les composés qui ont reçu le plus d'attention. Historiquement les dérivés de trityles ont été particulièrement employés pour leur qualité de chromophores à de faibles concentrations. L'accès à une vaste palette colorimétrique contrôlable par le choix des substituants sur les cycles aromatiques ont fait des trityliums des colorants de choix.^[61,62] Cependant les dérivés les plus réactifs se dégradent en quelques minutes à l'air ambiant. Isoélectronique et isovalent du triphénylborane (BPh₃), l'acidité de Lewis provient d'une orbitale p vide faible en énergie capable d'accepter les électrons d'espèces peu réactives, telles que des électrophiles possédant des fonctions basiques de Lewis, rendant ces derniers plus susceptibles de subir une addition nucléophile. (Schéma I-9).

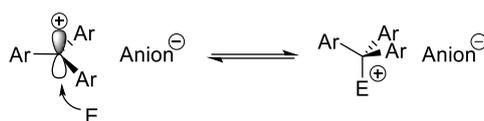


Schéma I-9 : Activation d'électrophiles par des ions trityliums

Le degré d'acidité de Lewis des ions trityliums est également tributaire du choix du contre ion.^[63] Les dérivés cationiques présentant une acidité de Lewis notable sont généralement sensibles à l'humidité, aux bases et aux nucléophiles ce qui a conduit à un double développement : celui d'alternatives plus stables (*p. ex.* [(*p*-MeO-C₆H₄)CPh₂]⁺ stable à l'air pour l'hydrothiolation d'alcènes^[64]) mais également de carbéniums hautement acides de Lewis comme substitués aux autres acides de Lewis forts^[65] (Schéma I-10).

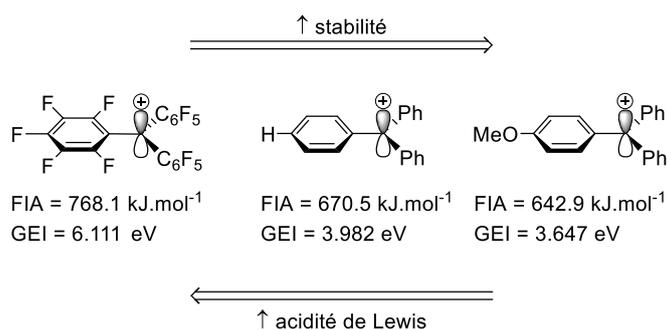


Schéma I-10 : Effets électroniques sur l'acidité et la stabilité des ions trityliums ^[42]

De manière notable, les ions trityliums ont déjà été employés avec succès comme acides de Lewis pour des réactions de Diels-Alder, ^[66-68] d'aldolisations de Mukaiyama^[69,70] et d'allylations de Sakurai^[71]. Les premières études mécanistiques ont été réalisées par les groupes de Bosnich, Chen et de Denmark.^[72-74] La préparation de carbocations chiraux (liés à un groupement ferrocényl) par Kagan dès 1995 n'a cependant pas permis de développer une approche stéréosélective.^[66,67] La dégradation des trityles, formant des acides de Brønsted catalytiquement compétitifs, est vraisemblablement la cause de l'absence d'induction asymétrique.^[75]

En élargissant à la chimie des acides de Lewis carbonés, on peut noter les premiers résultats en chimie des paires de Lewis frustrées associant un acide de Lewis carboné et une base de Lewis (Schéma I-11). En 2010, Alcarazo *et al.* ont montré que l'utilisation d'un allène pauvre en électrons et un carbène *N*-hétérocyclique permettait la dissociation de liaisons S-S.^[76,77] En 2014, Ingleson *et al.* décrivent l'activation du dihydrogène avec un sel d'acridinium et la 2,6-lutidine.^[78] En 2017, Stephan *et al.* décrivent également la rupture de liaisons S-S mais cette fois en présence de P(*o*-Tol)₃ et d'un ion tritylium.^[79] Ce système catalytique a fait ses preuves en activation de liaison C-H.

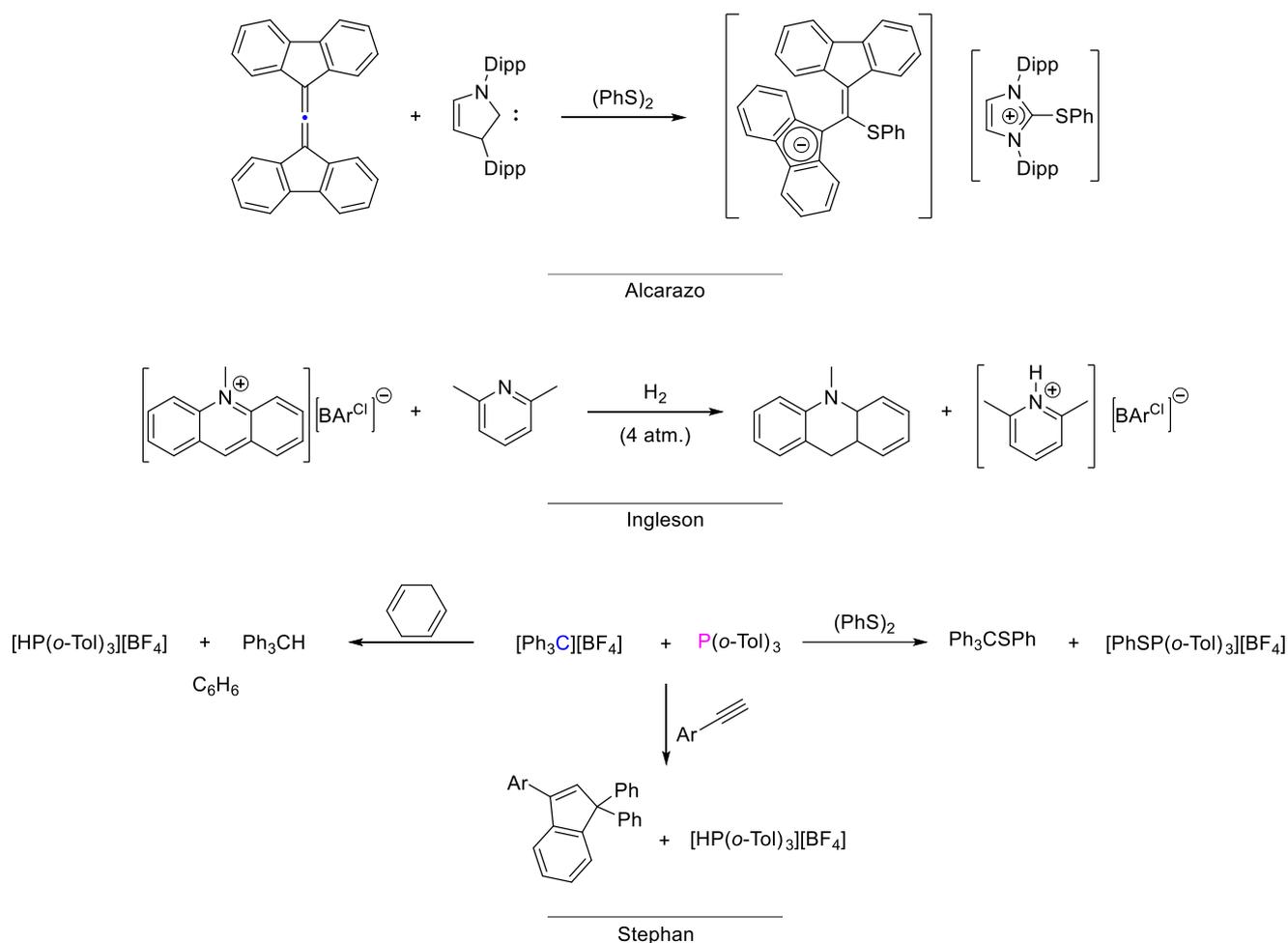


Schéma I-11 : Sélection d'acides de Lewis carbonés impliqués dans une réactivité de type FLP

b. Acides de Lewis dérivés du silicium

Contrairement aux carbéniums, l'isolement d'un cation silylium stable en phase condensée a été un réel défi pour de nombreux groupes de recherches jusqu'en 2002 où Lambert *et al.* ont été les premiers à décrire l'isolement d'un ion silylium libre.^[60,80] Avant ces travaux, le caractère « libre » des ions silyliums était au cœur des débats.^[81] De par ses propriétés intrinsèques (taille de l'atome de Si, longueur de la liaison C-Si, faible recouvrement orbitalaire etc.) le silicium est moins susceptible d'être stabilisé par un système π -conjugué que ne le serait un carbénium. Cette avidité de stabilisation se répercute sur leur réactivité : de nombreuses espèces σ - ou π -donneuses usuellement inertes (*p. ex.* solvants, contre-ions) se complexeront à l'ion silylium. Cependant, l'utilisation de solvants non nucléophiles, de contre-ions peu coordinants ainsi qu'une augmentation de la gêne stérique autour de l'atome de silicium permettent de limiter cette complexation.^[82] Les triflates de silyles (R_3SiOTf) sont d'excellents exemples de silyliums peu coordinés : la forte polarisation de la liaison Si-O, liée à la stabilité de l'ion triflate, favorise la substitution de l'anion par un nucléophile ou des bases de Lewis.

Bien que prometteuse, l'utilisation des ions silylium comme acides de Lewis n'en est qu'à ses balbutiements.^[82-85] Les ions silyliums ont déjà été rapportés comme des promoteurs pertinents pour des réactions de polymérisation^[86], d'activation de liaison multiples C-C, d'hydrosilylation d'alcènes,^[87,88] d'hydrosilylation de carbonyles ou d'imines,^[89-92] de réactions de Diels-Alder^[93-95], d'activation de la liaison C-F^[96-98] ou encore d'addition aldolique de Mukaiyama^[95].

À la différence du carbone, le silicium est capable d'être penta- ou hexa-coordiné suivant alors des géométries bipyramidales trigonales ou octaédriques. Cette hypervalence peut être expliquée par une hybridation partielle des orbitales atomiques formant des systèmes « trois centres et quatre électrons » (3c-4e) avec deux ligands en position axiale. Cette liaison riche en électrons doit cependant être stabilisée par des ligands très électroattracteurs tels que le fluor ou les dérivés alcoxy avec lesquels le silicium présente une affinité forte : Force de liaison Si-F = 159,9 kcal.mol⁻¹; Force de liaison Si-O = 132,6 kcal.mol⁻¹. La présence de ces groupements fortement électronégatifs va également augmenter la charge partielle sur l'atome de silicium.

Pour le silicium pentavalent, cette augmentation de la charge partielle se traduit par une forte acidité de Lewis de l'atome et une nucléophilie relative des substituants. Cette acidité de Lewis rend possible l'addition d'un sixième ligand, formant alors deux liaisons 3c-4e. Cependant l'atome de silicium perd alors toute acidité de Lewis et les substituants deviennent quant à eux fortement nucléophiles (Schéma I-12).

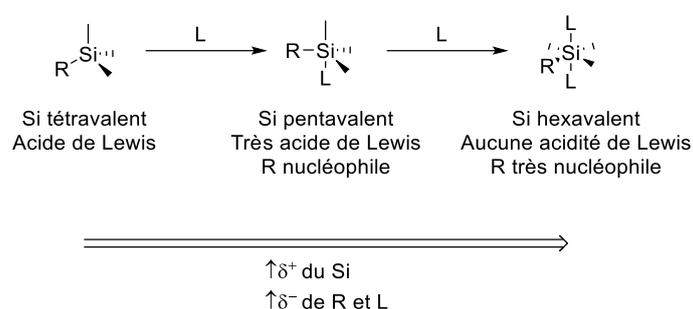


Schéma I-12 : Phénomène d'hypervalence pour le silicium

Les travaux de Corriu *et al.* en 1981 sont un bon exemple de stratégie d'activation reposant sur l'hypervalence du silicium pour activer un substrat. En effet, l'utilisation d'un sel de silane pentacoordiné génère un acide de Lewis suffisamment fort pour réduire des composés carbonylés.^[99] Cependant l'utilisation de silicium hypervalent est bien plus large et fait l'objet de nombreuses revues.^[100-105]

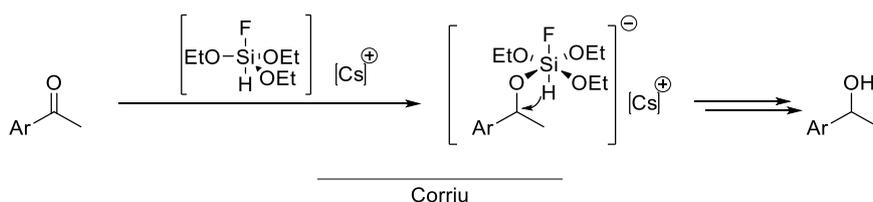


Schéma I-13 : Réduction de carbonyles par génération d'un intermédiaire silylé hypervalent par Corriu

Il est possible d'augmenter l'acidité de Lewis d'un silicium tétravalent en ajoutant des contraintes géométriques. Décrit par la première fois par Martin mais repris et largement développé par Denmark et Myers à partir de 1992, l'incorporation de l'atome de silicium dans un cycle contraint modifie la géométrie de la structure en diminuant un ou plusieurs angles \widehat{CSiC} , passant d'un système tétraédrique optimal, où tous les angles \widehat{CSiC} sont égaux à 109,5°, à un système à géométrie déformée (*p. ex.* les silacyclobutanes où l'un des angles \widehat{CSiC} est égal à 79°.^[106-108] Possédant une géométrie atypique pour un système tétravalent, l'ajout d'un substituant sera favorisé afin d'accéder à un silicium pentavalent pour lequel l'angle du cycle contraint sera plus proche de l'angle idéal ($\widehat{CSiC} = 90^\circ$), diminuant ainsi la contrainte vis-à-vis du système tétravalent (Schéma I-14), formant une espèce thermodynamiquement plus stabilisée.

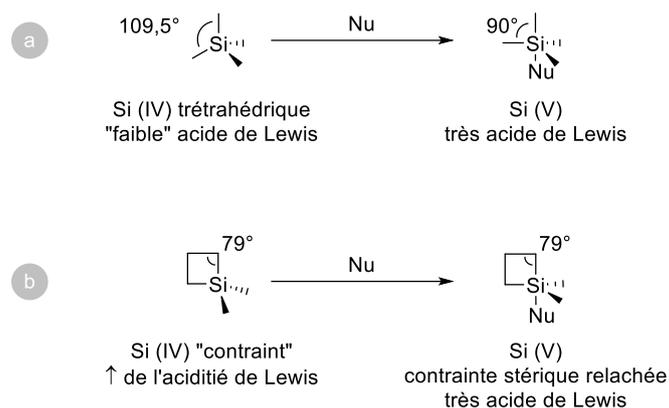


Schéma I-14 : Impact de la gêne géométrique sur l'acidité d'un silicium tétravalent. a) Si(IV) idéal ; b) Si(IV) contraint

C. Groupe 15, les dérivés de l'azote et du phosphore comme acides de Lewis

Les dérivés de l'azote et du phosphore possèdent bien souvent un doublet non liant et sont généralement considérés comme des bases de Lewis. Bien que de nombreux dérivés de phosphore peuvent présenter des propriétés caractéristiques des acides de Lewis, les dérivés azotés sont bien moins nombreux.

a. Acides de Lewis dérivés de l'azote

En dépit du caractère N-électrophile de certains composés reposant sur l'azote (*p. ex.* chloramines, nitrènes, diazocarboxylates, azotures ou encore des sels de diazoniums), leur réaction avec des nucléophiles ou des bases forment rarement des adduits stables.^[109] De même, bien que les sels de nitrosonium et de nitronium (NO^+X^- et NO_2^+X^-) aient été décrits comme formant des adduits stables en présence de pyridine (sans confirmation cristallographique cependant), la forte hygroscopicité et la faible marge de manœuvre concernant la modification structurale de ces composés nous poussent à ne pas considérer ces espèces comme des acides de Lewis reposant sur l'azote.^[110,111]

En termes d'exemples, les sels de triazoliums développés par Gandelman *et al.* sont des acides de Lewis stables et robustes formant des adduits de Lewis réversibles avec des bases de Lewis variées (Schéma I-15).^[109] En 2019, Mehta et Goicoechea utilisent ces mêmes espèces pour catalyser la dimérisation et l'hydrogénation du 1,1-diphényléthylène, l'hydrodéfluoruration du fluoroadamantane, la désoxygénation de la benzophénone et le déhydrocouplage entre le phénol et le triéthylsilane.^[112] Dans la continuité des travaux de Gandelman *et al.*, Stephan *et al.* utilisent également des cations nitréniums afin de former des adduits de Lewis avec des phosphines ou des carbènes NHC, mais également pour dissocier la liaison S-S grâce à une réaction de type FLP.^[113]

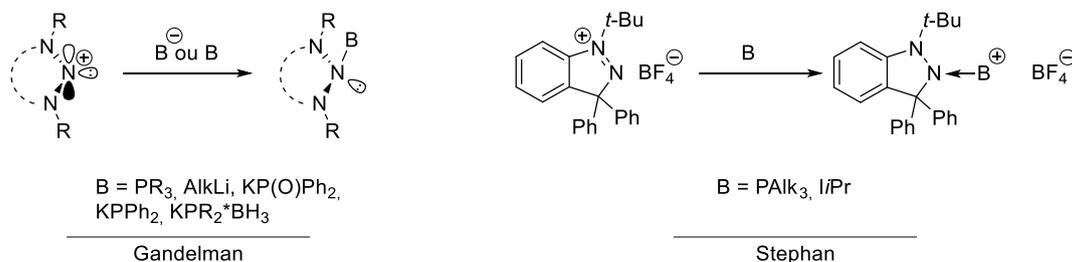


Schéma I-15 : Les nitréniums comme acides de Lewis

b. Acides de Lewis dérivés du phosphore

i. Acides de Lewis dérivés de phosphore trivalent

Les dérivés de phosphore (III) sont communément considérés comme des bases de Lewis sous la forme de phosphines. Cependant, l'électrophilie des trihalogénures de phosphore est observable quand mis en présence d'un organolithium ou d'un réactif de Grignard. Cette réactivité n'est pas sans rappeler celle des trihalogénures de bore. Typiquement, le trichlorure de phosphore réagit avec le bromure de phénylmagnésium pour former la triarylphosphine correspondante (Schéma I-16).^[114]

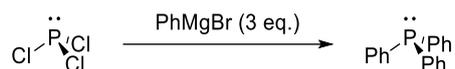


Schéma I-16 : Electrophilie de trihalogénures de phosphore

Chronologiquement les premiers dérivés de phosphore présentant une activité d'acide de Lewis sont les phosphéniums découverts en 1964 par Dimroth et Hoffman.^[115,116] Les décennies qui ont suivi ont vu émerger nombre de travaux sur les complexes donneurs de phosphore (III) cationiques, présentant une acidité de Lewis.^[117,118]

L'électrophilie des composés du phosphore trivalent peut également être liée à une distorsion dans la géométrie des phosphines (Schéma I-17). Radosevich *et al.* ont montré que les phosphines géométriquement contraintes pouvaient présenter des propriétés de biphilie^[119-125], hypothèses qui ont été corroborées par des travaux de simulations et des analyses spectroscopiques^[126]. Habituellement pour les phosphines trivalentes, la LUMO correspond à l'orbitale antiliante σ^* de liaison P-C qui est beaucoup trop haute en énergie pour être accessible par un nucléophile. Cependant, dans le cas de contraintes géométriques, les orbitales frontières peuvent être modifiées, menant ainsi à une diminution de l'énergie de la LUMO.

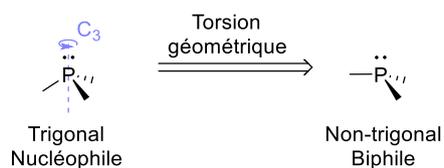


Schéma I-17 : Torsion géométrique sur les P(III) induisant une biphilie

Plus récemment, de nombreux groupes ont poursuivi ces développements autour du phosphore (III) comme acide de Lewis, visant et isolant des structures plus résistantes à l'oxydation. De même les travaux de Slattery et Hussein ont permis de quantifier et de comparer l'acidité de Lewis des dérivés de phosphore (III), pouvant être des acides de Lewis plus forts que les acides usuels (FIA $[\text{PPh}_2]^+ = 828 \text{ kJ.mol}^{-1}$; FIA $[\text{BF}_3] = 338 \text{ kJ.mol}^{-1}$; FIA $[\text{SbF}_5] = 489 \text{ kJ.mol}^{-1}$).^[127]

ii. Acides de Lewis dérivés du phosphore pentavalent

Les dérivés du phosphore présentant une acidité de Lewis les plus connus sont généralement ceux de plus hauts degrés d'oxydation, notamment le phosphore (V). En effet le phosphore pentavalent ne possède plus de doublet non liant. Les premiers travaux sur le phosphore (V) remontent aux années 1950 avec les travaux de Gutmann^[128] mettant en lumière la coordination entre la pyridine et des espèces du phosphore (V) pentacoordiné ; mais également les travaux de Wittig sur ses réactifs éponymes publiés simultanément^[129]. À ces publications ont succédé de nombreuses études sur la coordination d'espèces du phosphore (V) avec des bases de Lewis mais ces dernières se sont peu concentrées sur leur utilisation en qualité de promoteur de réactions.^[130-132]

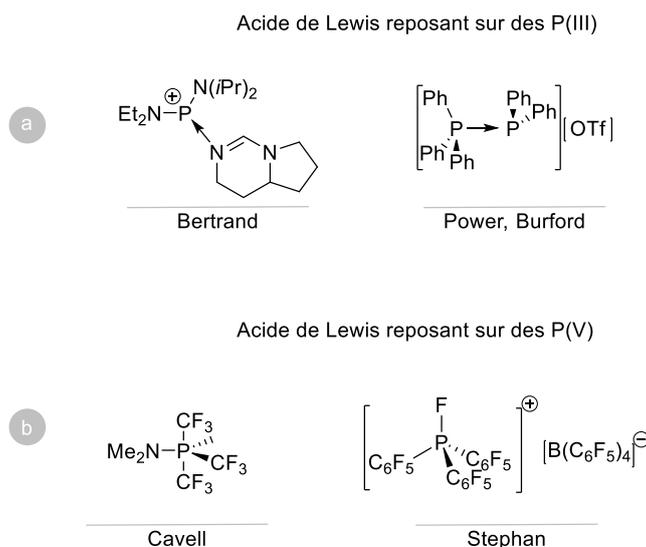


Schéma I-18 : a) Sélection d'acides de Lewis reposant sur des P(III) ; b) Sélection d'acides de Lewis reposant sur des P(V)

C'est surtout au début des années 2000 que survient une recrudescence de l'étude du phosphore(V) en qualité de promoteur de réactions, avec le développement des cations phosphoniums hautement électrophiles comme catalyseurs pour des réactions de Diels-Alder ou de Baylis-Hillman.^[63,133,134] Dans la continuité de travaux datant des années 1960-70 sur les sels de chlorophosphoniums par Ruff^[135] et les fluorophosphoranes par Mahler^[132], Seel et Bassler ont décrit la première préparation des sels de trialkylfluorophosphoniums.^[136] En 2013, dans la continuité des travaux de Janzen^[137] et de Zupan^[138], Stephan reprend ces méthodes permettant de synthétiser ces sels de phosphoniums, présentant une forte acidité de Lewis, à partir de composés du phosphore (III) correspondants (Schéma I-19).^[139,140]

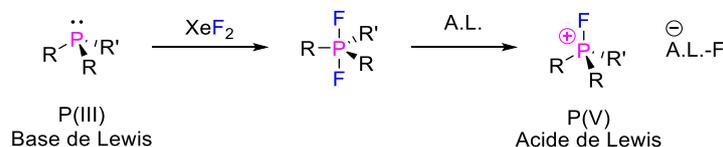


Schéma I-19 : Umpolung de phosphines afin de synthétiser des sels de fluorophosphonium

De façon générale, la préparation du sel de fluorophosphonium a lieu en deux étapes (Schéma I-19). La première consiste en un traitement d'une triarylposphine par le difluorure de xénon. La phosphine subit alors une fluoration oxydante, la transformant en difluorophosphorane (R₃PF₂) et libérant du xénon élémentaire. Commercialement disponible, facilement manipulable et ne libérant pas d'oxydes de xénon ou d'oxydes de fluorure explosifs à de plus hauts degrés d'oxydation, XeF₂ est un réactif pertinent.^[141,142] Il est à noter que la fluoration oxydante de phosphines menant aux difluorophosphoranes peut également être réalisée avec d'autres agents de fluoration (*p. ex.* COF₂, F₂,

IF₅ etc.). De plus la préparation de R₃PF₂ peut également être effectuée par fluoration désoxygénante ou désulfurante à partir des oxydes ou des sulfures de phosphines en présence de SbF₃, SF₄ ou encore de (COCl)₂/KF.^[143,144]

Un acide de Lewis fort fluorophile est alors mis au contact du difluorophosphorane, ce qui va permettre la monodéfluoruration du composé, menant au sel de fluorophosphonium. La forte acidité de Lewis de ces espèces est attribuée à leur orbitale vacante σ*_{P-F}, basse en énergie et orientée « à l'opposé » du ligand fluoré (Schéma I-20).^[145] Cette méthode tombe sous la définition d'une stratégie d'*Umpolung* des bases de Lewis que sont les phosphines, transformées alors en acides forts de Lewis.



Schéma I-20 : Orbitale antiliante σ*_{P-F}, à l'origine de l'acidité de Lewis des sels de fluorophosphonium

Il est à noter que la préparation de sels de fluorophosphoniums a déjà été réalisée en une étape sur des paires de Lewis frustrées (Schéma I-21, a).^[19] La formation de phosphore (V) hautement électrophile a également été réalisée sans ajout d'un acide de Lewis extérieur, mais d'une base lithiée sur le difluorophosphorane issu de l'*o*-phosphinoaniline Ph₂P(*o*-C₆H₄NHMe), générant l'amidure de lithium qui va effectuer la substitution d'un atome de fluor, formant ainsi l'amidophosphorane correspondant (Schéma I-21, b). Exposer l'amidophosphorane à une atmosphère de CO₂ à température ambiante mène à la complexation quantitative du CO₂ illustrant le comportement de paire de Lewis frustrée de l'espèce.^[146]

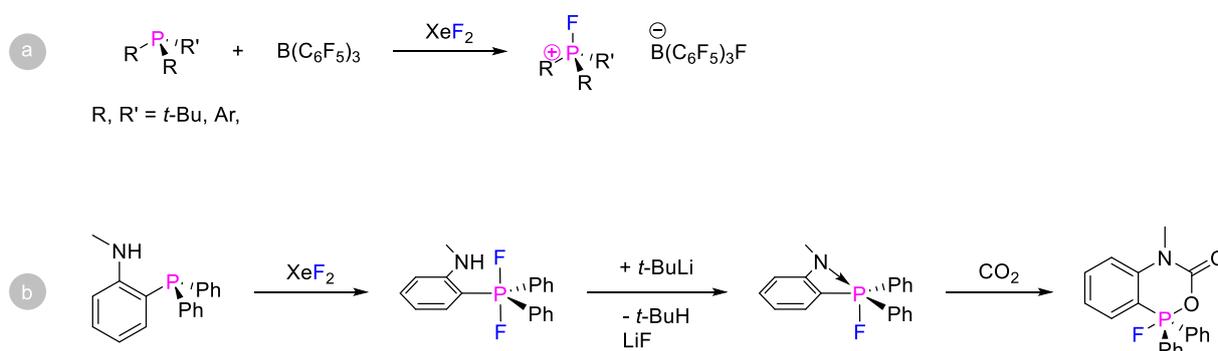


Schéma I-21 : Préparation de sels de fluorophosphoniums a) en une étape ; b) sans ajout d'un acide de Lewis extérieur

Cette stratégie a été reprise par d'autres groupes de recherche (*p. ex.* Hoge *et al.*, Beckmann *et al.* etc.) et appliquée avec succès à la synthèse d'autres sels de fluorophosphoniums, diversifiant les structures mais sans application catalytique à ce jour (Schéma I-22).^[147,148]

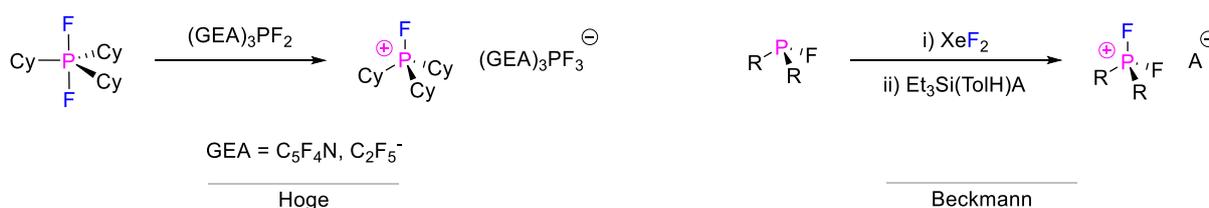
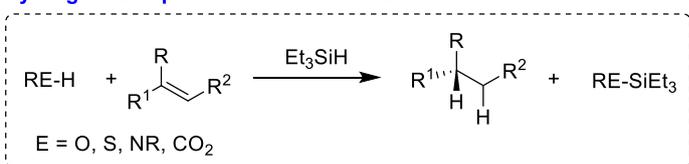


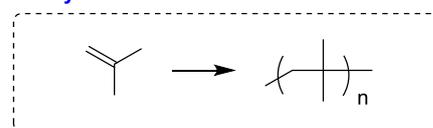
Schéma I-22 : Sélection de méthodologies dans la continuité des travaux sur la formation de sels de fluorophosphoniums

Le fluorophosphonium $[(C_6F_5)_3PF][B(C_6F_5)_4]$ est l'un des premiers fluorophosphoniums décrits par Stephan *et al.* et dont les propriétés catalytiques ont déjà été éprouvées sur de nombreux systèmes : l'hydrodéfluoruration de carbone sp^3 ,^[139] l'hydrosilylation d'alcènes et d'alcynes,^[149] la déshydrogénation de liaisons N-/O-/Si-H,^[150] la désoxygénation de cétones^[22,151], d'oxydes de phosphines^[152] et d'amides^[153], des réactions de Friedel-Crafts,^[154-156] de Diels-Alder^[157] ou encore d'hydrogénation par intégration dans une paire de Lewis frustrée^[158]. Des travaux préliminaires sur l'activation de liaisons C-F,^[159] des dimérisations de type Friedel-Crafts^[160] mais encore d'hydorarylation et hydrothiolation d'oléfines ont également été réalisés.^[161] La cyanosilylation de groupes carbonylés fait partie du spectre des réactions des EPC (*Electrophilic Phosphonium Cation*, sel de phosphonium hautement électrophile). De même, Stephan *et al.* ont mis en évidence l'utilisation d'EPC pour la promotion de réactions péricycliques à travers la catalyse de cycloadditions de Nazarov sur des cétones divinylées, qu'elles soient activées ou désactivées.^[157]

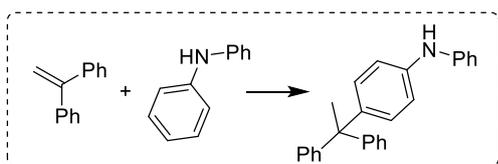
Hydrogénation par transfert d'oléfines



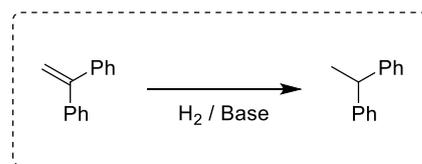
Polymérisation d'oléfines



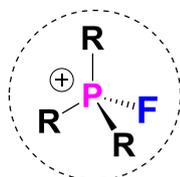
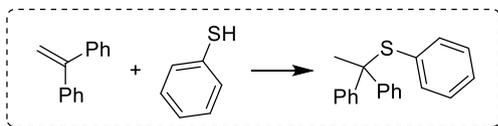
Hydroarylation d'oléfines



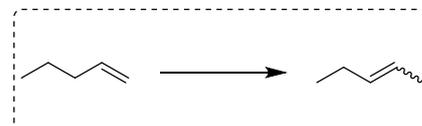
Hydrogénation d'oléfines



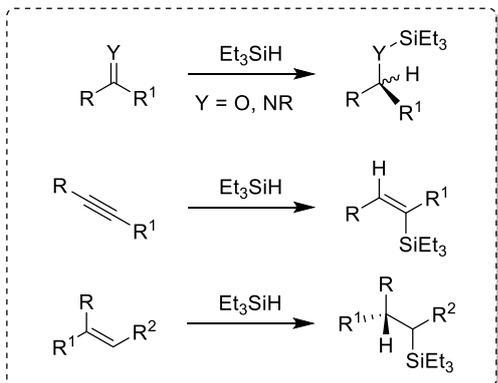
Hydrothiolation d'oléfines



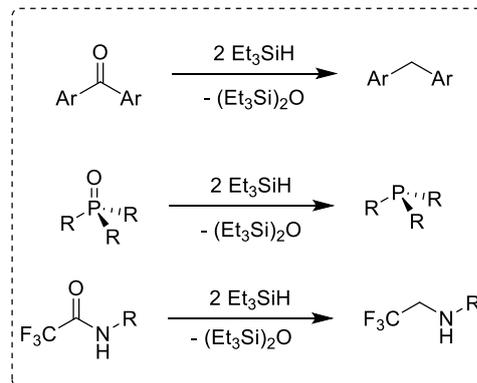
Isomérisation d'oléfines



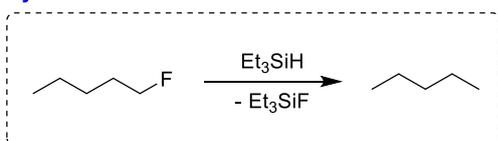
Hydrosilylation



Désoxygénation



Hydrodéfluoruration



Alkylation de Friedel-Crafts

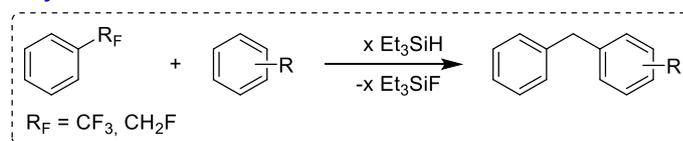


Schéma I-23 : Sélection de réactions pour lesquelles les cations fluorophosphoniums présentent une activité catalytique

De manière similaire aux oxydes de difluorophosphoranes, l'utilisation des sels de phosphoniums hautement électrophiles, notamment les fluorophosphoniums, requiert un milieu strictement anhydre et une atmosphère protectrice. Une molécule d'eau réalise une addition nucléophile sur le centre électrophile et relargue l'oxyde de phosphine correspondant ainsi qu'un équivalent d'acide fluorhydrique et de l'anion protoné (Schéma I-24). Les anions protonés, communément HBF_4 ou $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$, sont des acides de Brønsted. Avec la libération d'acide fluorhydrique, ce sont alors deux équivalents d'acide de Brønsted qui sont libérés. Dans le cas d'une dégradation même partielle du phosphonium, ces acides de Brønsted forment des espèces compétitives qui complexifient l'identification des processus catalytiques comme nous le verrons dans le chapitre IV.

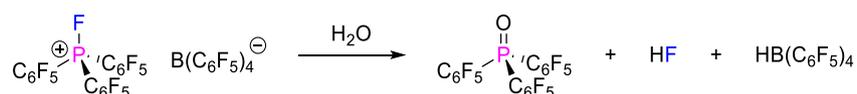


Schéma I-24 : Hydrolyse du sel de fluorophosphonium en présence d'humidité

Deux approches ont été développées afin d'augmenter la stabilité des cations phosphorés hautement électrophiles vis-à-vis de l'eau.

La première consiste à augmenter l'encombrement stérique autour du centre électrophile afin de protéger la liaison P-F. Par exemple, substituer les groupements pentafluorophényles ($-\text{C}_6\text{F}_5$) par un mélange de groupements phényles ($-\text{C}_6\text{H}_5$) et pentachlorophényles ($-\text{C}_6\text{Cl}_5$), permet d'augmenter considérablement la stabilité du fluorophosphonium : $[(\text{C}_6\text{Cl}_5)_2\text{PhPF}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ sous sa forme solide peut être manipulé à l'air libre et utilisé avec des réactifs commerciaux sans présenter de traces de dégradation.^[162] On notera cependant que cette stratégie présente des limites telles que la fluoration oxydante par XeF_2 qui n'est pas applicable sur la tris(pentachlorophényl)phosphine $\text{P}(\text{C}_6\text{Cl}_5)_3$.

La seconde approche repose quant à elle sur la substitution de la liaison P-F par une alternative plus résistante. Ainsi des sels d'halogénophosphoniums, de phénoxyphosphoniums ou encore de trifluorométhylphosphoniums ont été préparés, possédant une acidité de Lewis variable par rapport aux fluorophosphoniums mais présentant une meilleure stabilité à l'air et à l'humidité.^[150,151,163,164] Cette augmentation de la stabilité s'accompagne habituellement d'une diminution de l'acidité de Lewis.

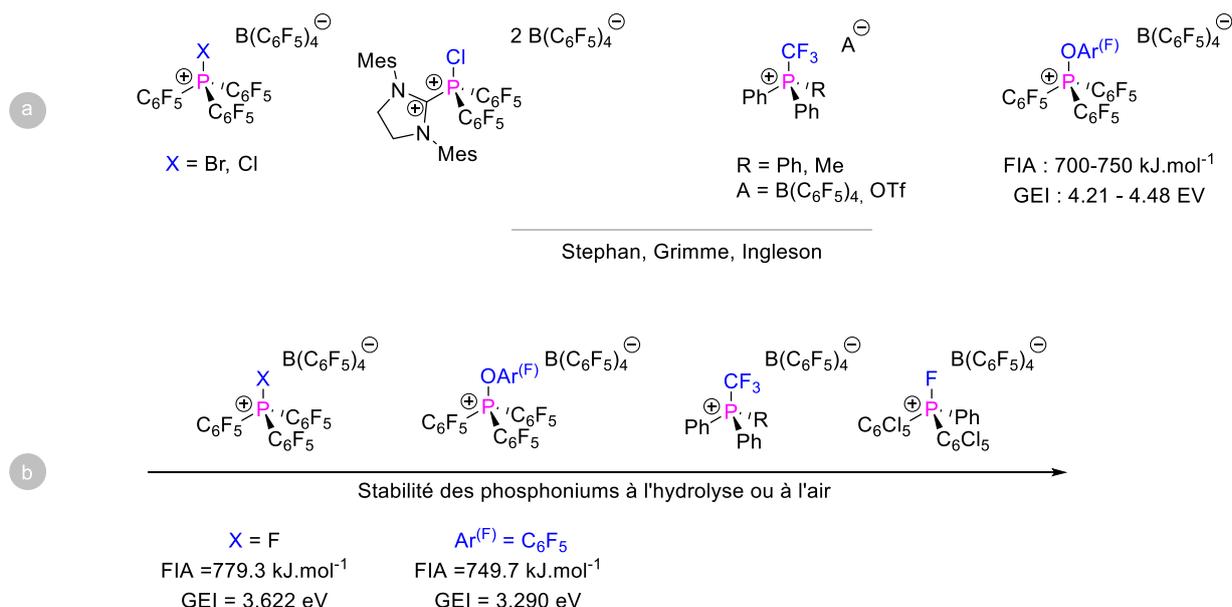


Schéma I-25 : a) Sélection de sels de phosphoniums non fluorés présentant une forte acidité de Lewis ; b) sensibilité des sels de phosphoniums vis-à-vis de l'humidité ou de l'air

D. Groupe 16, les dérivés de soufre comme acide de Lewis

Les dérivés de soufre (II), de par leur doublet non liant sont généralement considérés comme des bases de Lewis. On peut cependant mentionner les travaux de Ragogna *et al.* sur l'isolement de cations soufre (II) complexés par des ligands azotés mono-, bi- ou tri-dentés pour lesquels la complexation du soufre avec les contre-ions triflés sous-entend une acidité de Lewis de ces cations soufre (II).^[165-167] Cependant, les dérivés de soufre présentant une acidité de Lewis sont, bien souvent, des composés à des plus hauts degrés d'oxydation, dont notamment les espèces hypervalentes du soufre. Nous nous concentrerons ici sur les composés de soufre (IV) mais surtout de soufre (VI). Dans les années 1980, afin d'étudier les liaisons trans-annulaires entre un groupement amino et un sulfonium, Akiba *et al.* ont pu pour la première fois préparer et isoler des sulfuranes stables.^[168-170] En 2010, Gabbai *et al.* ont développé des sondes pour complexer les fluorures grâce à des structures présentant un sulfonium et un second acide de Lewis (*p. ex.* un silicium tétravalent ou un bore trivalent).^[171,172]

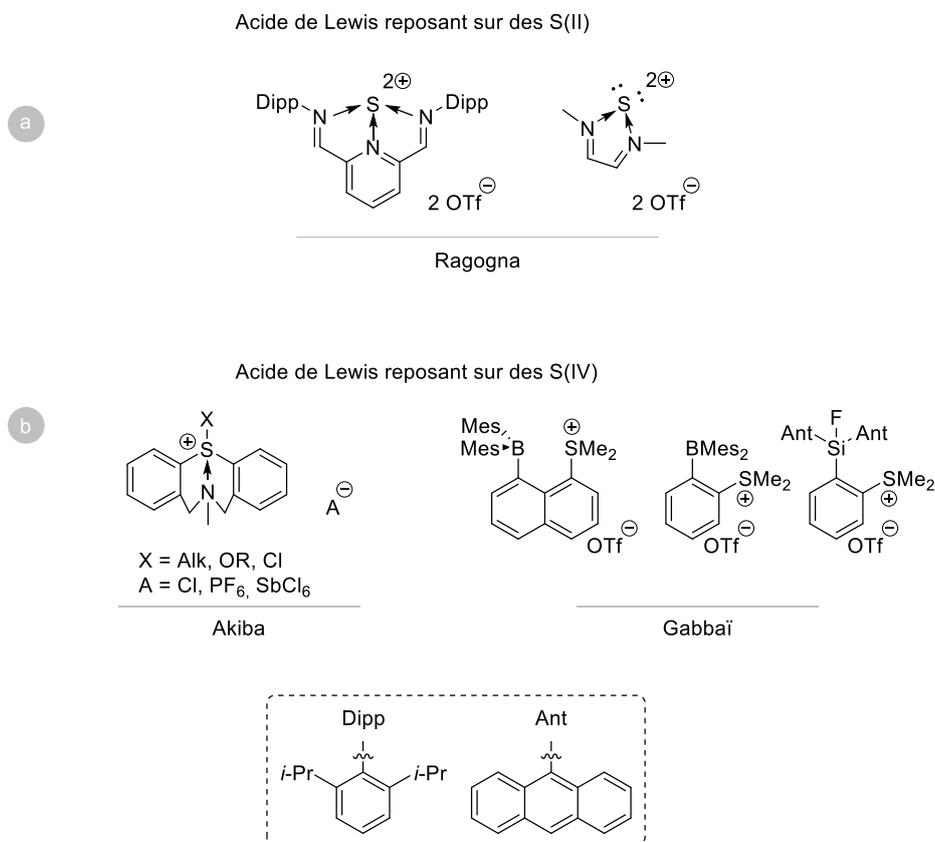


Schéma I-26 : Sélection de dérivés de soufre (II) et (IV) présentant une acidité de Lewis

Les composés du soufre (IV) restent majoritairement des bases de Lewis. Cependant, à partir des sulfoxydes (soufre (IV)), a pu être développée toute une famille de composés du soufre (VI) présentant une haute acidité de Lewis. Quelques années après les travaux de Janzen^[137] sur la fluoration oxydante de phosphines par XeF₂, cette stratégie a été étendue par Zupan^[138,173] et Janzen^[174] aux thioéthers afin de former les difluorosulfuranes R₂SF₂ correspondants. Cependant, seules les sulfones ou les oléfines issues des éliminations successives de HF sont isolées.

Plus récemment, Togni *et al.* ont développé une nouvelle méthode permettant la préparation de difluorosulfuranes par fluoration oxydante de thioéthers grâce au couple acide trichloroisocyanurique/KF.^[175]

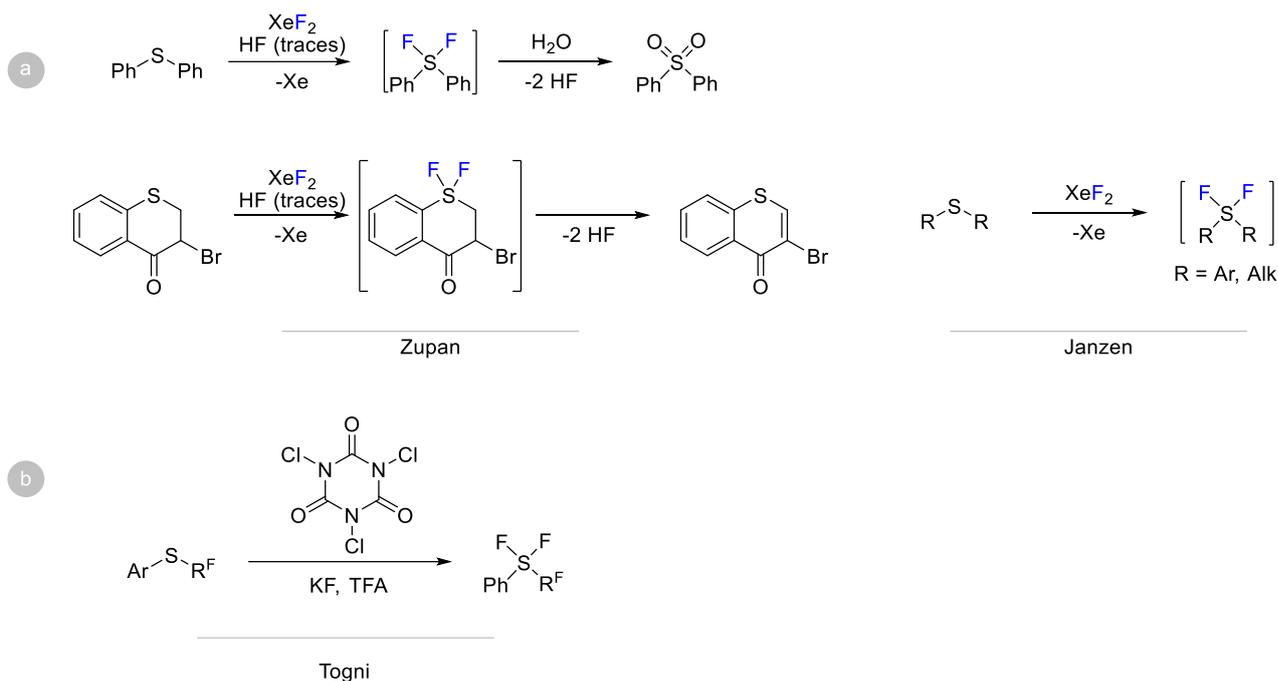


Schéma I-27 : a) Travaux précurseurs de Zupan pour la préparation de R_2SF_2 par fluoration oxydante de thioéthers par XeF_2 ; b) Synthèse de difluorosulfuranes par fluoration oxydante de thioéthers, par Togni et al.

Suite à ces travaux, Ruppert a décrit la fluoration oxydante de diarylsulfoxydes par F_2 .^[176,177] Même si l'oxyde de difluorosulfurane $R_2S(O)F_2$ n'a pas pu être isolé, sa réactivité en tant qu'intermédiaire a pu être mise en valeur face à différents partenaires réactionnels (Schéma I-28). En présence d'eau ou d'alcools primaires, les oxydes de difluorosulfuranes se décomposent spontanément en sulfone et en acide fluorhydrique. De plus, les fonctions silanols présentes à la surface du verre suffisent à hydrolyser l'oxyde de difluorosulfurane. L'addition d'une faible quantité de triéthylamine suffit cependant à inhiber la formation de la sulfone. L'utilisation de dispositifs en Téflon permet également de s'affranchir de cette dégradation. Cependant, l'addition d'un acide de Lewis extérieur (*p. ex.* PF_5 ou BF_3) dans des conditions parfaitement anhydres permet la monodéfluoruration de l'oxyde de difluorosulfurane et la formation du sel de fluorosulfoxonium.

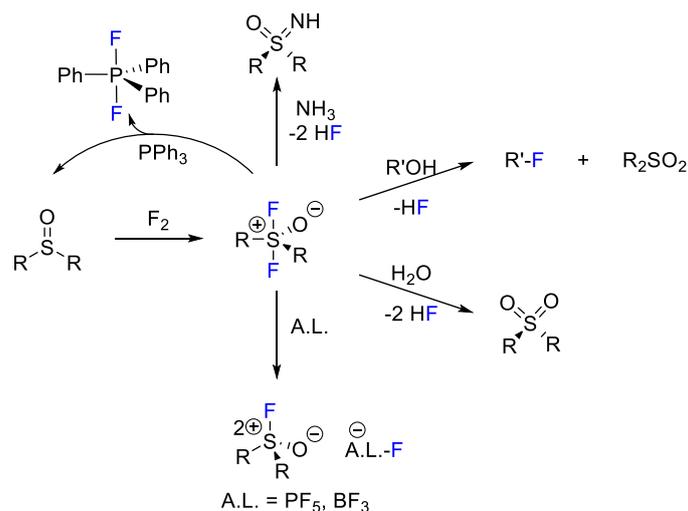


Schéma I-28 : Préparation des oxydes de difluorosulfuranes par fluoration oxydante de sulfoxydes et leur réactivité par Ruppert

En 1995, un peu moins de 20 ans après leurs premiers travaux sur la fluoration oxydante des thioéthers, Janzen *et al.* étendent l'utilisation de XeF₂, cette fois en présence d'une quantité catalytique de NEt₄Cl, à la fluoration oxydante des sulfoxydes (Schéma I-29).^[178,179] Sans les ions chlorures, la cinétique de réaction est lente et ne tend jamais à une conversion complète. En revanche, selon la proposition de Janzen, les ions chlorures permettent une réaction en chaîne, favorisant ainsi la transformation *quasi*-immédiate du sulfoxyde en oxyde de difluorosulfurane.^[180] Une première étape d'initiation consiste en l'oxydation des ions chlorures en chlore élémentaire par le XeF₂ et générant ainsi en tant que sous-produit du Xe élémentaire et des ions fluorures. Expérimentalement, cette hypothèse est soutenue par l'observation d'une pâle couleur verte, pouvant s'apparenter à du Cl₂. Une seconde étape, que l'on peut également caractériser d'étape d'initiation, consiste en l'addition d'un ion fluorure sur le sulfoxyde, formant l'anion R₂S(O)F⁻. Cet anion soufré va alors être oxydé en radical R₂S(O)F[•]. Bien que l'identification de l'espèce oxydante n'ait pas été réalisée, le XeF₂ ou le Cl₂ sont les deux candidats les plus probables. Le radical R₂S(O)F[•] va alors réagir sur XeF₂ afin de former le radical XeF[•] et l'oxyde de difluorosulfurane. Ce dernier radical XeF[•] est alors susceptible de réagir sur le sulfoxyde, générant un nouvel équivalent du radical R₂S(O)F[•].

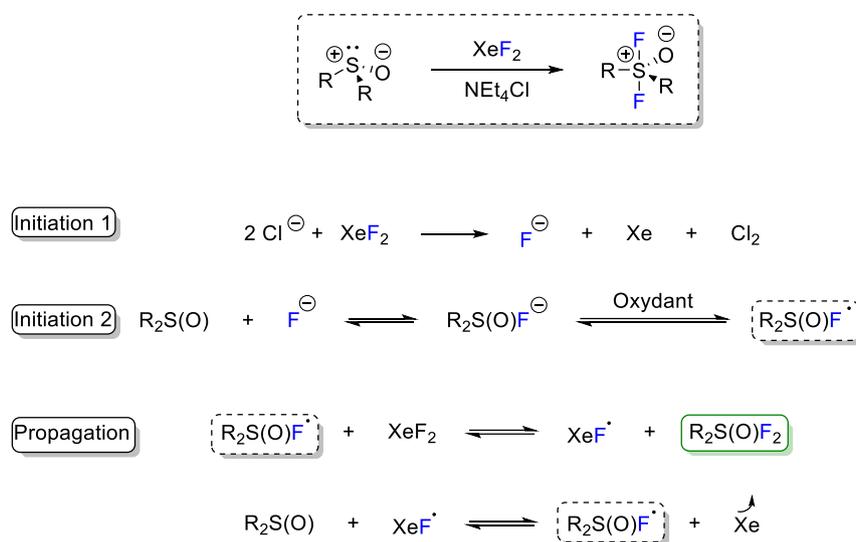


Schéma I-29 : Mécanisme de fluoration oxydante de R₂SO par XeF₂ en présence d'ion chlorure proposé par Janzen

Dans la continuité de ces travaux, Stephan *et al.* se sont alors penchés sur la préparation de sels de fluorosulfoxoniums.^[18] Stephan *et al.* associent alors les travaux de Ruppert et de Janzen en ajoutant une subtilité : ils utilisent ([SiEt₃-C₇H₈][B(C₆F₅)₄]) comme acide de Lewis extérieur, ce qui permet la monodéfluoruration et l'introduction concomitante de B(C₆F₅)₄ comme contre-ion. L'acide de Lewis silylé est l'acide de Lewis de choix dans leurs travaux sur la formation de sels de fluorophosphoniums (voir plus haut).

Une unique publication décrit la formation de quatre sels de fluorosulfoxoniums et leur emploi en qualité d'acides de Lewis.^[18] Les simulations par FIA et GEI indiquent que les fluorosulfoxoniums sont des superacides de Lewis (FIA [Ph₂S(O)F]⁺ = 630 kJ.mol⁻¹; FIA [SbF₅] = 489 kJ.mol⁻¹) possédant une acidité similaire au fluorotriphénylphosphonium (FIA [Ph₃PF]⁺ = 656 kJ.mol⁻¹).^[181] [Ph₂S(O)F][B(C₆F₅)₄] est le seul fluorosulfoxonium employé pour catalyser trois réactions différentes : la polymérisation du THF, l'hydroarylation ainsi que l'hydrothiolation du 1,1-diphényléthylène. D'une acidité de Lewis similaire aux sels de fluorophosphonium, il est facile d'imaginer la transposition des fluorosulfoxoniums aux réactions catalysées par les fluorophosphoniums.

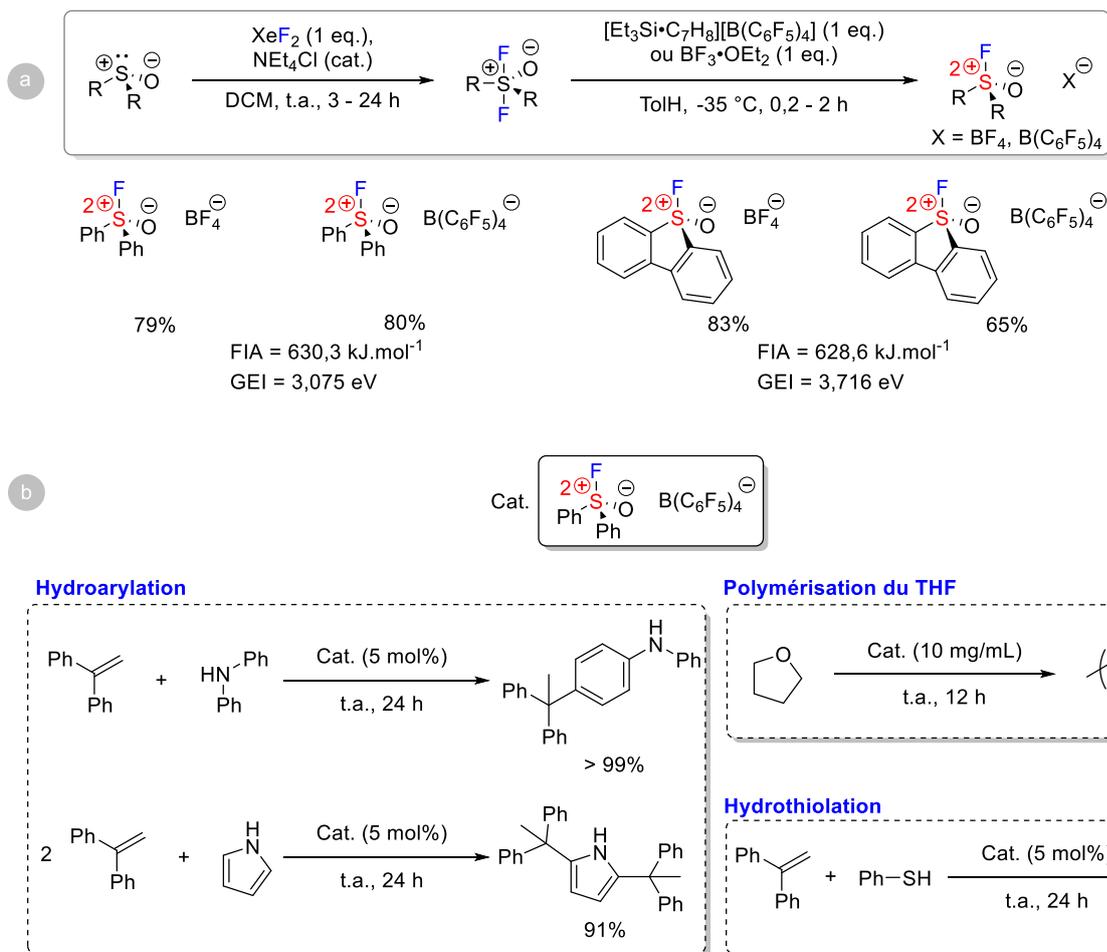
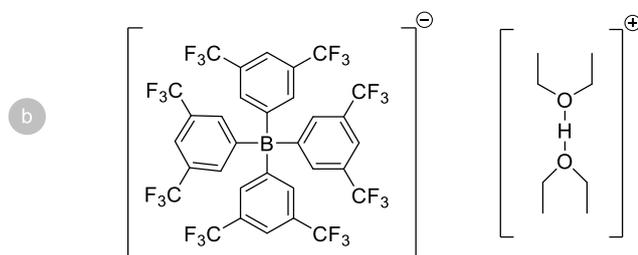
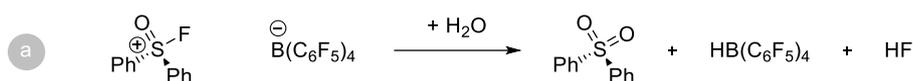


Schéma I-30 : a) Synthèse de sels de fluorosulfoniums; b) Applications de $[\text{Ph}_2\text{S}(\text{O})\text{F}]^+[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ en qualité de promoteur, par Stephan et al.

La sensibilité à l'hydrolyse de l'oxyde de difluorosulfurane (Schéma I-28) démontrée par Ruppert, associée aux travaux préalables sur les fluorophosphoniums impliquent de prêter une attention particulière au caractère anhydre du milieu réactionnel (Schéma I-31, a).^[176] En présence d'eau, le sel de fluorosulfonium pourrait générer la sulfone correspondante, un équivalent d'HF et un équivalent du contre-ion protoné. $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ est similaire à l'acide de Brookhart, un acide de Brønsted fort (Schéma I-31, b).^[182]



Acide de Brookhart

Schéma I-31 : a) Hydrolyse des sels de fluorosulfoxoniums ; b) Structure de l'acide de Brookhart

Alors que les acides de Lewis seuls sont efficaces pour la promotion de nombreuses réactions, leur utilisation concomitante avec une base de Lewis sans formation d'adduit de Lewis a été mise en lumière pendant les quinze dernières années, car ouvrant de nouvelles perspectives en catalyse. Ces paires de Lewis dites frustrées seront l'objet de la suite de ce chapitre.

II. Paires de Lewis frustrées (FLP)

1. Définitions

A. Genèse

En 1942, Herbert Brown rapporte l'absence de formation d'un adduit de Lewis lorsque la 2,6-lutidine et le triméthylborane sont mis en présence, tandis qu'un adduit se forme bel et bien lors de l'association de la 2,6-lutidine et de BF_3 (Schéma I-32).^[183] Il met ainsi en lumière pour la première fois qu'une gêne stérique autour de l'acide et/ou de la base peut empêcher la formation d'une liaison dative.

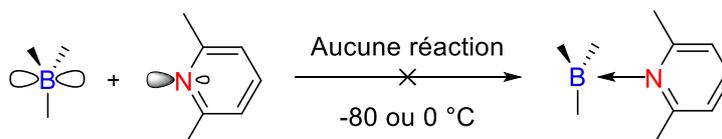


Schéma I-32 : Premier exemple de FLP, par Brown

La réactivité de ces paires de Lewis, qualifiées d'antagonistes ou de frustrées, a été mise en exergue par de nombreux groupes de recherche (Figure I-4).^[184-197] En 1950, Wittig rapporte la non formation d'un adduit entre l'anion trityle (1,1,1-triphénylméthane) et le triphénylborane ; association qui en présence de THF mène à l'ouverture du furane et sa complexation par l'acide et la base.^[198] Cette fois en 1959, Wittig décrit la complexation du benzyne avec PPh_3 et BPh_3 .^[184] En 1966, Tochtermann reprend l'association entre l'anion trityle et BPh_3 pour cette fois activer le butadiène.^[185,186] Les travaux de Piers sur l'hydrosilylation de cétones avec le $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ sont reconnus comme le premier exemple de chimie des FLP^[199] même si ce n'est qu'en 2007 que Stephan définit le terme « Paire de Lewis Frustrée » ou plus communément « FLP ». ^[200] Une paire de Lewis frustrée est le système formé par un acide de Lewis et une base de Lewis dont la gêne stérique est telle qu'il n'y a pas de formation d'un adduit irréversible entre ces deux espèces, qui conservent donc leurs réactivités acide et basique respectives.

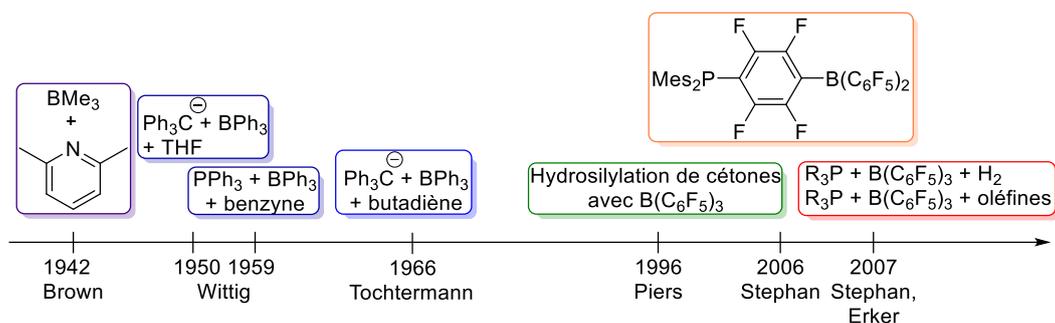


Figure I-4 : Frise chronologique des travaux fondateurs de la chimie des FLP

Cette dénomination est le marqueur d'une volonté de réactualisation de ce pan de recherche, car dès 2006, Stephan décrit une nouvelle structure, reposant sur un squelette tétrafluorophénylique et portant à la fois une base de Lewis (la dimésitylphosphine) et un acide de Lewis (bis(pentafluorophényl)borane), susceptible d'activer et de relarguer le dihydrogène de manière réversible (Schéma I-33).^[187] Le positionnement en *para* des fonctions empêche une neutralisation de l'acide par la base de manière intramoléculaire. La gêne stérique autour de la base et de l'acide empêche également une complexation intermoléculaire, et à juste titre, car contrairement à ce qu'il pourrait sembler, l'activation du dihydrogène par cette FLP est réalisée selon un mécanisme intermoléculaire de type recouvrement tête-bêche.

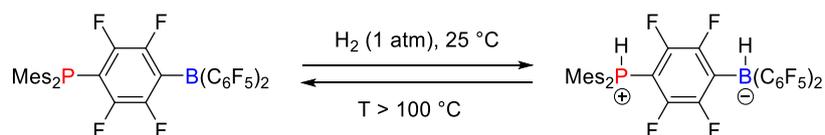


Schéma I-33 : Activation et relargage de H₂ par une FLP reposant sur un phényle bifonctionnalisé par une phosphine et un borane par Stephan et al.

La chimie des FLP a longtemps été concentrée autour de l'activation de petites molécules (*p. ex.* H₂, CO₂, CO, SO₂, NO₂, NO) apanage des métaux de transitions, ce qui a fortement contribué à leur attractivité et à leur popularisation.^[201–203] Les premiers travaux sur les FLP se sont majoritairement focalisés sur leur utilisation comme des catalyseurs favorisant l'hydrogénation, utilisés pour la réduction de substrats polaires tels que les imines, nitriles, azétidines ou encore anilines (Schéma I-34).^[204] De manière élégante, le H₂ est activé entre B(C₆F₅)₃ et l'azote donneur du substrat, ce qui permet de s'affranchir de l'ajout d'une base de Lewis extérieure. L'hydrogénation de carbonyles, qui jusqu'ici n'avait pas pu être réalisée en présence de B(C₆F₅)₃ (due à la protodéboration d'un -C₆F₅ du B(C₆F₅)₃ par le proton de l'alcool du produit réduit), a pu être développée en stratégie FLP à l'aide de solvants éthers ou d'autres acides de Lewis encore plus encombrés.^[205–208] L'hydrogénation d'autres substrats non polaires tels que les alcènes, alcyne ou encore dérivés aromatiques a suivi.

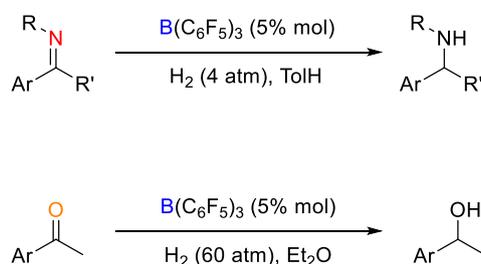


Schéma I-34 : Sélection de substrats polaires hydrogénés par une stratégie de type FLP

Concernant l'activation des autres petites molécules (*p. ex.* CO₂, CO, SO₂, NO₂, NO), bien que la complexation soit généralement favorisée et stœchiométrique, la réduction ou la fonctionnalisation de celles-ci est un défi qui nécessite encore de nombreux développements, efforts cependant partagés par

de nombreux groupes réalisant de la simulation par DFT qui développent et/ou optimisent les structures de FLP afin d'étendre le champ d'application de ces dernières (Schéma I-35).^[209,210]

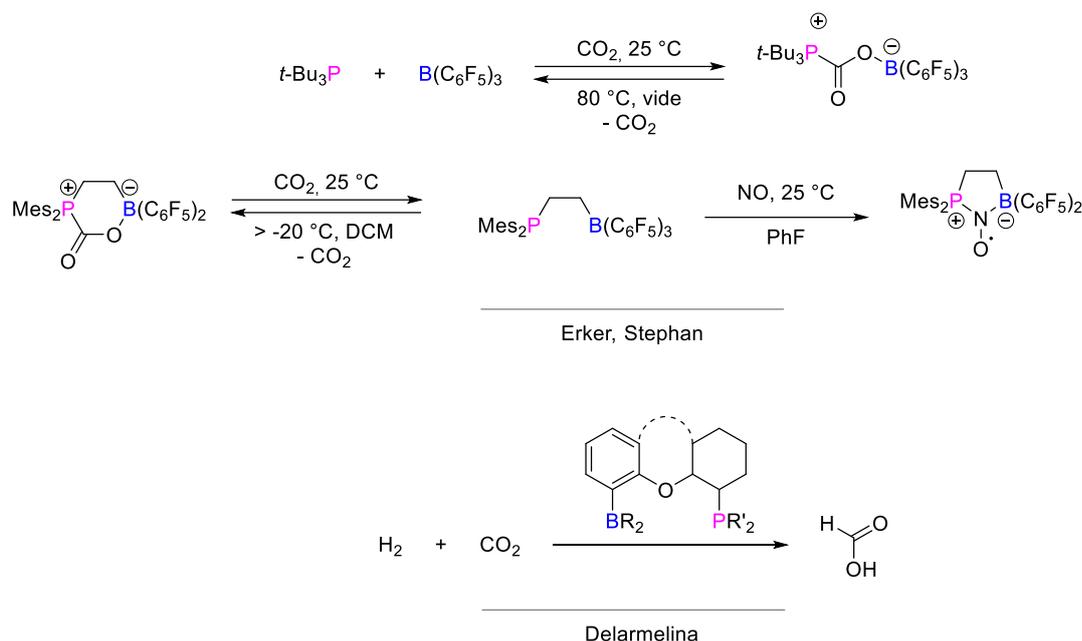


Schéma I-35: Sélection d'exemples de FLP activant le CO₂ et le NO

B. Mode d'activation

Le renouveau des paires de Lewis frustrées depuis 2006 a fortement contribué à diversifier les systèmes catalytiques disponibles et leurs applications. Dans le cas d'une FLP bimoléculaire, la réactivité est dite « de type FLP » si le substrat est conjointement activé par l'acide et la base au travers d'une approche trimoléculaire. L'activation par cette approche trimoléculaire est rationalisée selon différents modèles. Prenons le cas de l'activation de H₂ pour lequel deux modèles de ruptures hétérolytiques sont au cœur du débat.^[211]

Le premier, proposé par Papai *et al.*, repose sur l'interaction d'un « encounter complex » (*i.e.* un adduit issu d'une faible association entre le doublet de la base et la lacune de l'acide de Lewis) avec le H₂ et sa polarisation concomitante de manière concertée.^[211] L'analyse orbitale de la réaction indique une simultanéité entre un transfert d'électrons du doublet non liant de la base vers l'orbitale anti-liante du dihydrogène (σ^* H₂) et du transfert d'électrons entre l'orbitale liante du dihydrogène (σ H₂) vers la LUMO de l'acide de Lewis. Ce double transfert peut être vu comme un phénomène « push-pull » qui affaiblit la liaison H-H conduisant à sa rupture hétérolytique (Schéma I-36, a).

Le second modèle par Grimme *et al.* repose quant à lui sur l'effet du champ électrique généré entre l'acide et la base de Lewis, formant également un « encounter complex » mais cette fois formé de liaisons non-covalentes secondaires (*i.e.* liaisons hydrogènes, force dispersives de London), sur la molécule de H₂.^[212] La molécule de H₂ arrivant dans ce champ est alors polarisée et dissociée. La différence notable avec le modèle de Papai est que l'étape présentant la plus haute énergie d'activation est l'arrivée de H₂ dans la cavité de la FLP mais que la réaction en tant que telle est réalisée sans barrière énergétique. Le recouvrement orbitalaire de H₂ et de la FLP n'entrerait pas en ligne de compte (Schéma I-36, b).

Des travaux plus récents reprennent ces approches et essaient de les départager tout en évaluant d'autres mécanismes alternatifs (rôle de traces d'eau, activation de H₂ par le carbone électrophile du carbonyle etc.).^[213,214]



Schéma I-36 : a) Représentation du modèle de Papai pour l'activation de H₂ par transfert d'électron ; b) représentation du modèle de Grimme pour l'activation de H₂ par formation d'un champ électrique

L'activation de petites molécules (*p. ex.* CO) par les métaux de transitions est réalisée par un double effet : le monoxyde de carbone agit comme un groupement donneur et forme une liaison σ avec l'orbitale d vide du métal. Cette liaison est renforcée par la rétrocoordination d'une orbitale d remplie du métal dans une orbitale π^* du CO. Or quand des FLP sont utilisés comme ligands ambiphiles de métaux de transitions, il apparaît qu'elles présentent un comportement qui n'est pas sans rappeler celui des métaux de transitions eux-mêmes avec les petites molécules (Schéma I-37). Bien que ce système d'activation ait également été proposé pour l'activation de H₂^[212,215,216], un consensus semble atteint pour l'activation de CO et de NO^[201].

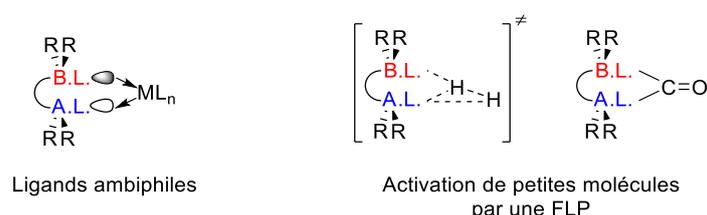


Schéma I-37 : Caractère donneur-accepteur d'une FLP

Les processus impliquant deux électrons sont prépondérants en chimie des FLP ce qui fait de cette approche mécanistique la norme implicite. Or des travaux et des revues récents indiquent la génération de radicaux par transfert mono-électronique (SET) au sein des FLP.^[217–220,220–225] L'activation de H₂ par rupture homolytique fait également partie des modèles débattus (Schéma I-38).

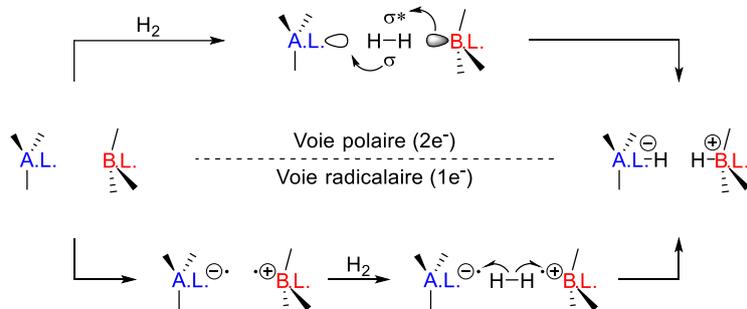


Schéma I-38 : Mise en parallèle des voies polaire et radicalaire pour l'activation de H₂

Récemment et à titre d'exemple, Melen *et al.* ont réalisé le couplage radicalaire d'esters et de dérivés de styrènes avec la FLP [B(C₆F₅)₃ : PMes₃].^[226] Les analyses effectuées par résonance paramagnétique électronique (EPR) confirment la formation du radical [PMes₃•⁺]. En rapprochant ces résultats de l'analyse de la réactivité des différents substrats, le mécanisme suivant est proposé (Schéma I-39).

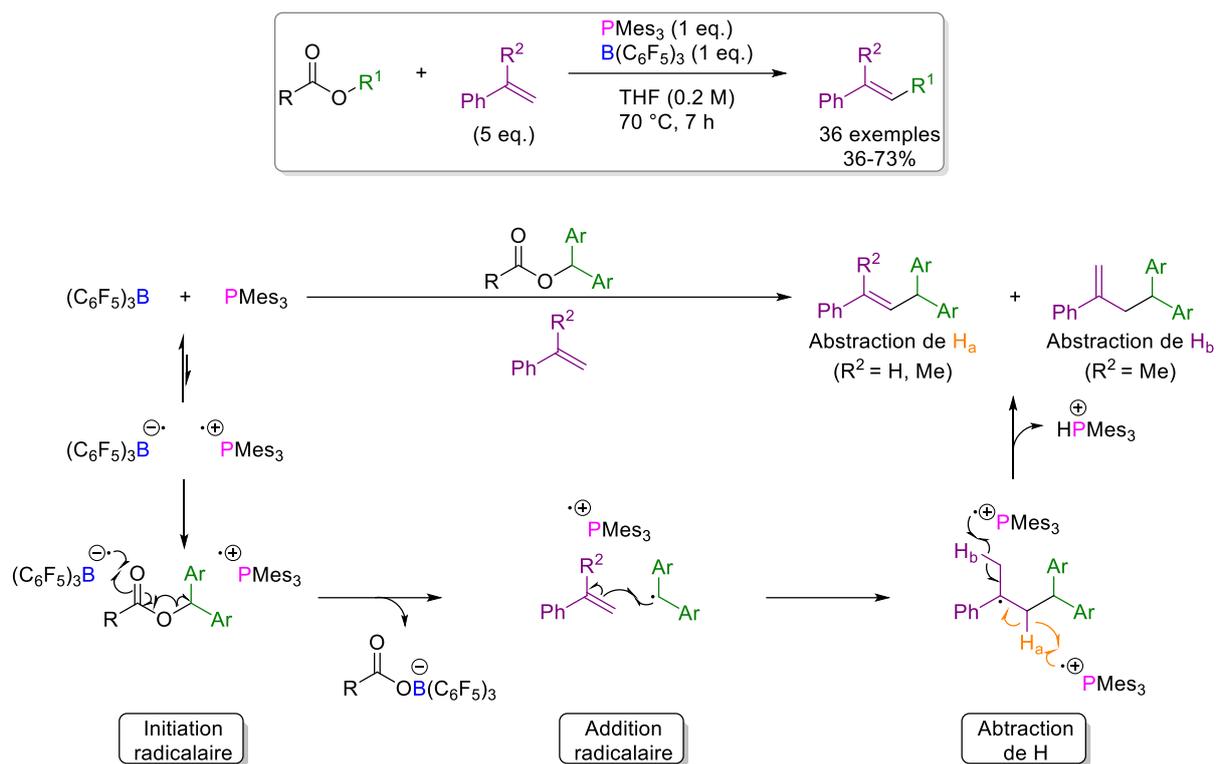


Schéma I-39 : Formation de liaison C-C par réaction radicalaire d'une FLP sur un ester et un dérivé de styrène, par Melen et al.

2. Champ d'application et réactivité

L'un des axes majeurs de ces travaux de thèse est le développement de réactions énantiosélectives catalysées par des FLP mais pour lesquelles l'étape stéréodéterminante reposerait sur une base de Lewis chirale. En considérant le développement exponentiel du nombre de FLP, seul le champ d'application des FLP chirales non métalliques (reposant sur le bore, l'azote, l'oxygène et le phosphore) ayant été utilisées pour des réactions asymétriques sera ici présenté. Ce récapitulatif non exhaustif a été réalisé afin de donner au lecteur une appréciation générale des différents domaines d'applications et de la proportion de chacun.^[214] Le résumé présenté ici reprend et complète l'introduction de thèse du Dr Julien Bortoluzzi qui a également participé à l'élaboration d'un chapitre de livre avec les Drs Armen Panossian et Dr Frédéric Leroux sur la catalyse énantiosélective par des FLP non métalliques.^[227,228]

A. FLP chirales et stéréo-enrichies : structures et applications

a. FLP intermoléculaires chirales

i. Acides de Lewis chiraux utilisés en catalyses énantiosélectives avec des FLP bimoléculaires

Historiquement, la première réaction asymétrique avec des FLP chirales fut réalisée par Klankermeyer *et al.*^[229] La *N*-(1-phényléthylidène)aniline a été hydrogénée avec une conversion totale et 13% *ee* à l'aide du dérivé pentafluoroboré chirale I, dérivé du (+)- α -pinène, dont la préparation fut initialement décrite par Piers.^[230] Aucune base de Lewis extérieure n'a été ajoutée : le substrat, ici l'imine, ou le produit, jouent le rôle de co-catalyseur. Cette facilité d'accès à des acides de Lewis borés chiraux a inspiré le développement et l'usage de boranes chiraux. Klankermeyer *et al.* ont ensuite développé le

borane chiral dérivé du (+)-camphre (**II**) et l'ont utilisé, seul, ou en association avec des phosphines, pour réaliser l'hydrogénation ou l'hydrosilylation asymétriques d'imines.^[231,232] Ces dérivés borés du camphre (**II**) ont permis d'obtenir les amines correspondantes avec d'excellents *ee* (hydrogénation : jusqu'à 83% *ee* ; hydrosilylation : jusqu'à 87% *ee*). Il a été remarqué que l'ajout d'une phosphine impactait la cinétique mais surtout l'énantiosélectivité induite par l'acide de Lewis chiral. En effet, l'hydrosilylation de la *N*-(1-phényléthylidène)aniline par le borane **IIc** seul conduit à l'amine racémique en 2 h et avec un rendement quantitatif alors que qu'avec les systèmes catalytiques [**IIc**/ P(*t*-Bu)₃] ou [**IIc**/PMe₃], la réaction est bien plus lente (4 jours pour des rendements allant jusqu'à 67%) mais avec une stéréoinduction beaucoup plus importante (respectivement 63% et 79% *ee*).

De nombreux boranes chiraux ont ainsi été développée et utilisés en catalyse FLP mais avec pour objectif presque exclusif la réduction de substrats insaturés (Schéma I-40).

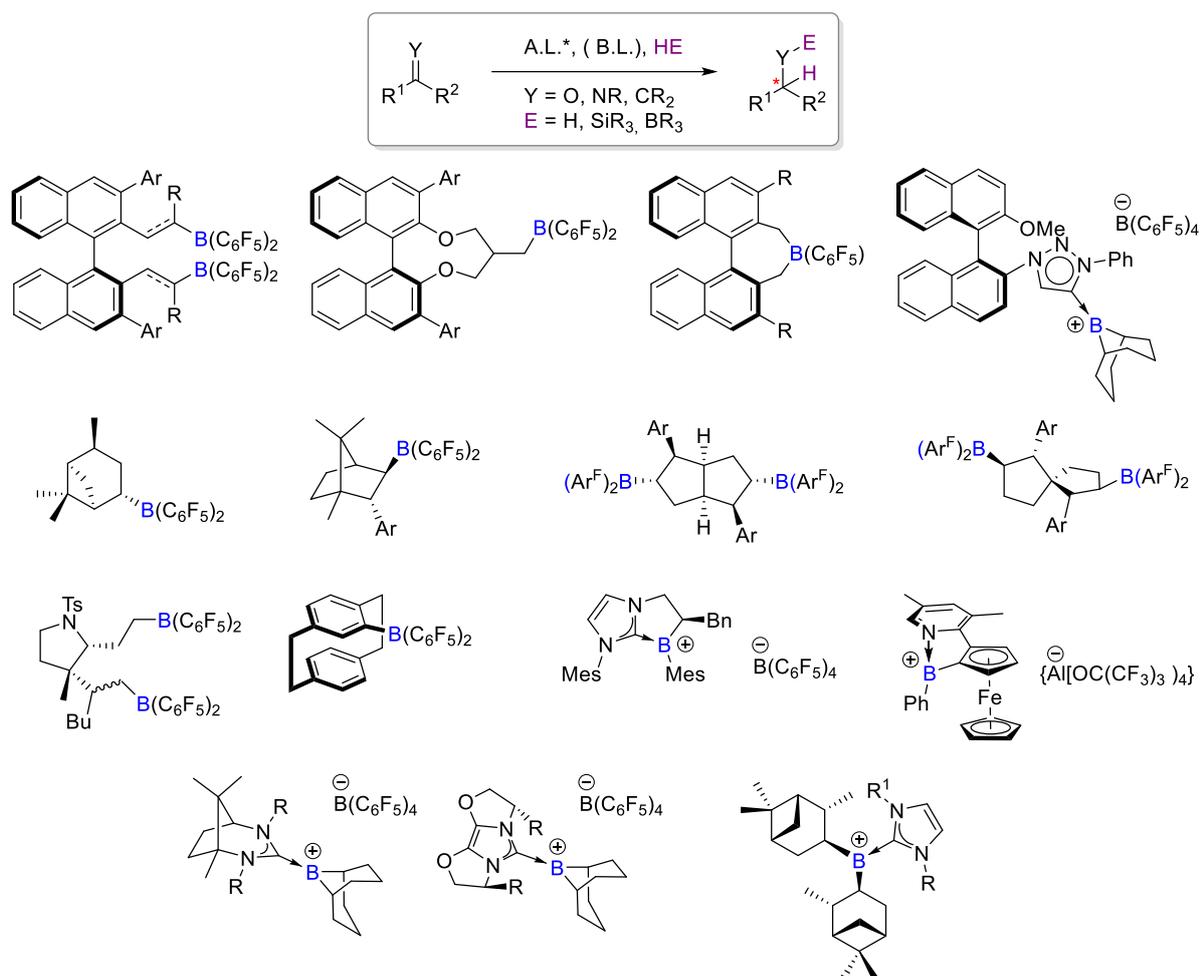
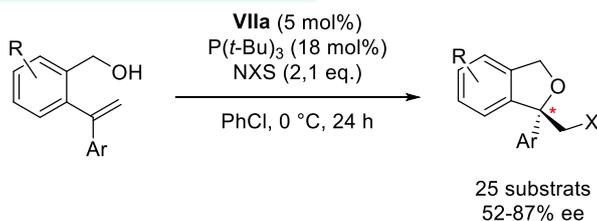


Schéma I-40 : Sélection d'acides de Lewis chiraux borés utilisés dans des stratégies de réduction de substrats insaturés dans une FLP bimoléculaire

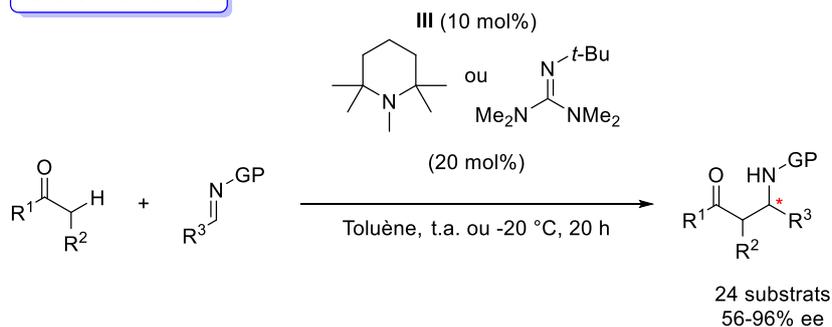
Cependant quelques exemples de réactions asymétriques autres que des réductions, à partir de FLP bimoléculaires reposant sur un borane chiral, sont notables (Schéma I-41). Récemment, Wang *et al.* ont associé le diborane **VIIa** avec la *N*-méthylpipéridine pour réaliser des réactions de Mannich vinylogues sur des énone avec une haute énantiosélectivité.^[233] Ces travaux s'inscrivent dans la continuité de ceux de Wasa *et al.* publiés en 2017 dans lesquels les boranes **III** dérivés du binaphtyle étaient utilisés dans des réactions de Mannich.^[234] En 2021, Du *et al.* ont réalisé l'halocyclisation d'alcools 2-vinylbenzyliques avec une haute énantiosélectivité en associant ces mêmes boranes **III** avec P(*t*-Bu)₃.^[235]

Halocyclisation d'alcools 2-vinylbenzyliques



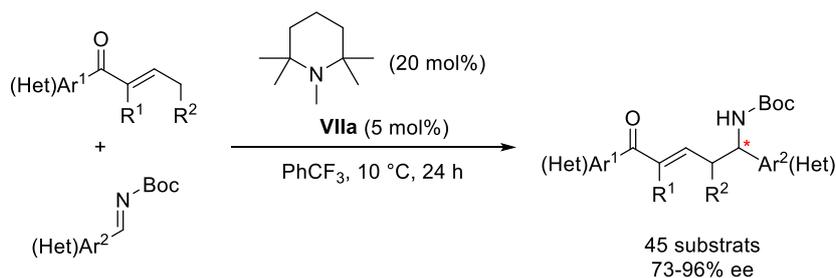
Du, Feng

Réaction de Mannich



Wasa

Réactions vinylogues de Mannich sur les énones



Wang

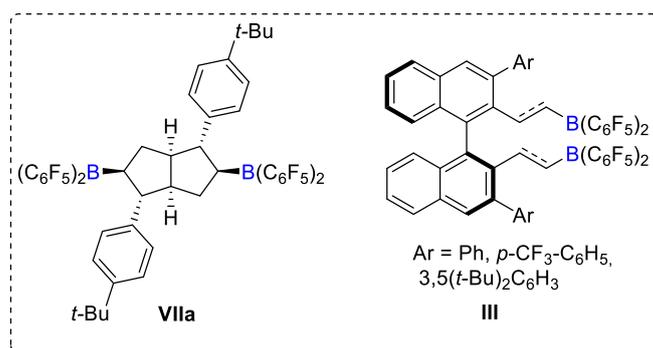
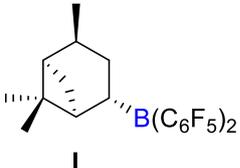
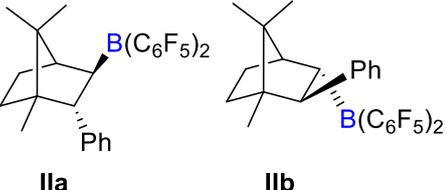
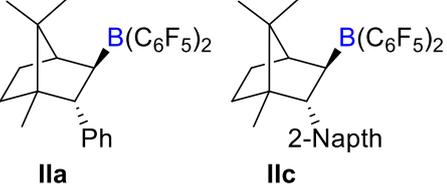
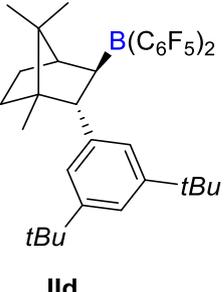
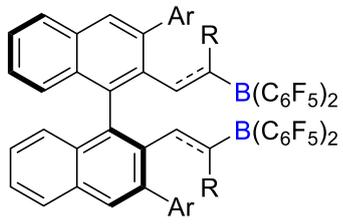


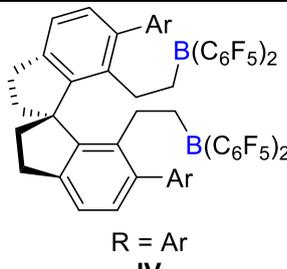
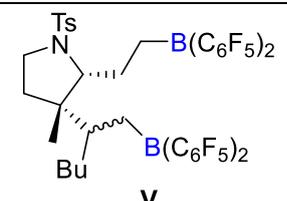
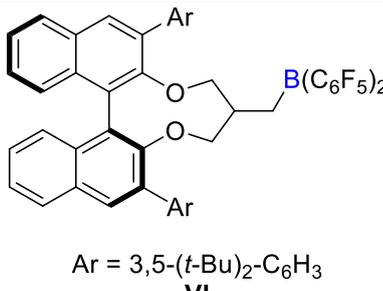
Schéma I-41 : Réactions asymétriques (hors réductions) catalysées par des FLP bimoléculaires, et dont la stéréoinduction repose sur une borane chiral

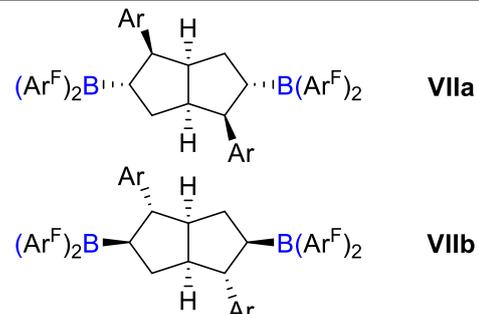
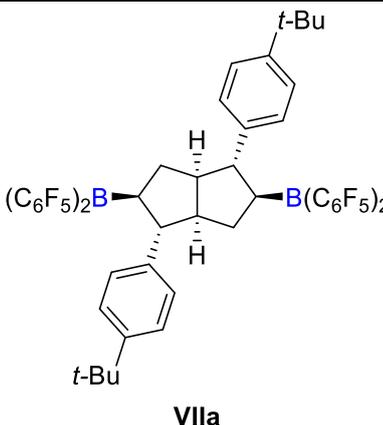
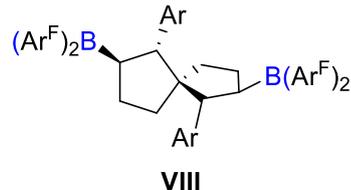
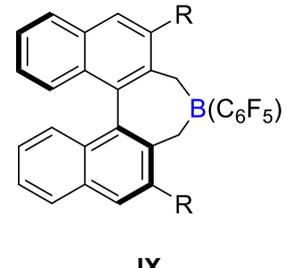
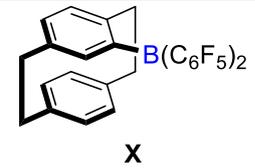
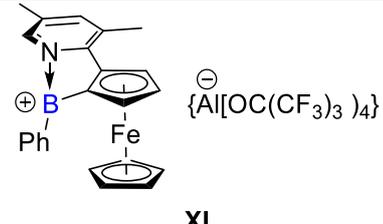
Nous laissons à la curiosité du lecteur le plaisir de se référer aux papiers correspondants pour plus d'informations sur l'utilisation de boranes chiraux dans des réactions asymétriques en stratégie FLP (Tableau I-1). Bien que les dérivés borés chiraux aient été largement préférés, des acides de Lewis reposant sur d'autres éléments ont également été testés pour le développement de ces stratégies FLP

asymétriques. L'utilisation d'acide de Lewis chiraux phosphorés, (*p. ex.* fluorophosphoniums^[181], phosphoniums^[236]) a été réalisée mais reste embryonnaire (Tableau I-2).

Tableau I-1 : Boranes chiraux utilisés dans des FLP bimoléculaires à des fins de catalyse énantiosélective

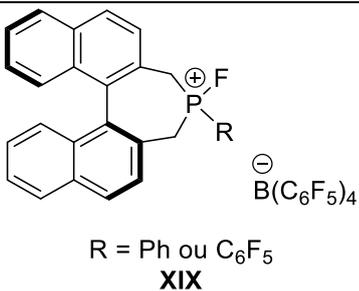
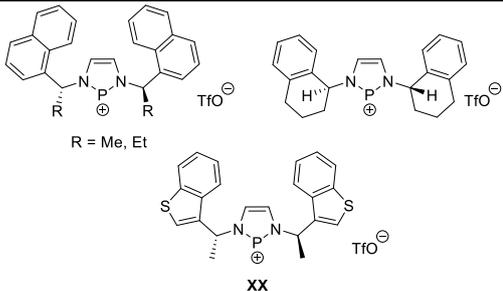
	A.L.*	B.L.	Réactions	Commentaires
1	 I	-	Hydrogénation d'imines ^[229]	1 substrat 13% <i>ee</i>
2	 IIa IIb	P(<i>t</i> -Bu) ₃	Hydrogénation d'imines ^[231]	6 substrats 74-83% <i>ee</i>
3	 IIa IIc	- ou PMe ₃ ou P(<i>t</i> -Bu) ₃	Hydrosilylation d'imines ^[232]	11 substrats 63-87% <i>ee</i>
4	 II d	-	Hydrogénation d'imines ^[237]	8 substrats 33-96% <i>ee</i>
5	 III (42 boranes) R = H, Me	-	Hydrogénation d'imines ^[238]	19 substrats 74-89% <i>ee</i>
6		P(<i>t</i> -Bu) ₃	Hydrosilylation d'éthers d'énols silylés ^[239,240]	39 substrats 87-99% <i>ee</i>
7		PCy ₃	Hydrosilylation de dicarbonyles 1,2 ^[241]	20 substrats 86-99% <i>ee</i>
8		-	Hydrosilylation de chromones et de flavones ^[242]	8 substrats 11-32% <i>ee</i>
9		-	<i>cis</i> -1,2-diimines ^[243]	1 substrat 10% <i>ee</i>
10		-	Hydrogénation de quinoléines ^[244,245]	60 substrats 45-99% <i>ee</i>
11		-	Hydrogénation de quinoxalines ^[246]	14 substrats 67-96% <i>ee</i>

12		-	Synthèse de tétrahydroquinolines et de dihydroquinolines-2(1 <i>H</i>)-ones [247]	10 substrats 51-87%
13		-	Hydrogénation de 1,8-naphthyridines [248]	14 substrats 14-74% <i>ee</i>
14		-	Hydrogénation de benzoxazines [249]	6 substrats 30-42% <i>ee</i>
15		-	Hydrogénation par transfert d'imines [250]	8 substrats 16-38% <i>ee</i>
16		-	Hydrosilylation d'imines [251]	18 substrats 44-82% <i>ee</i>
17		P(<i>t</i> -Bu) ₃	Halocyclisation d'alcools 2-vinylbenzyliques [235]	25 substrats 52-87% <i>ee</i>
18		P(<i>t</i> -Bu) ₃	Hydrosilylation de cétones [252]	27 substrats 81-99% <i>ee</i>
19	<p>III</p> <p>R = H, Ar = Ph, <i>p</i>-CF₃-C₆H₅, 3,5(<i>t</i>-Bu)₂C₆H₃</p>	PMP ou <i>t</i> -BuNC(NMe ₂) ₂	Réaction de Mannich [234]	24 substrats 56-96% <i>ee</i>
20	 <p>IV</p> <p>R = Ar</p>	P(<i>t</i> -Bu) ₃	Hydrosilylation de cétones [253]	8 substrats 80-90% <i>ee</i>
21	 <p>V</p>	-	Hydrogénation d'imines [238]	1 substrat 41% <i>ee</i>
22	 <p>VI</p> <p>Ar = 3,5-(<i>t</i>-Bu)₂-C₆H₃</p>	-	Hydrogénation d'imines [254]	20 substrats 45-89% <i>ee</i>

23	 <p>VIIa</p> <p>VIIb</p>	-	Hydrogénation d'imines ^[255]	33 substrats 3-95% <i>ee</i>
24	 <p>VIIa</p>	N-méthyl-pipéridine	Réactions vinylogues de Mannich sur les énones ^[233]	45 substrats 82-96% <i>ee</i>
25	 <p>VIII</p>	- ou (3,5-(F ₃ C) ₂ C ₆ H ₃) ₃ P	Hydrogénation de quinolines ^[256]	45 substrats 87-99% <i>ee</i>
26			Réduction de 2-vinylpyridines avec HBpin ^[257]	33 substrats 73-96% <i>ee</i>
27	 <p>IX</p>	-	Hydrosilylation de carbonyles ^[258,259]	16 substrats 14-99% <i>ee</i>
28			Hydrosilylation d'imines ^[260,261]	5 substrats 33-62% <i>ee</i>
29	 <p>X</p>	-	Hydrogénation de PhN=C(Me)Ph ^[262]	1 substrat 0% <i>ee</i>
30	 <p>XI</p>	-	Hydrosilylation de l'acétophénone ^[263]	1 substrat 20% <i>ee</i>

31	<p>XII</p> <p>XIII</p> <p>XIV</p> <p>XV</p> <p>XVI</p>	-	Hydrogénation de $\text{PhN}=\text{C}(\text{Me})\text{Ph}$ ^[264]	1 substrat 1-20% <i>ee</i>
32	<p>XVII</p> <p>NTf_2 ou $\{\text{Al}[\text{OC}(\text{CF}_3)_3]_4\}$</p>	-	Hydrosilylation d'imines ^[265]	8 substrats 28-86% <i>ee</i>
33	<p>XVII</p>	-	Hydrogénation d'imines ^[265]	4 substrats 2-80% <i>ee</i>
34	<p>XVIII</p> <p>$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$</p>	-	Hydrosilylation de $\text{PhN}=\text{C}(\text{Me})\text{Ph}$ ^[266]	1 substrat 20% <i>ee</i>

Tableau I-2 : Acides de Lewis phosphorés chiraux utilisés dans des FLP bimoléculaires à des fins de catalyse énantiosélective.

	A.L.*	B.L.	Réactions	Commentaires
1	 <p>R = Ph ou C₆F₅ XIX</p>	-	Hydrosilylation de cétones ^[181]	4 substrats 0% ee
2	 <p>R = Me, Et XX</p>	-	Hydrosilylation, Hydroboration d'imines ^[236]	24 substrats 60-94% ee

ii. Bases de Lewis chirales utilisées en catalyses énantiosélectives avec des FLP bimoléculaires

L'activation et la valorisation du H₂ font partie des enjeux majeurs actuels or la majorité des systèmes activant le H₂ reposent sur un métal de transition. Les systèmes non-métalliques activant H₂ n'étant pas légion, c'est dans ce contexte que les FLP se sont démarquées.^[187] De plus, cela rationalise le formidable développement réalisé sur la catalyse par les FLP autour des réactions de réductions. Cependant, l'utilisation de boranes chiraux pour réaliser des réactions de réductions asymétriques, comme mentionné précédemment, a également orienté la réflexion en ce sens. Le transfert de l'hydrure de l'acide de Lewis vers le substrat étant probablement l'étape stéréo-discriminante dans ces réactions, peu d'efforts ont alors été consacrés au développement de FLP au sein desquelles la chiralité serait portée par la base de Lewis.

Cependant, Stephan *et al.*, capitalisant sur l'excellente stéréoinduction des phosphines chirales en catalyse organométallique asymétrique, notamment pour des réactions d'hydrogénation, ont décidé de tester certaines des phosphines chirales les plus communes (*p. ex.* (*R*)-BINAP **XXI**, (*S,S*)-DIOP **XXII** et (*S,S*)-Chiraphos **XXIII**) pour la réduction de la *N*-(1-phényléthylidène)aniline en présence de B(C₆F₅)₃.^[267] Bien que les excès énantiomériques soient faibles (0 à 25% ee), ces travaux marquent le premier exemple d'induction asymétrique par une FLP composée d'une base de Lewis chirale et d'un acide de Lewis achiral. À ce jour, la rationalisation de cette stéréoinduction n'est pas connue.

Le développement de réactions asymétriques reposant sur des FLP au sein desquelles l'information chirale est portée par la base de Lewis s'est également majoritairement axée sur des réactions de réductions asymétriques. En revanche, Wasa *et al.*, dans une volonté de diversification, ont développé des réactions d' α -amination asymétriques de tétralones ou chromanones avec une quantité catalytique de B(C₆F₅)₃ et de la phosphine chirale **XXVIII** (Schéma I-42, a).^[268] Plus récemment, Luo *et al.* ont réalisé la disulfuration énantiosélective de composés β -cétocarbonylés à partir d'une quantité catalytique d'un « trio de Lewis » composé de B(C₆F₅)₃, la diamine chirale **XXXI** et le 1,2,2,6,6-pentaméthyl-4-pipéridinol comme partenaire de réaction (Schéma I-42, b).^[269] L'utilisation de bases de Lewis chirales au sein de stratégies de catalyse asymétrique par des FLP reste embryonnaire.

Nous laissons à la curiosité du lecteur le plaisir de se référer aux papiers correspondants pour plus d'informations sur l'utilisation de bases de Lewis chirales dans des réactions asymétriques en stratégie FLP bimoléculaire (Tableau I-3).

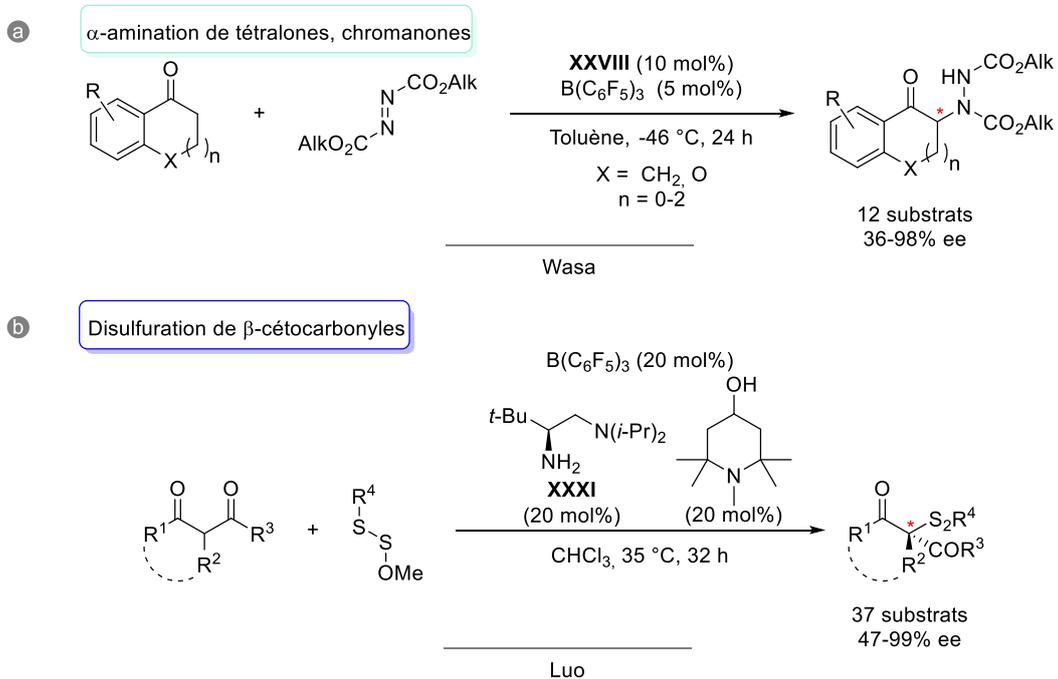
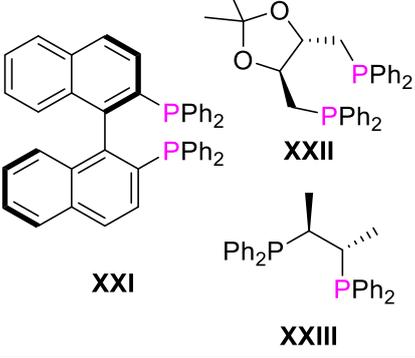
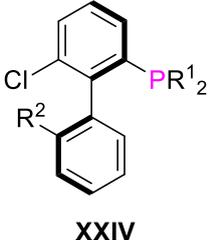
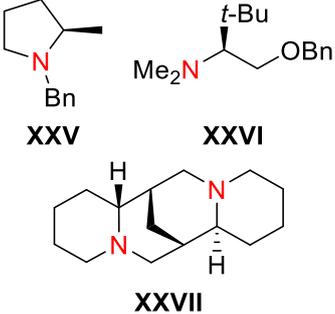
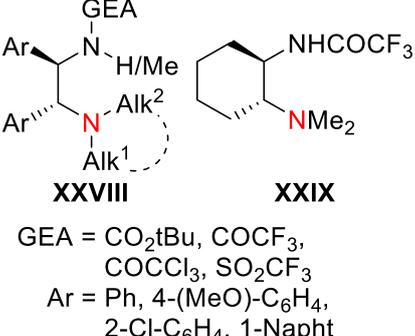
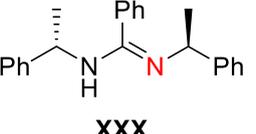
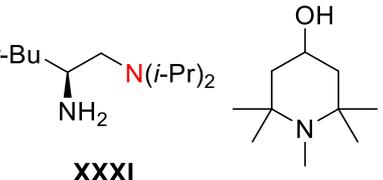
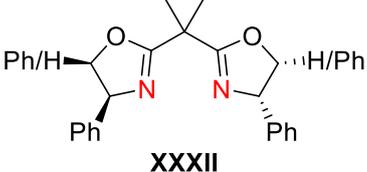
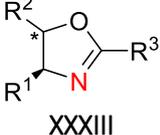
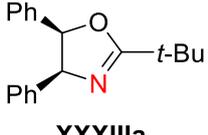
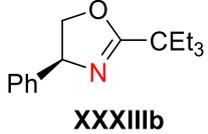


Schéma I-42 : Réactions asymétriques (hors réductions) catalysées par des FLP bimoléculaires, et dont la stéréoinduction repose sur une base de Lewis chirale

Tableau I-3 : Bases de Lewis chirales utilisées à des fins de catalyse énantiosélective par des FLP intermoléculaires

	B.L.*	A.L.	Réactions	Commentaires
1	 <p>XXI XXII XXIII</p>	$B(C_6F_5)_3$	Hydrogénation de $PhN=C(Me)Ph$ ^[267]	1 substrat 0-25% <i>ee</i>
2	 <p>XXIV</p>	$B(C_6F_5)_3$	Hydrosilylation de $PhCOMe$ et $PhN=C(Me)Ph$ ^[270]	2 substrats 0% <i>ee</i>
3	 <p>XXV XXVI XXVII</p>	$B(C_6F_5)_3$	α -Amination d' α -tétralones ^[268]	1 substrat $\leq 4\%$ <i>ee</i>
4	 <p>XXVIII XXIX</p> <p>GEA = CO_2tBu, $COCF_3$, $COCCl_3$, SO_2CF_3 Ar = Ph, 4-(MeO)-C_6H_4, 2-Cl-C_6H_4, 1-Napht</p>	$B(C_6F_5)_3$	α -Amination d' α -tétralones ^[268]	13 substrats 36-98% <i>ee</i>
5	 <p>XXX</p>	$B(2,6-F_2-C_6H_3)_3$	Hydrogénation d'imines, d'alcènes pauvres, d'acides-aminés ^[271]	4 substrats 0% <i>ee</i>
6	 <p>XXXI</p>	$B(C_6F_5)_3$	Disulfuration de β -cétocarbonyles ^[269]	37 substrats 47-99% <i>ee</i>

7	 <p style="text-align: center;">XXXII</p>	$B(C_6F_5)_3$	Hydrogénation de 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -C(O)Me ^[272]	1 substrat 41-60% <i>ee</i>
8	 <p style="text-align: center;">XXXIII</p>	$B(C_6F_5)_3$	Hydrogénation de 4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -C(O)Me ^[272]	1 substrat 7-72% <i>ee</i>
9	 <p style="text-align: center;">XXXIIIa</p>	$B(4-HC_6F_4)_3$	Hydrogénation de cétones ^[272]	29 substrats 50-87% <i>ee</i>
10	 <p style="text-align: center;">XXXIIIb</p>	$B(4-HC_6F_4)_3$	Hydrogénation d' α - arylidene-tetralones ^[272]	34 substrats 63-92% <i>ee</i>
11	 <p style="text-align: center;">XXXIIIb</p>	$B(4-HC_6F_4)_2Ar$ Ar = 3,4,5-H ₃ C ₆ F ₂	Hydrogénation de chromones ^[272]	16 substrats 33-95% <i>ee</i>
12		$B(3,5-H_2C_6F_3)_3$	Hydrogénation de 3- fluorochromones ^[273]	22 substrats 13-88% <i>ee</i>

b. FLP intramoléculaires chirales utilisées en catalyses énantiosélectives

Synthétiquement plus exigeantes que les FLP intermoléculaires, les FLP intramoléculaires, notamment chirales, n'ont pas encore connu le même engouement que les systèmes bimoléculaires. Cependant Klankermayer^[274] et Erker^[275,276] ont développé et employé avec succès des FLP intramoléculaires B/P pour des réactions d'hydrogénations d'imines asymétriques avec des excès énantiomériques satisfaisants (Tableau I-4). Bien que l'introduction d'une phosphine soit synthétiquement favorisée (par réaction de substitution sur des électrophiles phosphorés communément préparés ou commerciaux), la sensibilité des phosphines à l'oxydation est un désavantage, notamment pour la préparation et le stockage des catalyseurs. Pour contrer cet inconvénient, mais également pour tirer parti de la plus grande disponibilité de bases de Lewis azotées, des FLP intramoléculaires chirales B/N ont été synthétisées par Repo *et al.* et utilisées avec succès dans des réactions d'hydrogénation asymétriques (Tableau I-5).^[277,278] Du *et al.* ont développé une FLP intramoléculaire chirale B/O (**XXXVIII**) générée *in situ* par complexation du (*S*)-*tert*-butanesulfonamide avec le borane de Piers (HB(C₆F₅)₂).^[279] **XXXVIII** a été utilisée avec succès pour des réactions d'hydrogénation asymétriques avec de bons à excellents excès énantiomériques (Tableau I-6).^[279-282]

Tableau I-4 : FLP intramoléculaires reposant sur une phosphine et un borane, utilisées à des fins de catalyse énantiosélective

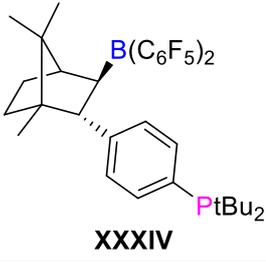
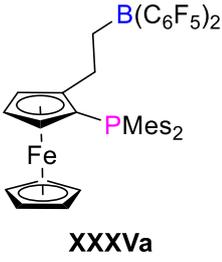
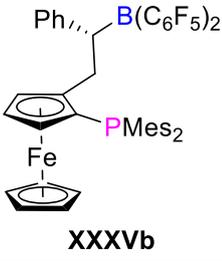
Entrée	FLP intramoléculaire	Equipe	Réactions	Commentaires
1	 <p>XXXIV</p>	Klankermayer	Hydrogénation d'imines [274]	8 substrats 70-76% ee
2	 <p>XXXVa</p>	Erker	Hydrogénation d'imines [275]	3 substrats 2-26% ee
3	 <p>XXXVb</p>		Hydrogénation d'imines [276]	6 substrats 42-69% ee

Tableau I-5 : FLP intramoléculaires reposant sur une amine et un borane, utilisées à des fins de catalyse énantiosélective

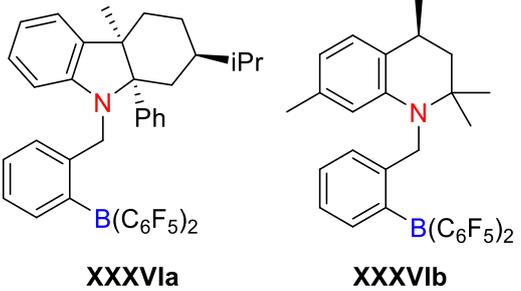
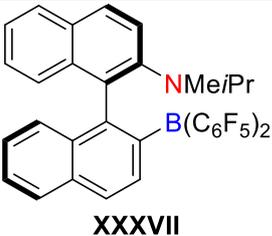
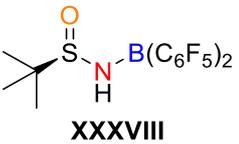
Entrée	FLP intramoléculaire	Equipe	Réactions	Commentaires
1	 <p>XXXVIa XXXVIb</p>	Repo	Hydrogénation d'imines et de quinoline [277]	4 substrats 17-37% ee
2	 <p>XXXVII</p>		Hydrogénation d'imines [278]	6 substrats 32-83% ee
			Hydrogénation d'énamines [278]	4 substrats 47-99% ee

Tableau I-6 : FLP intramoléculaire chirale reposant sur un oxygène et un bore, utilisée à des fins de catalyse énantiosélective

Entrée	FLP intramoléculaire	Equipe	Réactions	Commentaires
1	 XXXVIII	Du	Hydrogénation par transfert d'imines (stoechiométrique et catalytique) ^[279]	30 substrats 73-96% <i>ee</i>
2			Hydrogénation par transfert de quinoxalines ^[280]	25 substrats 77-99% <i>ee</i>
3			Hydrogénation par transfert d'énamine ester ^[281]	35 substrats 41-91% <i>ee</i>
4			Hydrogénation par transfert d'énamine d'indoles ^[282]	24 substrats 0-99% <i>ee</i>

En conclusion, la catalyse par les acides de Lewis est un domaine clé de la synthèse organique et a conduit à l'étude et au développement d'une myriade d'acides de Lewis. Un domaine apparenté et bien plus jeune, celui de la catalyse par des paires de Lewis frustrées, souligne le rôle crucial des acides de Lewis forts, notamment chiraux. Cependant, les travaux de la littérature mettent également en relief les difficultés d'accès à ces acides de Lewis forts chiraux non-métalliques et à leur utilisation en catalyse. Développer des alternatives non-métalliques à ces acides de Lewis forts, potentiellement chiraux, et évaluer leurs propriétés catalytiques serait une première approche pour contourner ces contraintes.

Ces difficultés se traduisent également par le champ très limité d'application catalytique des FLP chiraux, qui ont été employées presque exclusivement dans des réactions de réduction de systèmes insaturés. Pour permettre le développement de tout le potentiel des FLP comme complément ou alternative aux catalyseurs chiraux existants, d'autres réactions catalysées par des FLP doivent être identifiées, et notamment celles pouvant contourner les obstacles posés par les acides de Lewis forts chiraux.

Ces travaux de thèse s'inscrivent dans ces deux démarches et seront présentés dans les chapitres suivants.

III. Objectifs et description du projet

Ces rappels bibliographiques illustrent les développements récents en catalyse par les acides de Lewis et notamment en chimie des FLP. Ces dernières se sont particulièrement illustrées en 2006 avec la première publication d'une activation réversible de H₂ par une espèce non-métallique. Dans le contexte social, économique et environnemental actuel, où la raréfaction des ressources naturelles est au cœur des problématiques, ces travaux ont été perçus comme charnières. Bien que l'activation et la valorisation du H₂ font partie des transformations fondamentales, les efforts réalisés autour des FLP, notamment en version asymétrique, se concentrent presque exclusivement sur la réduction de substrats insaturés. De plus, les FLP chirales non-métalliques développées reposent majoritairement sur des acides de Lewis forts chiraux, notamment des boranes chiraux, dont la préparation et l'utilisation sont contraignantes.

Afin de démocratiser et de valoriser le potentiel catalytique de ces espèces, notamment à visée asymétrique, nous avons souhaité explorer un changement de paradigme en nous appuyant plutôt sur des bases de Lewis chirales, généralement bien plus accessibles et faciles à manipuler. Pour cela deux approches ont été suivies :

1^{ère} approche : Nous avons souhaité développer de nouvelles réactions catalysées par des FLP où l'énantiosélectivité reposerait sur la base de Lewis chirale. Nous désirions également évaluer l'applicabilité des FLP à l'activation d'une autre liaison phare en chimie organique : la liaison C-C. Les cycloalcanes représentent une famille de composés dont la polarisation de la liaison C-C du cycle est modulable en fonction de la taille et de la fonctionnalisation du cycle. Cette adaptabilité en fait des substrats de choix pour le développement de ces nouvelles réactions. L'activation directe de liaison C-C par une FLP non-métallique étant très peu voire pas décrite, des FLP connues et originales seront préparées évaluées dans ces réactions innovantes en chimie des FLP.

2nd approche : Nous avons souhaité ouvrir la voie à une catalyse reposant sur des acides de Lewis forts chiraux obtenus par *Umpolung* de bases de Lewis chirales. Cette stratégie d'*Umpolung*, développée par Stephan *et al.* en version non-asymétrique, permet notamment la conversion de phosphines ou de sulfoxides, dont les dérivés chiraux sont facilement accessibles, en sels de phosphoniums ou de sulfoxoniums. Les acidités de Lewis de ces sels ont été mesurés et situent ces composés parmi les espèces fortement acides de Lewis. Alors que nombreux fluorophosphoniums ont été préparés et employés dans divers processus catalytiques, leurs homologues soufrés ont en comparaison été délaissés. Bilan surprenant si l'on considère la sensibilité des phosphines à l'oxydation. De plus cette stratégie d'*Umpolung* ne connaît pas encore d'application en catalyse asymétrique. Ainsi, nous nous sommes intéressés au développement des sels de fluorosulfoxonium, afin d'évaluer leur potentiel catalytique, en vue de futures applications en catalyse énantiosélective.

Chapitre II

Activation et synthèse de cycles contraints par
utilisation de FLP

SOMMAIRE

I.	Accès aux cycloalcanes et leurs réactivités	70
1.	Voie d'accès aux cycloalcanes.....	70
A.	Synthèse de cyclopropanes	70
B.	Synthèse de cyclobutanes.....	71
2.	Réactivité des cycloalcanes.....	72
A.	Théorie.....	72
a.	Effets des substituants.....	74
B.	Les cycloalcanes comme substrats d'intérêts	77
II.	Activation de liaisons C-C, C-O et utilisation de FLP.....	79
1.	Activation de cyclopropanes par des FLP, à des fins énantiosélectives	79
A.	Activation et fonctionnalisation de cyclopropanes faiblement polarisés.....	79
a.	Contextualisation.....	79
b.	Résultats et discussion.....	83
c.	Conclusion et perspectives	95
B.	Activation de cyclopropanes dicarboxylés par utilisation de NHC.....	96
a.	Optimisation de l'accès aux substrats.....	99
b.	Activation conjointe de cyclopropanes dicarboxylés par un acide et une base de Lewis 104	
c.	Conclusions et perspectives	107
2.	Synthèse d'oxétènes.....	108
A.	Etat de l'art	109
B.	Utilisation d'alcynes activés à des fins de synthèse d'oxétènes.....	112
a.	Synthèse d'alcynes activés.....	112
b.	Annélations (2+2) avec le trifluoropyruvate d'éthyle	115
c.	Conclusions et perspectives	119
3.	Utilisation conjointe d'un acide et d'une base de Lewis pour les réactions d'annélation de Lu sur les allénylphosphonates d'alkyle.....	120
A.	Rappel bibliographique sur les annélations (3+2) de Lu, catalysées par des phosphines	120
B.	Résultats et discussions	126
a.	Synthèse d'allénylphosphonates et d'alcynylphosphonates	126
b.	Annélation (3+2) sur les allénylphosphonates et alcynylphosphonates	127
c.	Conclusion et perspectives	130
III.	Conclusion du chapitre II	131
IV.	Experimental part	133

CHAPITRE II : AVANT-PROPOS

Comme mentionné précédemment, nous avons souhaité développer de nouvelles réactions catalysées par des FLP non-métalliques où l'énantiosélectivité reposerait sur la base de Lewis chirale. Nous désirions également évaluer l'applicabilité des FLP à l'activation d'une autre liaison phare en chimie organique : la liaison C-C. Une seule publication, par Stephan *et al.*, décrit l'activation directe de la liaison C-C par une FLP : *via* l'ouverture de cyclopropanes substitués par un groupement donneur (cyclopropanes D) et la complexation des zwitterions issus des cyclopropanes avec cette FLP (*vide infra*). Nous détaillons dans le Chapitre II en quoi les cycloalcanes forment une plateforme pertinente pouvant permettre d'évaluer l'activation de la liaison C-C par une FLP et avec pour objectif final une fonctionnalisation énantiosélective desdits cycles, reposant sur une base de Lewis chirale.

I. Accès aux cycloalcanes et leurs réactivités

Les cycloalcanes contraints, tels que les cyclopropanes ou les cyclobutanes sont des composés d'intérêt en synthèse organique. Leur stabilité, leur tension de cycle, mais également la préparation desdits cycles et leur utilisation pour de futures fonctionnalisations ont été largement étudiées.

1. Voie d'accès aux cycloalcanes

Loschmidt rapporta en 1861 la structure cyclique du cyclopropane, deux décennies avant sa première synthèse par Freund.^[283-285] La première synthèse du cyclobutane fût décrite en 1907 par Bruce et Willstätter.^[286] La popularisation de ces cycles contraints en synthèse organique a été réalisée grâce au développement de voies d'accès, méthodes dont l'intérêt a été grandissant depuis 1924 avec la découverte de l'acide (+)-*trans*-chrysanthémique par Staudinger et Ruzicka, qui a ouvert la voie à la découverte d'une myriade de métabolites, issus de champignons, organismes marins, plantes ou encore micro-organismes, dont la structure comprend un cyclopropane.^[287,288] D'excellentes revues sur les voies d'accès aux cycloalcanes sont disponibles et nous laissons à la curiosité du lecteur le plaisir de toutes les explorer.^[289-291] Dans un esprit de concision, nous ne traiterons que les méthodes les plus utilisées.

A. Synthèse de cyclopropanes

Parmi les voies d'accès aux cyclopropanes substitués, on peut notamment citer les cyclopropanations d'alcènes avec des dérivés de diazoalcanes (Schéma II-1, Voie 1). Alternativement, les réactions de cyclisation issues d'une réaction de Michael (réaction MIRC : *Michael Initiated Ring Closure*) ont également été largement étudiées grâce notamment au développement des cyclisations de Corey-Chaykovsky (Schéma II-1, Voies 2-4). L'utilisation de carbénoïdes par la génération d'organozinciques (Schéma II-1, Voie 5, réaction de Simmons-Smith), la double alkylation d'un composé de type méthylène activé sur des dérivés insaturés (Schéma II-1, Voies 6-7), l'addition d'halogénures de malonate sur des dérivés de styrène (Schéma II-1, Voie 8) ou les cyclopropanations avec des complexes de Fischer (Schéma II-1, Voie 9) représentent les principales voies d'accès aux cyclopropanes substitués.^[289]

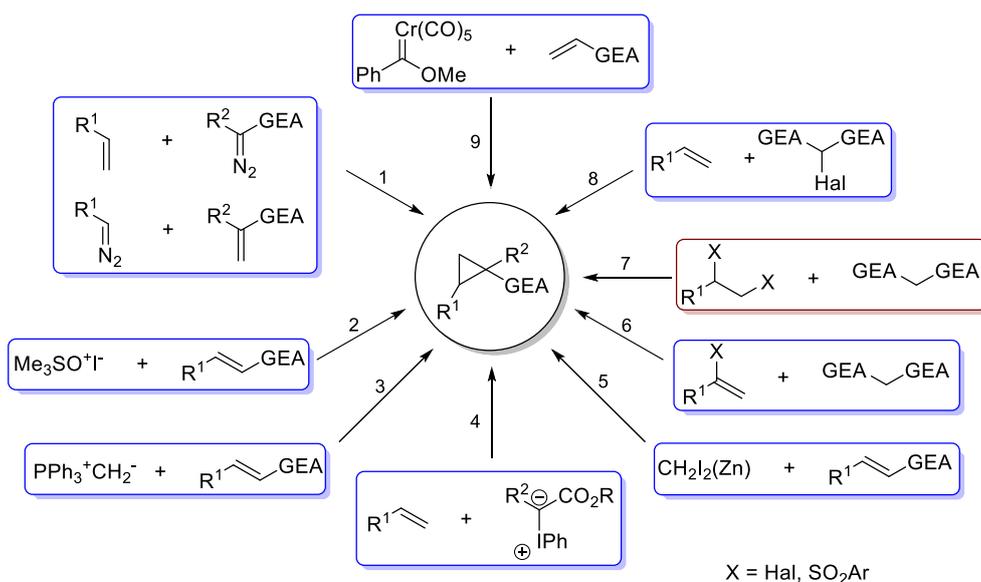


Schéma II-1 : Méthodes de synthèse de cyclopropanes fonctionnalisés, compilées par Tomilov.^[289]

B. Synthèse de cyclobutanes

La formation de cyclobutanes est communément réalisée selon trois grandes stratégies qui sont détaillées ci-dessous (Schéma II-2). La cycloaddition [2+2] entre deux alcènes, formant alors simultanément deux liaisons C-C et potentiellement 4 centres stéréogènes, est la méthode la plus répandue de synthèse de cyclobutanes.^[292,293] D'un point de vue du recouvrement des orbitales, la cycloaddition [2+2] est supposée thermiquement interdite et autorisée photochimiquement (*vide infra*, Chapitre IV). L'utilisation d'alcènes pose de nombreux problèmes pour la voie photochimique, tant d'un point de vue de l'excitation que de la stabilité ou encore de la sélectivité, c'est pourquoi les cétènes ou analogues de cétènes ont bien souvent été privilégiés.^[294] Cependant, il est thermiquement possible de réaliser une cycloaddition ou une cyclodimérisation entre deux alcènes, à condition que ces derniers soient non identiques et que le mécanisme ait lieu de manière non concertée à travers la stabilisation d'intermédiaires radicalaires ou zwitterioniques. Il est également possible d'employer des catalyseurs (*p. ex.* acide de Lewis, de Brønsted) dans des cycloadditions d'alcènes peu ou non réactifs, pour former des intermédiaires hautement réactifs. L'oxydation d'alkylidènegcyclopropanes est une voie de choix pour procéder à l'expansion de cycle dudit cyclopropane, menant à la cyclobutanone correspondante. La cyclisation intramoléculaire 1,4 de substrats acycliques permet d'accéder à des dérivés de cyclobutanes, de manière similaire aux annélations (3+1) typiquement réalisées entre un composé 1,3-dihalogéné et un composé pouvant générer un deux anions successifs, communément un dérivé de malonate.

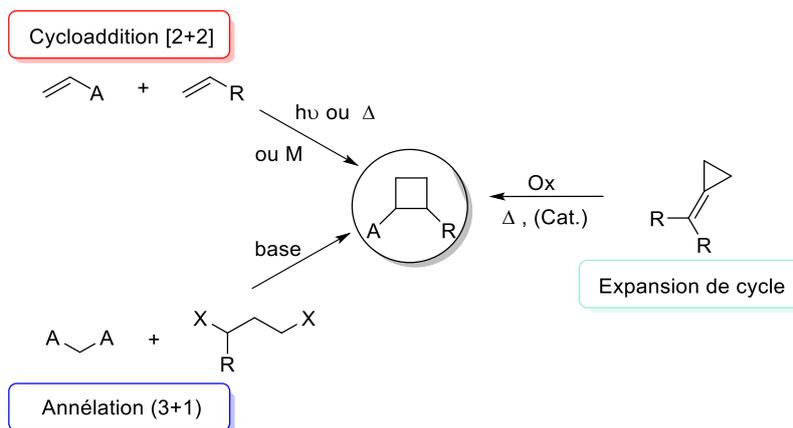


Schéma II-2 : Différentes voies de synthèse des cyclobutanes

2. Réactivité des cycloalcanes

A. Théorie

Au regard de l'état de l'art, il apparaît que l'emploi de cyclobutanes en tant que substrats de synthèse ait été moins développé que celui des cyclopropanes. Un tel contraste peut s'expliquer par une différence dans la facilité d'accès au substrat mais également par un écart de réactivité entre ces deux familles.^[295] Concernant le cyclopropane et le cyclobutane, l'enthalpie de formation est positive, signe de liaisons C-C moins robustes que pour les alcanes linéaires ou les cycloalcanes de plus de 5 atomes de carbone. Les liaisons les plus fortes se forment quand deux orbitales se recouvrent au maximum, minimisant ainsi l'énergie de répulsion. Le recouvrement est optimal quand les orbitales sont orientées face à face sur l'axe inter-atomique. Pour les alcanes linéaires et la plupart des cycloalcanes, le recouvrement des orbitales sp^3 induit des angles C-C-C de type tétraédrique, *i.e.* idéalement de 109.5° . La taille minimale du cycle du cyclopropane entraîne des angles C-C-C de 60° ce qui va avoir pour conséquence une distribution « en arc » de la densité électronique hors de l'axe de liaison, formant ainsi une liaison « courbée », appelée communément « liaison banane ». Ces liaisons bananes, dont le recouvrement n'est pas optimal, sont donc plus fragiles que les autres liaisons σ entre atomes de carbone. Cette instabilité est nommée « tension de cycle ». Cette tension de cycle se calcule de la manière suivante : à l'enthalpie de formation du composé cyclique, obtenu expérimentalement est soustraite l'enthalpie de formation d'un groupement CH_2 « non tendu » multipliée par le nombre d'atomes de carbone du cycle.

$$Tension\ de\ cycle = \Delta H_f^\circ - n(4.9\ kcal.mol^{-1})$$

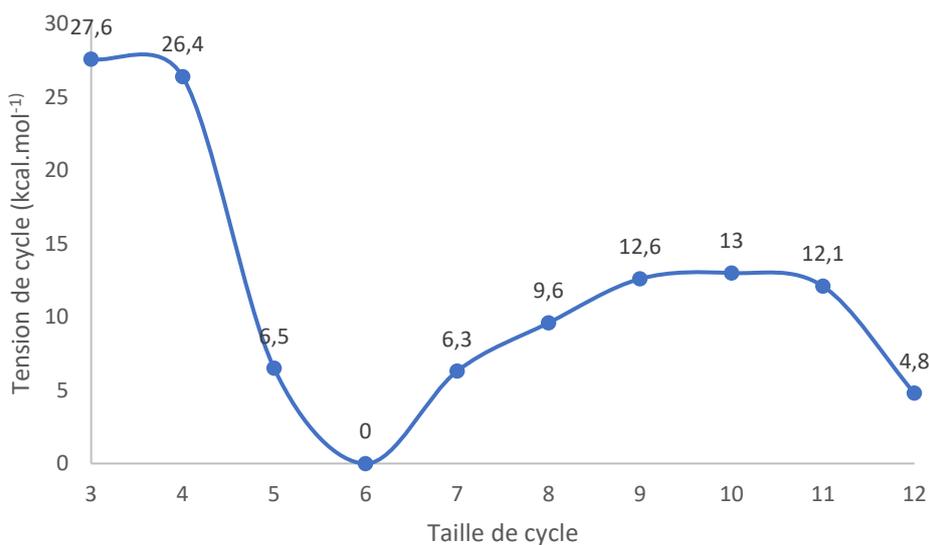


Figure II-1 : Tension de cycle pour les cycloalcanes

Si l'on reprend les données thermodynamiques tabulées ainsi que la loi de Hess, on s'aperçoit que les tensions de cycle du cyclopropane et du cyclobutane ne diffèrent que de 1,2 kcal.mol⁻¹ (Figure II-1).^[296] En revanche, l'étude sur l'énergie de dissociation par décomposition thermique des cycloalcanes menée par Seubold indique une différence de 10 kcal.mol⁻¹ en faveur du cyclopropane par rapport au cyclobutane, indiquant alors une plus grande différence de stabilité.^[297]

Bien que le cyclopropane soit effectivement plan, car composé d'exclusivement 3 atomes, ce n'est pas le cas du cyclobutane. En effet sa structure est « plissée », de manière à limiter les interactions entre les atomes d'hydrogène (angle dièdre du cycle de 28 °). Si le cyclobutane était plan, chacun des 8 atomes d'hydrogène serait éclipsé par 2 atomes d'hydrogène, ce qui participerait à la tension de cycle à une hauteur de 8 kcal.mol⁻¹. Cette diminution de la tension de cycle par la torsion est cependant contrebalancée par une augmentation de l'angle du cycle, ne menant donc pas à un arrangement parfaitement décalé des atomes d'hydrogène.^[296] La barrière d'inversion de cycle du cyclobutane est de 1,45 kcal.mol⁻¹.^[290]

Présentant une géométrie particulière, la question du recouvrement orbitalaire et par conséquent de la réactivité de ces espèces a été le cœur de nombreuses recherches au sein de la communauté des théoriciens. Différentes approches ont été investiguées notamment à partir des travaux de Coulson, Moffit et de Walsh.^[298-300] Ces premiers travaux, remontant aux années 1940, détaillent deux modèles distincts. Le modèle de Walsh définit les orbitales moléculaires du cyclopropane comme la combinaison de trois orbitales sp² et de trois orbitales p (Schéma II-3). Cette description n'est pas sans rappeler celle des oléfines (combinaison linéaire de deux orbitales sp² et de deux orbitales p) induisant ainsi une analogie entre les systèmes.^[301,302] Le modèle de Coulson-Moffit repose quant à lui sur les interactions entre des orbitales hybridés sp³.^[303] Bien qu'omniprésent dans les discussions autour de la réactivité des espèces, le degré d'hybridation n'en demeure pas moins une valeur mathématique fictive, correspondant à une décomposition arbitraire de la fonction d'onde totale, dont le caractère tangible peut vite s'estomper.^[304] La stabilité et la réactivité des cycloalcanes sont tributaires de leur géométrie particulière. Le choix des substituants présents sur le cycle joue un rôle prépondérant sur la stabilité et la réactivité de ces composés.

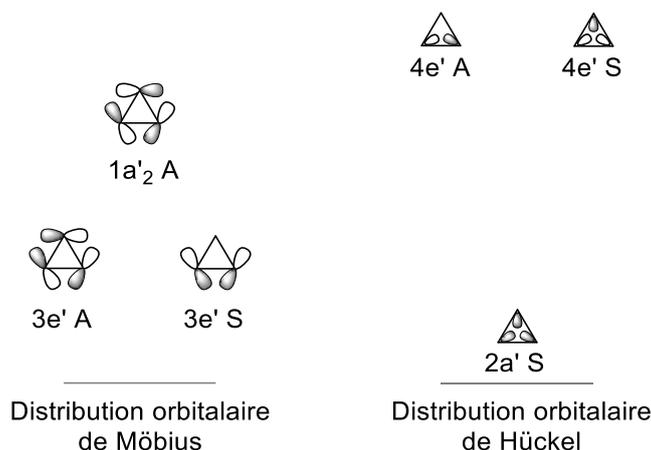


Schéma II-3 : Orbitales moléculaires du cyclopropane selon Walsh

a. Effets des substituants

i. Simple substitution ou double substitution en positions géminales

L'effet Thorpe-Ingold, premièrement rapporté en 1915, postule que la répulsion mutuelle de deux méthyles géminés sur une chaîne aliphatique acyclique diminue l'angle α entre les deux autres substituants (Schéma II-4, a).^[305] Sur une chaîne acyclique, cela rapproche les substituants et favorise la cinétique de réaction éventuelle entre ces derniers. Sur un cycle contraint, cet effet a tendance à stabiliser le cycle.^[306] Pour les cyclopropanes, cyclobutanes, époxydes et diméthylidioxiranes, la tension de cycle pour des composés *gem*-diméthylés est 6-10 kcal.mol⁻¹ inférieure à celle de leurs analogues non substitués. Borden, cherchant à unifier les recherches quantifiant les différences de tension de cycle entre le méthylcyclopropane et le méthylène cyclopropane (14 kcal.mol⁻¹), a souligné que la différence de tension de cycle n'était pas tant due au changement d'angle entre les substituants qu'à la perte/gain d'une liaison C-H particulièrement forte (C=CH₂ contre CHMe).^[307] Dans la continuité de ces travaux, Bach et Dmitrenko ont notamment étendu l'étude de l'effet des substituants sur les tensions de cycles des petits cycles.^[308] Augmenter la réactivité d'un cycle contraint en modifiant ses substituants n'est pas trivial. Cependant, l'introduction de groupements aux effets $\pm I$, $\pm M$ peut contrebalancer cette perte de réactivité de la liaison C-C du cycle lié à la présence de liaisons C-H hautes en énergie (Schéma II-4, b).

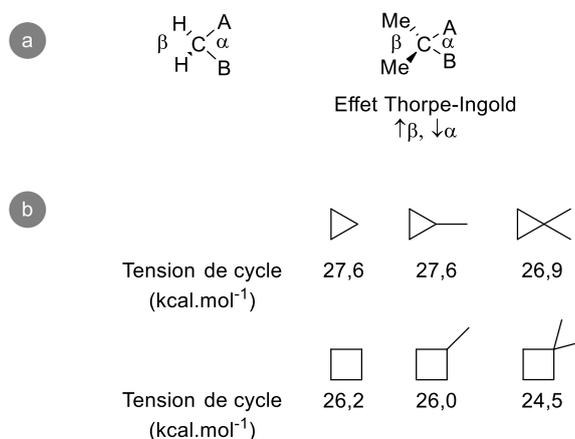


Schéma II-4 : Impact de la gem-disubstitution par des groupes méthyles, a. sur une chaîne acyclique, b. sur la tension de cycle, par Bachrach.^[309]

ii. *Impact de la richesse électronique des substituants : donneur, accepteur et donneur-accepteur en positions vicinales*

La présence d'un groupement donneur (GED) active le cycloalcane en augmentant sa réactivité vis-à-vis d'un électrophile ; la présence d'un groupement électroattracteur (GEA) active le cycloalcane en augmentant son électrophilie, permettant ainsi des additions de type Michael. Placées de manière vicinale, ces deux fonctions induisent un mécanisme captodatif qui affaiblit la liaison C-C qui les relie. De ce fait, une large variété de réactions peut être envisagée à travers différents mécanismes réactionnels, allant de la cycloaddition dipolaire à la S_N2 (Schéma II-5).^[310] Historiquement, l'utilisation de cyclopropanes D-A n'a été popularisée que dans les années 1980 par Wenkert et Reising.^[311,312] Les travaux de Wenkert sur les cyclopropanes donneurs^[311] et Danishefsky^[313] sur les cyclopropanes accepteurs ont ouvert la voie à ce développement au début des années 1960-1970.

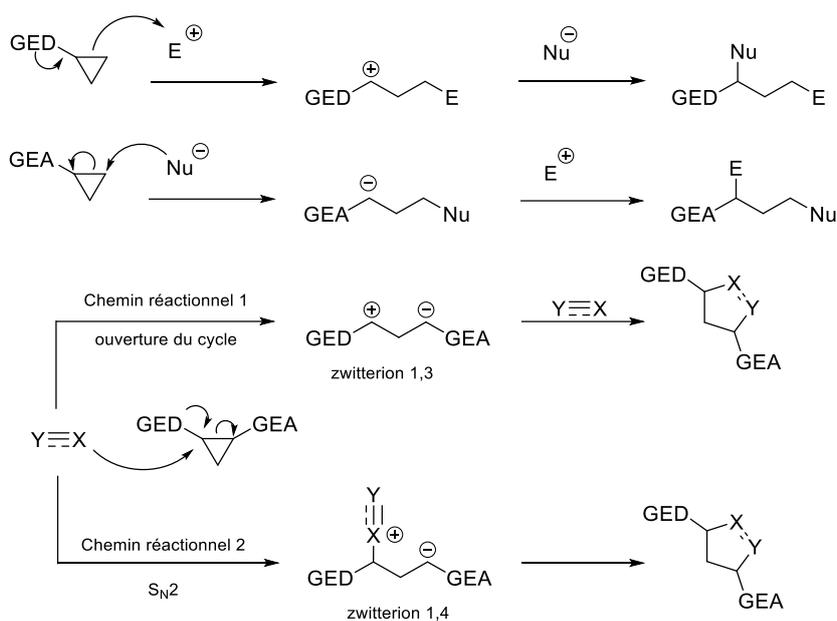
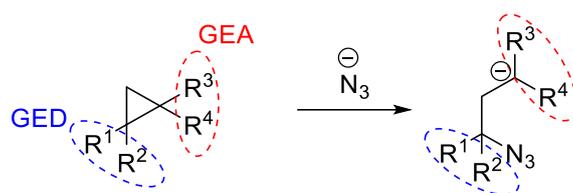


Schéma II-5 : Réactivité des cyclopropanes D-A

Cependant, estimer l'impact du choix des substituants sur la réactivité peut être délicat. Trushkov et Budykina ont simulé par DFT les barrières énergétiques pour une réaction d'ouverture de différents cyclopropanes D-A par substitution nucléophile par un ion azoture (Tableau II-1).^[314]

Tableau II-1 : Profil de réaction et barrière énergétique de l'ouverture de cyclopropanes par addition nucléophile d'azoture, par Trushkov et Budynina.^[314]



Entrée	R ¹ , R ²	R ³ , R ⁴	$\Delta H^\ddagger / \Delta G^\ddagger$ (kcal.mol ⁻¹)	$\Delta_r G$ (kcal.mol ⁻¹)
1	Ph, H	CO ₂ Me, H	28,4 / 38,6	-
2	Ph, Ph	CO ₂ Me, CO ₂ Me	19,5 / 31,2	-
3	H, H	CO ₂ Me, CO ₂ Me	18,9 / 28,8	-
4	Ph, H	CO ₂ Me, CO ₂ Me	17,6 / 24,4	5,4
5	Ph, H	CO ₂ Me, NO ₂	11,4 / 21,0	-5,1
6	Ph, H	CN, CN	9,1 / 17,7	-3,0
7	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ , H	CO ₂ Me, CO ₂ Me	15,2 / 26,7	-
8	4-MeO-C ₆ H ₄ , H	CO ₂ Me, CO ₂ Me	15,2 / 25,4	-
9	2-(N-Me)Pyrrolyl	CO ₂ Me, CO ₂ Me	10,2 / 20,8	-

Le cyclopropane **1** (R¹⁻⁴ = Ph, H, CO₂Me, CO₂Me respectivement ; entrée 4 du Tableau II-1) est communément considéré comme un standard pour les cyclopropanes D-A. En retirant un groupement ester, une augmentation de 14,2 kcal.mol⁻¹ est obtenue, plaçant le dérivé (R¹⁻⁴ = Ph, H, CO₂Me, H) en dernière position en terme d'énergie d'activation (Tableau II-1, Entrée 1). Ajouter un phényle à **1** (R¹⁻⁴ = Ph, Ph, CO₂Me, CO₂Me) induit également une augmentation de la barrière d'activation (Tableau II-1, Entrée 2) corroborant ainsi les effets des groupements géminés. Le dérivé (R¹⁻⁴ = Ph, H, CN, CN) apparaît comme l'un des cyclopropanes possédant la plus basse énergie d'activation (Tableau II-1, entrée 6). Bien que l'énergie d'activation (ΔG^\ddagger) soit corrélée à l'enthalpie libre de réaction ($\Delta_r G$) par l'équation de Marcus $\{\Delta G^\ddagger = (\lambda + \Delta_r G)^2 / (4\lambda)\}$; où λ l'énergie totale de réorganisation ; il apparaît que le dérivé (R¹⁻⁴ = Ph, H, CN, CN), bien que présentant la plus faible énergie d'activation, n'est pas celui pour lequel la réaction est la plus spontanée.^[315] C'est le dérivé (R¹⁻⁴ = Ph, H, CO₂Me, NO₂) qui possède le $\Delta_r G$ le plus faible (Tableau II-1, Entrée 5). Un cyclopropane possédant un groupement aromatique électroniquement riche en qualité de groupement donneur présentera une plus faible barrière de réactivité : le dérivé du pyrrole conduit en effet à une barrière de 3,6 kcal.mol⁻¹ de moins que le dérivé phénylique (Tableau II-1, Entrées 4 et 9). Il apparaît d'ailleurs que l'introduction de substituants sur le groupement phényle impacte peu la réactivité du cyclopropane dans les conditions décrites (Tableau II-1, Entrées 4, 7 et 8).

Cette étude porte sur l'effet des substituants pour un mécanisme d'ouverture nucléophile de cyclopropane mais utiliser ces données pour rationaliser d'autres mécanismes d'activation pourrait s'avérer préjudiciable.

B. Les cycloalcanes comme substrats d'intérêts

Les cycloalcanes contraints sont des motifs qui se retrouvent directement dans les structures de produits biologiquement actifs (Schéma II-6).^[288,316-318] Cependant ils forment également et notamment des intermédiaires clefs permettant l'accès à de nouvelles plateformes d'intérêt.^[288,319,320]

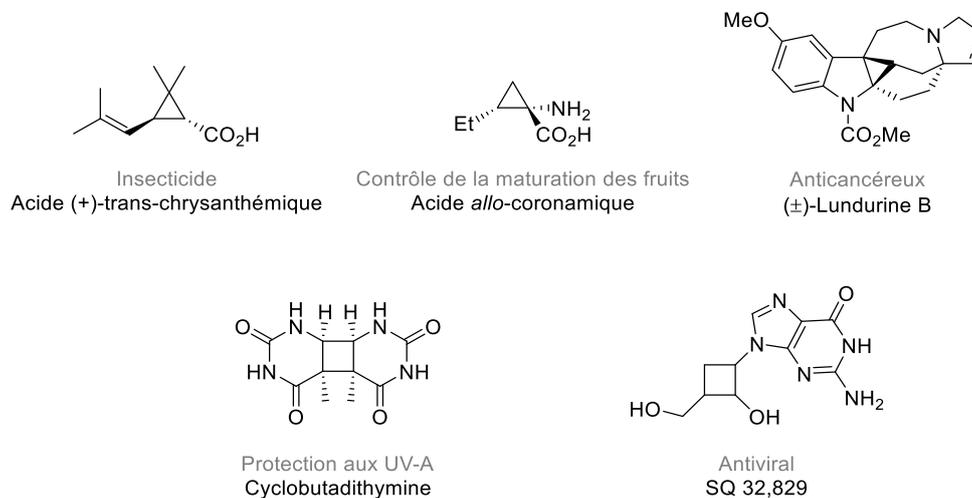


Schéma II-6 : Sélection de molécules biologiquement actives possédant le motif cyclopropane ou cyclobutane

Succinctement, la réactivité des cyclopropanes D-A peut se résumer en quatre axes : les réactions d'ouverture de cycle (par addition d'un nucléophile, d'un électrophile ou par isomérisation), les réactions de cycloadditions ou d'annélations, les réarrangements ou finalement des séquences ouverture de cycle/isomérisation du zwitterion/annélation par réaction de Friedel-Crafts suivi d'une fonctionnalisation différente en fonction du partenaire réactionnel (Schéma II-7).

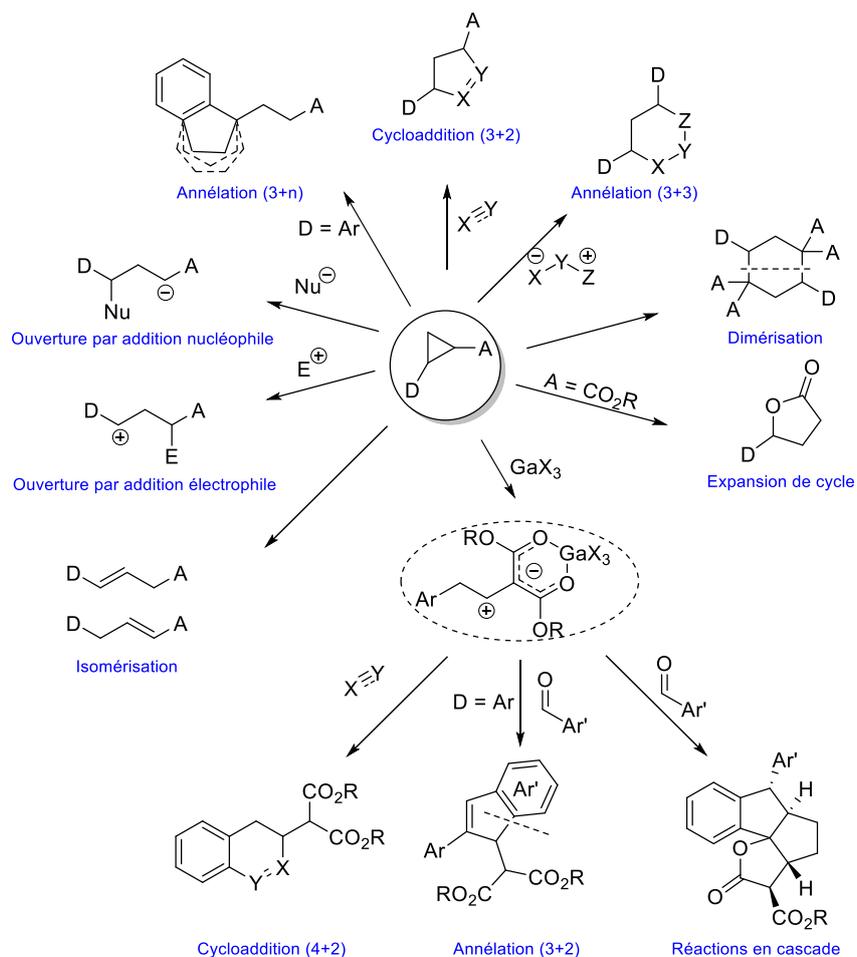


Schéma II-7 : Réactivité des cyclopropanes D-A, par Tomilov et al.^[289]

Comme dans le cas des cyclopropanes D-A, la réactivité des cyclobutanes D-A comprend des ouvertures de cycle, cycloadditions et réarrangements (Schéma II-8). Cependant la tension de cycle moindre des cyclobutanes permet des réactivités particulières telles que la contraction de cycle en dérivés de cyclopropane ou encore l'expansion de cycle par métathèse intermoléculaire. Les cyclobutanones forment des substrats d'une riche réactivité : la formation de lactone par réaction de Baeyer-Villiger ou l'insertion d'un métal en α du carbonyle étendent le champ d'application.^[321-323]

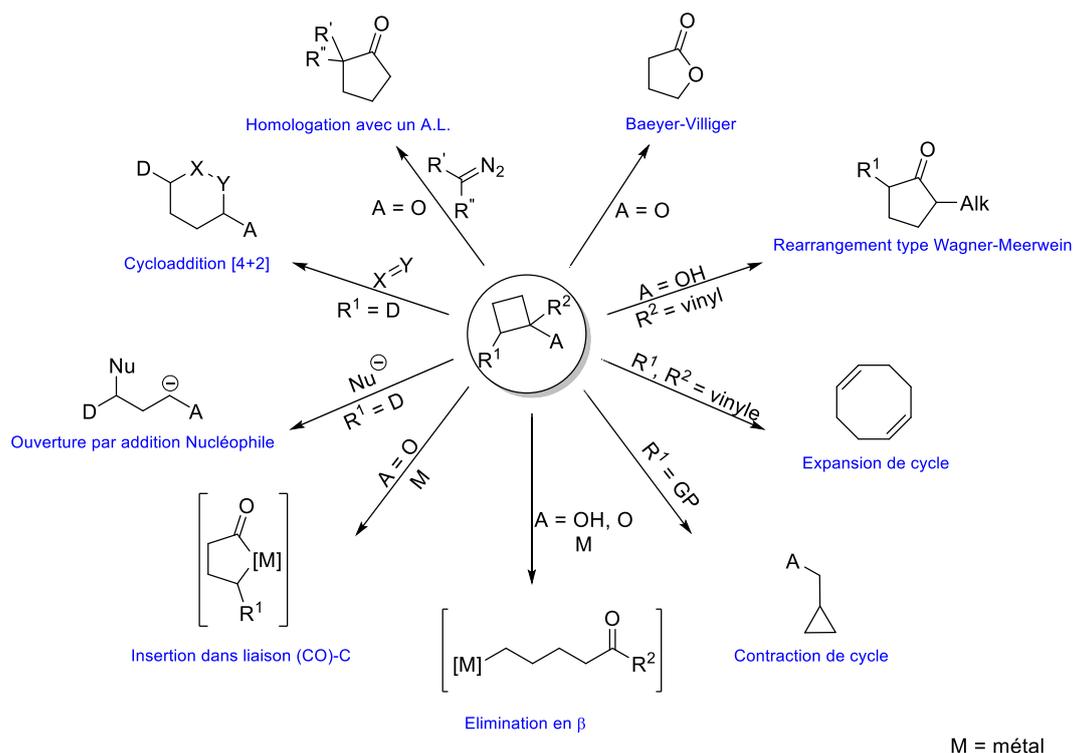


Schéma II-8 : Réactivité des cyclobutanes D-A

II. Activation de liaisons C-C, C-O et utilisation de FLP

1. Activation de cyclopropanes par des FLP, à des fins énantiosélectives

A. Activation et fonctionnalisation de cyclopropanes faiblement polarisés

Dans toute la section qui va suivre et afin de mieux apprécier les éventuels problèmes de détection en spectroscopie et les problèmes d'hydrolyse, les réactions ont été réalisées avec une quantité d'espèces catalytiques de l'ordre de 0,10 mmol, représentant 10% molaire.

a. Contextualisation

Contrairement aux cyclopropanes D-A dont au moins une liaison Csp³-Csp³ du cyclopropane peut être polarisée par un effet captodatif fort, les cyclopropanes D sont bien moins activés. Les groupements aryles ou alkyles n'ont que très peu d'influence sur la tension de cycle du cyclopropane (Schéma II-4). Cette plus faible réactivité a favorisé l'étude des cyclopropanes D-A au détriment des aryl- ou alkylcyclopropanes. Historiquement, l'étude de la rupture de liaison Csp³-Csp³ d'aryl- et d'alkylcyclopropanes remonte aux années 1960 avec les travaux de Ouellette, Shaw et South dans lesquels l'utilisation de Pb(OAc)₄^[324] et de Tl(OAc)₃^[325] ont permis l'ouverture et la fonctionnalisation de cyclopropanes donneurs. À ces travaux a succédé le développement de nombreuses méthodes d'activation et de fonctionnalisation de cyclopropanes faiblement activés, parmi lesquelles deux approches se distinguent : par activation directe de la liaison Csp³-Csp³ du cyclopropane D ou encore par activation du système π de certains arylcyclopropanes.^[326]

Dans le cadre de ces travaux de recherche, nous nous intéressons aux systèmes pour lesquels l'utilisation d'une FLP pourrait induire une réaction énantiosélective et pour laquelle l'information chirale serait portée par la base de Lewis. Or en 2010, Stephan *et al.* ont décrit la précipitation des adduits zwitterioniques formés par la mise en présence de cyclopropanes D et du couple FLP [B(C₆F₅)₃; (*tert*-Bu)₃P].^[327] La base de Lewis stabilise le carbocation formé en α du groupement D, et l'acide de Lewis forme le borate correspondant par capture formelle de l'anion du méthylène terminal généré lors de la rupture du cyclopropane. Dans le cas des cyclopropanes monosubstitués ou disubstitués par deux groupements différents de manière géminale, la fonctionnalisation de cet adduit, notamment par un nucléophile, générerait un centre stéréogène et une base de Lewis chirale pourrait induire une énantiosélectivité. Avec une seule publication traitant de l'utilisation de FLP pour l'activation de cyclopropanes, dans laquelle seuls trois adduits sont caractérisés et aucune fonctionnalisation n'est réalisée, nous nous sommes donc positionnés dans ce vide méthodologique qui semble en adéquation avec notre objectif.

Dans les années qui ont suivi la publication des travaux de Stephan *et al.*, l'utilisation d'acides de Lewis borés, silylés (seuls ou en association avec des additifs) ou encore d'acides de Brønsted pour activer et fonctionnaliser des alkyl- et arylcyclopropanes a connu un fort développement (Schéma II-9). Ces travaux comprennent de nombreuses clefs pouvant aiguiller notre réflexion sur le projet en cours.

En 2017, Wang *et al.* ont décrit l'ouverture et l'isomérisation de ces cyclopropanes faiblement activés par l'utilisation de B(C₆F₅)₃ et d'additifs (2,6-dibromopyridine et Ph₃SiH).^[328] Un des mécanismes réactionnels avancés évoque la stabilisation de l'espèce zwitterionique issue du cyclopropane par un acide et une base de Lewis, respectivement le dérivé de bore et la pyridine. L'addition de cette base de Lewis n'est pas essentielle mais augmente grandement le rendement de la réaction (66 à 86% de rendement). Aucune version asymétrique n'a été décrite.

Houk et Shi, ont rapporté l'hydroboration 1,3 d'aryl- et d'alkylcyclopropanes en présence de BBr₃.^[329] L'acide de Lewis active la liaison Csp³-Csp³ du cyclopropane, générant le zwitterion 1,4 susceptible de réaliser l'abstraction d'un hydrure d'un silane. Différentes sources d'hydrure sont compatibles (NaBH₄, LiAlH₄, Et₃SiH etc.) mais seuls BBr₃ et BCl₃ permettent l'ouverture du cycle (à l'inverse de BF₃·OEt₂, BF₃·THF). Les acides de Lewis borés semblent limités pour cette méthodologie mais aucun additif n'est requis pour générer le zwitterion. Houk et Shi ont réalisé une étude DFT afin d'estimer le profil énergétique de la réaction. L'énergie d'activation pour générer le zwitterion 1,4 à partir du phénylcyclopropane et de BBr₃ est de 19,8 kcal.mol⁻¹. Cette valeur est surprenante si l'on considère les conditions réactionnelles relativement douces de la réaction (1 h, t.a.). De plus, la variation d'enthalpie libre entre le phénylcyclopropane et le zwitterion 1,4 (ΔG = +7,9 kcal.mol⁻¹) souligne le caractère endergonique de la formation de l'adduit. Cependant la différence d'enthalpie libre entre le cyclopropane et le produit acyclique boré final (ΔG = -36,7 kcal.mol⁻¹) semble être une force motrice suffisante pour rendre la réaction exergonique à température ambiante. Cette étude, mise en perspective avec les travaux de Stephan, soulève la question du gain énergétique apporté par l'ajout d'une base de Lewis pour la formation d'adduit zwitterionique sur le cyclopropane.^[327] Si le mécanisme d'activation est par définition de type FLP, l'utilisation d'une FLP intermoléculaire engendrerait un approche trimoléculaire qui n'est énergétiquement pas comparable. Cependant si l'activation est une succession de deux approches bimoléculaires, les travaux de Houk et Shi apportent une première estimation pertinente.

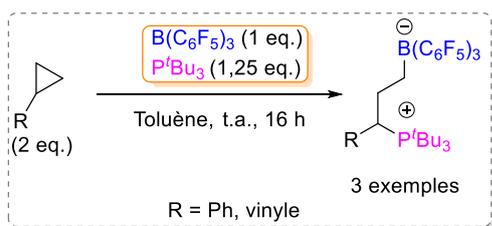
Publié dans un contexte similaire, Murai *et al.* ont décrit l'ouverture d'arylcyclopropanes et 1,3-arylboration grâce à l'utilisation de BCl₃ commercial.^[330] Cette fois encore, la méthodologie laisse peu de place à la diversification de l'acide de Lewis : BBr₃ conduit à l'isomérisation (même à basse température) et BF₃·OEt₂ n'induit aucune conversion dans les conditions testées. Il est cependant notable qu'avec BCl₃, la réaction doit être réalisée à -30 °C pendant 2 jours puisque à t.a. et en 2 heures,

seule l'isomérisation du cyclopropane est obtenue. Plusieurs conclusions peuvent être tirées. En présence de BCl_3 , l'arylation et l'isomérisation sont deux processus compétitifs mais le premier est favorisé à basse température. Dans les travaux de Houk et Shi précédemment décrits, l'utilisation d'hydrures de silane, de meilleurs nucléophiles que les aryles ($N(\text{Toluène})_{\text{DCM}} = -4,36$ et $N(\text{PhSiH}_3)_{\text{DCM}} = 0,06$ selon l'échelle de Mayr), favorise l'addition du nucléophile sur le zwitterion 1,4 à température ambiante sans qu'aucune isomérisation ne soit rapportée.^[329] Le choix d'un nucléophile suffisamment fort semble permettre de contrebalancer l'isomérisation du cyclopropane en présence d'un acide de Lewis boré.

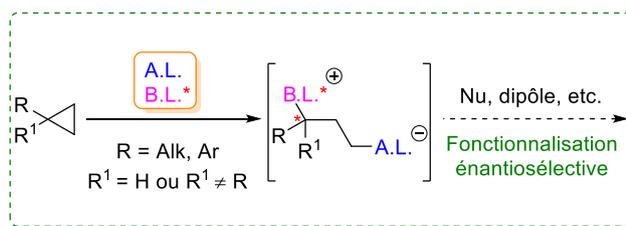
En 2020, Houk et Yeung ont réalisé l'hydroboration 1,3 anti-Markovnikov d'aryl- et alkylcyclopropanes avec BBr_3 en présence d' O_2 et d'une source de proton.^[331] Cependant ce n'est pas l'acidité de Lewis du bore qui est source de cette réactivité mais la capacité de BBr_3 à générer des radicaux bromés en présence d' O_2 et d'une source de proton. Ces radicaux bromés sont à même d'ouvrir ces cycles faiblement activés, réalisant ainsi la bromation et la génération du radical en α du groupement donneur.

Les travaux de Moran *et al.* sur l'activation de cyclopropanes faiblement substitués par l'acide triflique dans le HFIP marquent également un tournant dans l'activation de ces espèces par un acide de Brønsted.^[332] Oestreich *et al.* ont quant à eux décrit l'hydrosilylation et la disilylation d'arylcyclopropanes en présence de silyliums, diversifiant ainsi les acides de Lewis susceptibles d'activer et d'induire une fonctionnalisation des cyclopropanes faiblement activés.^[333]

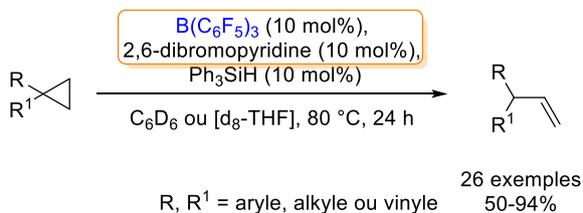
En considérant l'ensemble de ces travaux, on peut s'interroger sur les facteurs limitants de notre propre projet. L'isomérisation du cyclopropane D est une réaction parasite commune en présence d'acides de Lewis forts. En considérant l'activation d'un cyclopropane D par une FLP en « un pot », l'ajout d'un nucléophile générerait une compétitivité entre la stabilisation du carbocation par la base de Lewis et l'addition du nucléophile. Le cas échéant, une approche plus lourde reposant sur l'utilisation de quantités stœchiométriques des catalyseurs suivie de l'addition séquentielle du nucléophile (capable de substituer la base de Lewis) est envisageable.



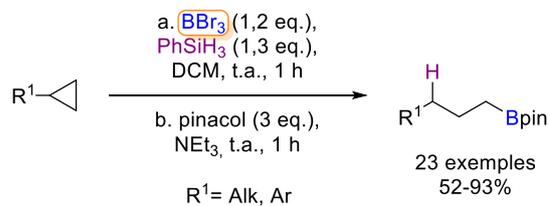
Stephan



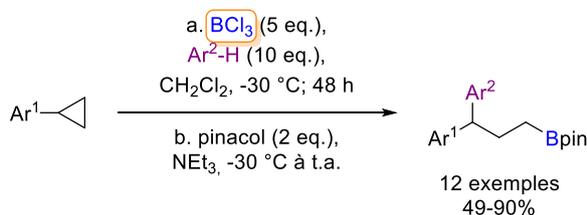
Projet



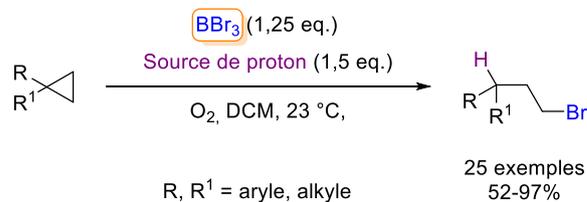
Wang (2017)



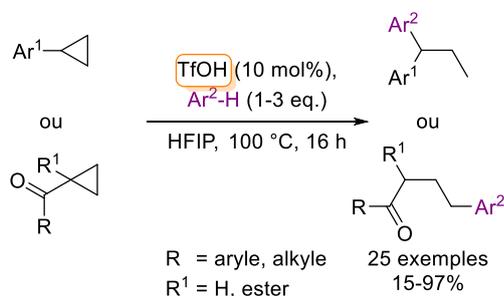
Houk, Shi (2018)



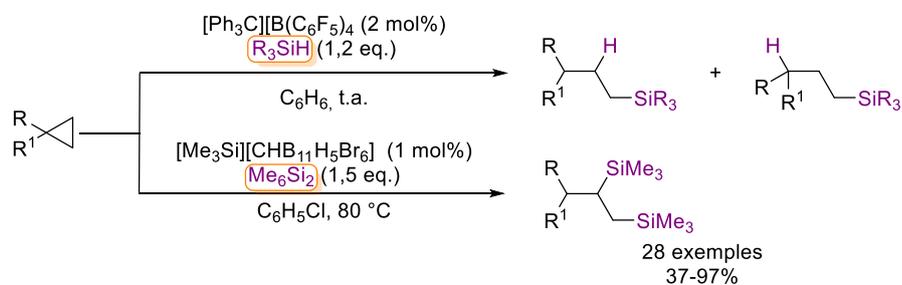
Murai (2020)



Houk, Yeung (2020)



Moran (2018)



Oestreich (2020)

 : espèce ou précurseur d'espèce activant le cyclopropane

Schéma II-9 : Activation de cyclopropanes faiblement polarisés par stratégie FLP et autres développements récents

b. Résultats et discussion

Étudier l'activation des cyclopropanes D par des FLP en criblant les A.L. et B.L. pour identifier les paires qui seraient transposables à une application en catalyse énantiosélective par des FLP chirales est la première étape de ce projet. Cependant dans un premier temps nous avons cherché à dupliquer les travaux de Stephan et le cas échéant, évaluer la variabilité des substituants en termes d'effets électroniques. La synthèse des cyclopropanes substitués par un groupe donneur est communément réalisée par la cyclopropanation de Simmons-Smith (Schéma II-10).

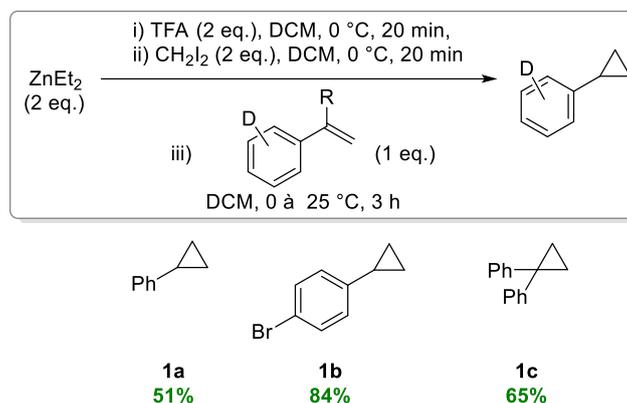


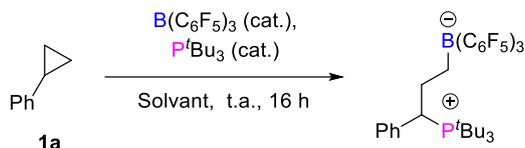
Schéma II-10 : Synthèse de cyclopropanes donneurs par cyclopropanation de Simmons-Smith.

Une fois les cyclopropanes modèles en main, nous avons donc souhaité étudier leur réactivité vis-à-vis de la FLP employée par Stephan ([*t*-Bu₃P : B(C₆F₅)₃]).^[327] Afin d'analyser efficacement les différentes espèces formées lors de ces tests, les déplacements chimiques en RMN du bore, fluor et phosphore des espèces caractéristiques dérivées du couple [*t*-Bu₃P : B(C₆F₅)₃] sont résumés dans le Tableau II-2.

Tableau II-2 : Déplacements en RMN caractéristiques pour les dérivés du couple [t-Bu₃P : B(C₆F₅)₃]

Espèce	Déplacements chimiques caractéristiques
^t Bu ₃ P	³¹ P NMR (162 MHz, CDCl ₃) δ 62.4
^t Bu ₃ PO	³¹ P NMR (202 MHz, CD ₂ Cl ₂) δ 49.5
B(C ₆ F ₅) ₃	¹¹ B NMR (128 MHz, CD ₂ Cl ₂) : δ 58.8 (bs) ¹⁹ F NMR (377 MHz, CD ₂ Cl ₂) : δ -128.15 (6F, <i>o</i> -C ₆ F ₅), -143.81 (3F, <i>p</i> -C ₆ F ₅), -160.97 (6F, <i>m</i> -C ₆ F ₅).
[X] ⁺ [B(C ₆ F ₅) ₃ (OH)] ⁻	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ [334] ¹¹ B : δ -3.79 à -4.4 en fonction de [X] ⁺ [335] ¹⁹ F : δ -136.29 (6F, <i>σ</i> -C ₆ F ₅), -160.27 (3F, <i>p</i> -C ₆ F ₅), -165.07 (6F, <i>m</i> -C ₆ F ₅).
[X] ⁺ [(F ₅ C ₆) ₃ B(μ-OH)B(C ₆ F ₅) ₃] ⁻	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ [334] ¹¹ B : δ -0.63 ¹⁹ F : -129.72 (<i>σ</i> -C ₆ F ₅ ; 1) -131.06 (<i>σ</i> -C ₆ F ₅ ; 1), -131.58 (<i>σ</i> -C ₆ F ₅ ; 2), -133.13 (<i>σ</i> -C ₆ F ₅ ; 3), -137.93 (<i>σ</i> -C ₆ F ₅ ; 3), 140.31 (<i>σ</i> -C ₆ F ₅ ; 2), -157.34 (<i>p</i> -C ₆ F ₅ ; 1), -157.91 (<i>p</i> -C ₆ F ₅ ; 3), -159.23 (<i>p</i> -C ₆ F ₅ ; 2), -162.57 (<i>m</i> -C ₆ F ₅ ; 3), -164.18 (<i>m</i> -C ₆ F ₅ ; 3), -164.32 (<i>m</i> -C ₆ F ₅ ; 2), -164.95 (<i>m</i> -C ₆ F ₅ ; 1), -165.20 (<i>m</i> -C ₆ F ₅ ; 1)
[X] ⁺ [(C ₆ F ₅) ₃ BOH ₂ ⋯O(H)B(C ₆ F ₅) ₃] ⁻	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ [334] ¹¹ B : n. d. ¹⁹ F : -136.30 -159.04 -164.61
[X] ⁺ [(C ₆ F ₅) ₃ BOB(C ₆ F ₅) ₂] ⁻	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ [334] ¹¹ B : n. d. ¹⁹ F : -134.11, -154.37, -163.49 (<i>borinato</i>) -134.68, -161.55, -166.64 (<i>borate</i>)
^t Bu ₂ P-C ₆ F ₄ -B(C ₆ F ₅) ₂	RMN dans le C ₆ D ₆ [189] ¹¹ B { ¹ H} : n.d. ¹⁹ F : -120.24 (s, 1F, C ₆ F ₄), -125.19 (d, 1F, ³ J _{F-P} = 110 Hz, C ₆ F ₄), -128.99 (s, 4F, <i>σ</i> -C ₆ F ₅), -129.68 (s, 1F, C ₆ F ₄), -130.48 (s, 1F, C ₆ F ₄), -142.63 (s, 2F, <i>p</i> -C ₆ F ₅), -160.68 (s, 4F, <i>m</i> -C ₆ F ₅). ³¹ P{ ¹ H} : 25.08 (dm, ³ J _{P-F} = 110 Hz)
^t Bu ₂ PH-C ₆ F ₄ -B(C ₆ F ₅) ₂ [BC ₆ F ₅) ₄]	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ [189] ¹¹ B { ¹ H} : -16.83 (s, B(C ₆ F ₅) ₄) ¹⁹ F : -121.45 (s, 1F, C ₆ F ₄), -123.58 (s, 1F, C ₆ F ₄), -124.39 (s, 1F, C ₆ F ₄), -126.41 (s, 1F, C ₆ F ₄), -126.41 (s, 4F, <i>σ</i> -C ₆ F ₅ borane), -133.42 (s, 8F, <i>σ</i> -C ₆ F ₅ borate), -139.89 (s, 2F, <i>p</i> -C ₆ F ₅ borane), -160.14 (s, 4F, <i>m</i> -C ₆ F ₅ borane), -164.03 (t, 8F, ³ J _{F-F} = 23 Hz, <i>p</i> -C ₆ F ₅ borate), -167.93 (t, 8F, ³ J _{F-F} = 20 Hz, <i>m</i> -C ₆ F ₅) ³¹ P : 35.42 (m).
^t Bu ₂ PH-C ₆ F ₄ -BF(C ₆ F ₅) ₂	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ [189] ¹¹ B{ ¹ H} : 0.80 (d, ¹ J _{B-F} = 62 Hz). ¹⁹ F NMR : -126.23 (s, 1F, C ₆ F ₄), -127.90 (s, 1F, C ₆ F ₄), -128.40 (s, 1F, C ₆ F ₄), -132.52 (s, 1F, C ₆ F ₄), -135.81 (d, 4F, ³ J _{F-F} = 23 Hz, <i>σ</i> -C ₆ F ₅), -161.64 (t, 2F, ³ J _{F-F} = 23 Hz, <i>p</i> -C ₆ F ₅), -166.69 (t, 4F, ³ J _{F-F} = 20 Hz, <i>m</i> -C ₆ F ₅), -192.06 (bs, 1F, BF). ³¹ P{ ¹ H} : 34.21 (m)

Tableau II-3 : Duplication des travaux de Stephan sur la précipitation de l'espèce zwitterionique issue de l'ouverture de **1a** par l'addition du couple [t-Bu₃P : B(C₆F₅)₃]



Entrée	Solvant	Analyses (signaux en ppm)	Remarques
0	Toluène	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ ¹¹ B : -13.5 (s) ³¹ P : 54.1 (s) ¹⁹ F : -132.0 (d, 6F, ³ J _{F-F} = 24 Hz, σ-C ₆ F ₅), -165.4 (t, 3F, ³ J _{F-F} = 20 Hz, p-C ₆ F ₅), -168.0 (t, 6F, ³ J _{F-F} = 21 Hz, m-C ₆ F ₅)	Référence de Stephan ^[327]
1	Toluène	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ ¹¹ B : n.d. ³¹ P : t-Bu ₃ P ¹⁹ F : B(C ₆ F ₅) ₃ ¹ H : Substrat	B(C ₆ F ₅) ₃ et t-Bu ₃ P libres ; Aucune complexation
2	C ₆ H ₆	RMN dans le C ₆ D ₆ ¹¹ B : B(C ₆ F ₅) ₃ (OH) ⁻ ³¹ P : n.d. (insolubilité) ¹⁹ F : B(C ₆ F ₅) ₃ (OH) ⁻ ¹ H : Substrat	B(C ₆ F ₅) ₃ (OH) ⁻
3	Toluène	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ ¹¹ B : -13.8 ³¹ P : 60.5 ¹⁹ F : -133.4 (bs, 6F), -159.59 (t, 3F, ³ J _{F-F} = 20.1 Hz), -165.66 (t, 6F, ³ J _{F-F} = 22.2 Hz) ¹ H : superposition de signaux	Cristaux orange Signaux correspondent à l'adduit avec le cyclopropane

La première tentative de duplication menée dans les conditions décrites (Tableau II-3, Entrée 1) n'a pas permis de complexation entre les différentes espèces : les espèces catalytiques étaient libres en solution. L'utilisation de benzène comme solvant de réaction n'a mené qu'à la formation de l'hydroxyborate décrit lors de la complexation de l'eau par B(C₆F₅)₃ suivie d'une perte de proton (Tableau II-3, Entrée 2) L'ordre d'addition des réactifs a ensuite été modifié. Des borates issus de la décomposition du B(C₆F₅)₃ ont ensuite également pu être observés dans le toluène. Finalement, après de nombreuses tentatives, sur des lots différents de solvant et de substrat, l'une d'elles s'est soldée par la précipitation de cristaux orange dans le toluène. Le substrat n'a pas été ajouté à une solution préétablie de [B(C₆F₅)₃:t-Bu₃P] comme décrit dans la littérature ; à une solution du substrat et de la phosphine a été ajouté l'acide de Lewis. L'analyse RMN des cristaux dans le CD₂Cl₂ a permis d'identifier les déplacements chimiques attendus pour les hétéroéléments (¹¹B, ¹⁹F et ³¹P) mais l'analyse du spectre ¹H ne permet pas d'identifier tous les déplacements chimiques caractéristiques de l'adduit (Tableau II-3, Entrée 3). Des tentatives répétées de recristallisation n'ont pas connu le succès attendu, ce qui n'a pas permis d'obtenir une confirmation de la structure cristallographique par diffraction de rayons X. Les tentatives de duplication qui ont suivi, avec les mêmes lots de réactifs et de solvant n'ont plus jamais conduit à ce résultat.

Les travaux de Piers sur la *para*-défluoration spontanée du $B(C_6F_5)_3$ par la $t\text{-Bu}_3\text{P}$ soulignent l'instabilité de cette FLP intermoléculaire, communément identifiable par l'apparition d'une couleur jaune dans le milieu réactionnel (Schéma II-11).^[336] Bien que ce changement chromatique ait souvent été observé au sein de nos expériences, aucun des sous-produits correspondants n'a pu être observé par analyse spectroscopique.

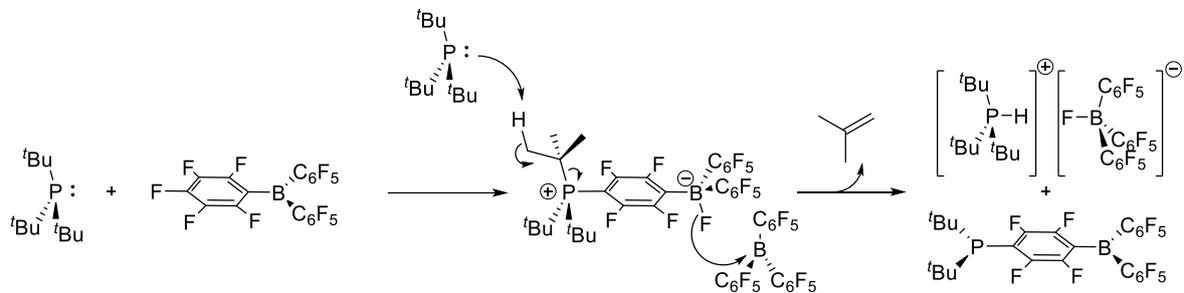
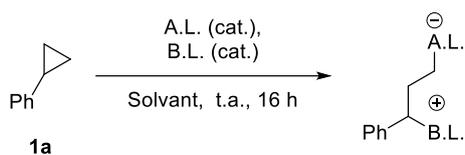


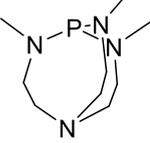
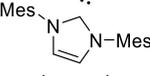
Schéma II-11 : Stabilité de $t\text{Bu}_3\text{P}$ et $B(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, par Piers et al.^[336]

A partir de ce maigre résultat, nous avons ensuite considéré l'ajout d'un nucléophile ou d'un dipôle au milieu réactionnel pour fonctionnaliser l'adduit formé sur le cyclopropane. En l'occurrence, le 1,3,5-triméthoxybenzène ou le *para*-chlorobenzaldéhyde ont été ajoutés après 2 h de réaction au mélange réactionnel constitué du cyclopropane, de l'acide et de la base de Lewis. En effet, dans le cas d'une réactivité avec ces partenaires, des signaux caractéristiques seraient facilement discernables par spectroscopie, ce qui permettrait éventuellement de remonter aux structures des intermédiaires. Cependant, seuls les borates issus de la complexation/ hydrolyse avec l'eau sont obtenus. Il semble donc que malgré toutes les précautions prises (travail en boîte à gants, solvants distillés et séchés, réactifs séchés, le tout stocké en boîte à gant, utilisation de tubes de RMN de J. Young), éviter les traces d'eau est particulièrement complexe vis-à-vis d'un acide de Lewis aussi fort que le $B(C_6F_5)_3$, comme l'avait lui-même remarqué Stephan dans ses travaux pionniers du domaine.^[188]

Les tentatives pour dupliquer les travaux de Stephan sur les cyclopropanes ayant posé de réels défis quant à la reproductibilité, d'autres couples d'acides et de bases de Lewis ont ensuite été étudiés avec pour objectif l'emploi d'un acide de Lewis plus tolérant à l'humidité. L'utilisation d'autres substrats a également été réalisée.

Tableau II-4 : Réactivité du phénylcyclopropane **1a** en présence d'acide et de base de Lewis



Entrée	B.L.	A.L.	Solvant	Remarques
1	-	B(C ₆ F ₅) ₃	CD ₂ Cl ₂	B(C ₆ F ₅) ₃ libre Aucune isomérisation
2	 Base de Verkade	B(C ₆ F ₅) ₃	CD ₂ Cl ₂	B(C ₆ F ₅) ₃ (OH) ⁻
3	2,6-lutidine	B(C ₆ F ₅) ₃	C ₆ D ₆	RX : [FB(C ₆ F ₅) ₃][HNC ₇ H ₁₀] Totale consommation du substrat
4	<i>t</i> -Bu ₃ P	BMe ₃	C ₆ D ₆	BMe ₃ et <i>t</i> -Bu ₃ P libres Aucune complexation
5	 (IMes)	B(C ₆ F ₅) ₃	C ₆ D ₆	Adduit IMes-B(C ₆ F ₅) ₃ Substrat intact
6	IMes	B(C ₆ F ₅) ₃	CD ₂ Cl ₂	Adduit IMes-B(C ₆ F ₅) ₃ Substrat intact

La stabilité de l'adduit du phénylcyclopropane dans le CD₂Cl₂ ayant été constaté, nous avons choisi de favoriser ce solvant afin d'éviter tout risque de réaction d'arylation par le toluène, comme décrite dans les travaux de Murai mais également afin de s'affranchir du caractère hétérogène de la réaction.^[330] De plus comme rapporté dans les travaux de Stephan, la caractérisation ou la précipitation d'adduits avec des cyclopropanes D a été réalisée dans le CD₂Cl₂ avec le couple [B(C₆F₅)₃: *t*-Bu₃P] ce qui corrobore cette hypothèse de stabilité des adduits dans ce solvant (Schéma II-12).

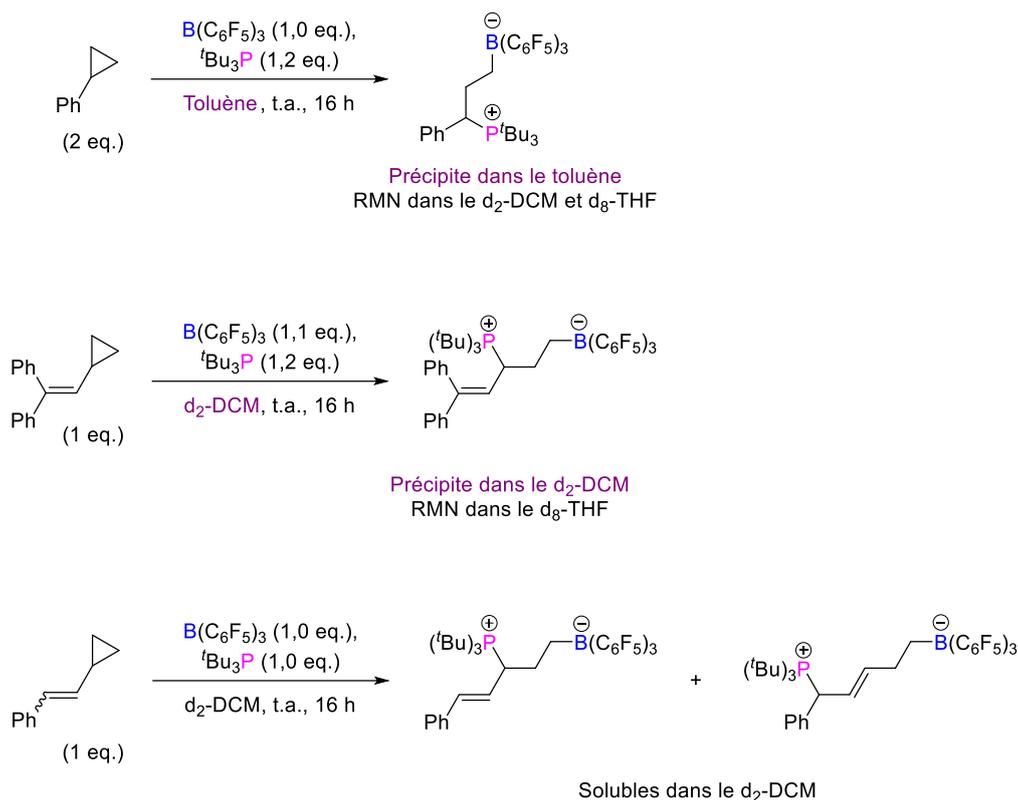


Schéma II-12 : Sélection d'adduits issus de la complexation de cyclopropane avec une FLP et étude de l'impact du solvant sur la solubilité des adduits, par Stephan et al.

Tout d'abord, aucune complexation ni isomérisation du phénylcyclopropane **1a** en présence de $B(C_6F_5)_3$ dans le CD_2Cl_2 n'a pu être observée : seul le bore hautement électrophile libre et le substrat sont observables en solution (Tableau II-4, Entrée 1).

Les proazaphosphatranes, plus communément appelées superbases de Verkade, font partie des bases non-ioniques les plus fortes. Bien que formant spontanément des adduits de Lewis avec $B(C_6F_5)_3$ et BPh_3 , ces adduits sont en équilibre avec les formes libres dont les applications en chimie des FLP ont déjà été observées pour l'activation de CO_2 , d'isocyanates, *N*-sulfinylanilines, d'azoture ou encore de dérivés carbonyles.^[337–339] Bien que le CD_2Cl_2 soit également un solvant de choix dans ces réactions, seul la complexation de $B(C_6F_5)_3$ avec H_2O est observée (Tableau II-4, Entrée 2).

Le couple [2,6-lutidine : $B(C_6F_5)_3$] forme également un adduit de Lewis exhibant une réactivité de type FLP.^[340–347] Les travaux de Wang sur l'utilisation de cette même FLP pour réaliser la déshydratation d'alcools allyliques et la fonctionnalisation avec des arènes riches dans l'eau montre l'adaptabilité du système catalytique à des conditions non anhydres.^[348] Dans les conditions employées, la cristallisation du sel de type fluoroborate de pyridinium $[FB(C_6F_5)_3][HC_7H_{10}N]$ est observée ainsi que la disparition totale du substrat (Tableau II-4, Entrée 3). Le fluoroborate suggère une dégradation d'au moins une partie du $B(C_6F_5)_3$.

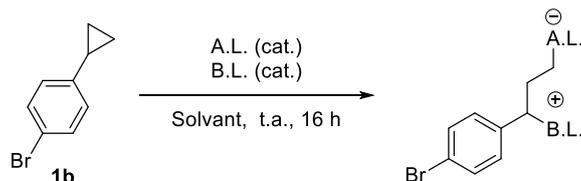
BMe_3 , tolérant à l'humidité, a alors été sélectionné. L'utilisation du couple [*t*- Bu_3P : BMe_3] n'a mené à l'observation d'aucune complexation, ni entre les espèces catalytiques, ni avec le substrat (Tableau II-4, Entrée 4).

L'utilisation d'un carbène *N*-hétérocyclique (NHC) encombré en association avec un acide de Lewis a déjà montré du potentiel en chimie des FLP pour des réactions telles que l'activation d' H_2 ,^[349–351] de P_4 ,^[352] de S_8 ,^[353] du Se ^[353] ou encore du THF^[354,355]. La synthèse du carbène libre *ItBu* n'ayant pu être

menée à bien, IMes a été utilisé en substitutif. Que ce soit dans le C_6D_6 ou le CD_2Cl_2 , seul l'adduit IMes- $B(C_6F_5)_3$ est notable (Tableau II-4, Entrées 5 et 6).

Ces différentes FLP, dont le potentiel catalytique a déjà été établi sur d'autres systèmes, n'ont pas permis d'observer de réactivité avec **1a**. Pour pallier l'éventuel manque de réactivité de **1a**, d'autres substrats ont alors été employés. Le 1-bromo-4-cyclopropylbenzène (**1b**) a été employé comme substitutif, bien que le caractère (+M, -I) de l'atome de brome n'impacte que très légèrement la stabilité du cyclopropane. Cependant les déplacements chimiques des protons aromatiques sont plus lisibles que ceux du dérivé phénylé, laissant imaginer une meilleure interprétation en cas de complexation des espèces.

Tableau II-5 : Réactivité de *p*-Br- C_6H_4 -CP en présence d'acide et de base de Lewis



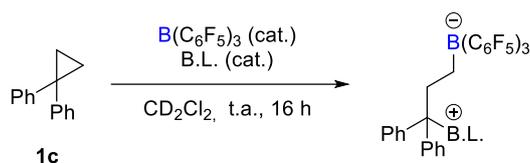
Entrée	B.L.	A.L.	Solvant	Remarques
1	$t\text{-Bu}_3\text{P}$	$B(C_6F_5)_3$	CD_2Cl_2	$B(C_6F_5)_3(OH)^-$
2	DABCO	BPh_3	CD_2Cl_2	BPh_3 libre Substrat intact
3	DABCO	B_2pin_2	CD_2Cl_2	B_2pin_2 libre Substrat intact
4	DABCO	B_2cat_2	CD_2Cl_2	B_2cat_2 libre Substrat intact

Les tests effectués avec le couple $[B(C_6F_5)_3 : t\text{-Bu}_3\text{P}]$ n'ont pas permis d'observer l'adduit zwitterionique entre le substrat et la FLP, seule la complexation du borane avec l'eau (Tableau II-5, Entrée 1).

Des acides de Lewis plus tolérants à l'humidité ont alors été choisis (BPh_3 , B_2pin_2 , B_2cat_2). Afin de contrebalancer une acidité de Lewis bien plus faible, une base de Lewis plus forte ou plus nucléophile que la $t\text{-Bu}_3\text{P}$ a été sélectionnée. DABCO a déjà été employée en association avec un acide de Lewis afin d'activer le dihydrogène et de catalyser l'hydrogénation de substrats insaturés.^[21,356-359] Ma *et al.* ont décrit la première incorporation d'une FLP dans une matrice organo-métallique (MOF = *Metal-organic framework*) sous la forme du couple $[DABCO : B(C_6F_5)_3]$ dans la matrice MIL-101(Cr).^[360] Des acides de Lewis moins forts ont été employés. Une absence de complexation entre l'acide et la base de Lewis a été observée pour chaque couple. L'ajout de 1,3,5-triméthoxyborane dans les réactions des différents couples $[A.L. : B.L.]$ n'a pas permis d'identifier une ouverture nucléophile du 1-bromo-4-cyclopropylbenzène **1b**.

Nous nous sommes alors intéressés à l'augmentation du caractère donneur des substituants du cyclopropane afin de favoriser la stabilisation du carbocation. Bien que l'extrapolation des effets d'une substitution de type *gem*-diméthyle décrits plus haut laisse présager une plus faible tension de cycle en comparaison du dérivé mono-phénylé, ajouter un second groupement donneur permettrait une meilleure stabilisation du carbocation et pourrait ainsi thermodynamiquement favoriser la formation de l'espèce zwitterionique. Les deux substituants aromatiques du 1,1'-diphénylcyclopropane (**1c**), aux effets mésomères donneurs conjoints, ont ainsi été préférés à d'autres substituants. De plus, les travaux de Wang sur l'isomérisation de diarylcyclopropanes en présence de $B(C_6F_5)_3$ nous confortent dans la réactivité acceptable du substrat.^[328]

Tableau II-6 : Activation du 1,1-diphénylcyclopropane **1c** en présence d'acide et de base de Lewis



Entrée	B.L.	Analyses	Remarques
1	-	-	B(C ₆ F ₅) ₃ libre
2	^t Bu ₃ P	RMN dans le CD ₂ Cl ₂ ¹¹ B : -12.61, -13.71. ³¹ P : 58.42 ¹⁹ F : -132.21 (d, 6F, ³ J _{F-F} = 23.6 Hz), -164.92 (t, 3F, ³ J _{F-F} = 20.4 Hz), -167.57 (t, 6F, ³ J _{F-F} = 20.0 Hz). ¹ H : milieu réactionnel complexe	Signaux caractéristiques de l'adduit avec le cyclopropane
3	TMP	¹¹ B : -13.59. ¹⁹ F : -132.29 (d, 6F, ³ J _{F-F} = 24.0 Hz), -164.26 (t, 3F, ³ J _{F-F} = 20.3 Hz), -167.07 (t, 6F, ³ J _{F-F} = 21.1 Hz). ¹ H : milieu réactionnel complexe	Signaux caractéristiques de l'adduit avec le cyclopropane
4	IMes	-	Absence d'adduit NHC-B(C ₆ F ₅) ₃ mais IMes complexé

À température ambiante dans le CD₂Cl₂, aucune complexation ni isomérisation de **1c** n'est observée avec B(C₆F₅)₃ (Tableau II-6, Entrée 1). **1c** a alors été exposé à quelques couples [A.L./B.L.].

Les analyses spectroscopiques en ³¹P et ¹¹B semblent indiquer la formation de l'adduit entre **1c** et le couple [B(C₆F₅)₃ : ^tBu₃P] dans le CD₂Cl₂ (Tableau II-6, Entrée 2). En présence d'un réactif supplémentaire (1,3,5-triméthoxybenzène, *para*-chlorobenzaldéhyde ou 1-méthylindole), aucun produit issu de l'ouverture du cyclopropane n'est observé. Cependant l'analyse en RMN ¹⁹F lors de l'ajout du 1,3,5-triméthoxybenzène indique la formation d'au moins deux dérivés de borates (B(C₆F₅)₃(OH)⁻ et l'autre non caractérisé). Bien que l'un des déplacements chimiques en RMN du ³¹P semble correspondre à la formation d'un phosphonium (58 ppm), aucun signal caractéristique en RMN ¹H ne permet de conclure quant à la formation du zwitterion issu du cyclopropane.

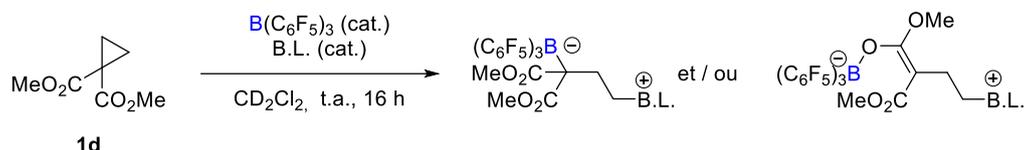
Dans le cas de la 2,2,6,6-tetraméthylpipéridine comme base de Lewis, les analyses spectroscopiques en RMN ¹⁹F et ¹¹B semblent indiquer la formation de l'adduit entre **1c** et le couple [B(C₆F₅)₃ : 2,2,6,6-tetraméthylpipéridine] dans le CD₂Cl₂. En présence de réactifs (1,3,5-triméthoxybenzène, *para*-chlorobenzaldéhyde ou 1-méthylindole) aucune fonctionnalisation du cyclopropane n'a lieu.

De manière tout à fait singulière, l'utilisation de [B(C₆F₅)₃ : IMes] n'aura pas conduit à la formation de l'adduit de Lewis attendu. Au contraire, que ce soit en présence de **1c** seul ou de (**1c** + 1,3,5-triméthoxybenzène), IMes libre et une forme complexée d'IMes coexistent en solution.

Ainsi, l'emploi de deux groupements phényles géminés, donneurs d'électrons, aura permis d'observer en spectroscopie des déplacements chimiques cohérents avec la formation d'un adduit FLP-**1c** pour les couples [B(C₆F₅)₃ : ^tBu₃P] et [B(C₆F₅)₃ : 2,2,6,6-tetraméthylpipéridine]. Cependant aucune structure n'aura pu être totalement caractérisée et aucune fonctionnalisation obtenue à la suite de l'ajout de partenaires de réaction.

Dans une approche complémentaire, l'introduction de groupes électroattracteurs forts sur le cyclopropane a ensuite été réalisée. La présence de deux fonctions esters formerait un site de coordination de choix pour les acides de Lewis fort oxophiles et le carbocation terminal généré serait libre d'accès. Ce choix s'éloigne du développement de réactions dont le potentiel asymétrique serait porté par une base de Lewis mais s'inscrit dans une démarche indirecte de compréhension des processus d'activation et de complexation des cyclopropanes.

Tableau II-7 : Activation du cyclopropyl-1,1-dicarboxylate de diméthyle **1d** en présence d'acide et de base de Lewis



Entrée	B.L.	Analyses	Remarques
1	-	^{11}B : -1.37 ^{19}F : (Espèce 1) -134.99 (d, 6F, $^3J_{\text{F-F}} = 22.9$ Hz), -157.77 (t, 3F, $^3J_{\text{F-F}} = 20.2$ Hz), -164.78 (t, 6F, $^3J_{\text{F-F}} = 20.1$) (Espèce 2) -157.12 (bs), -159.74 (t, $^3J_{\text{F-F}} = 20.2$ Hz), -164.36 (bs)	Complexation de l'A.L.
2	$t\text{-Bu}_3\text{P}$	^{11}B : -2.64, -2.91, -3.98 ($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{OH})^-$), -4.88 ^{31}P : 62 ($t\text{-Bu}_3\text{P}$), 58, 50 ^{19}F : milieu réactionnel complexe	Substrat complexé et $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{OH})^-$
3	TMP	^{11}B : -2.50, -2.86, -4.04 ^{19}F : milieu réactionnel complexe	-
4	IMes	-	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{OH})^-$

En présence de $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, **1d** est complexé, formant un borate mais l'ouverture du cyclopropane n'est pas observé (Tableau II-7, Entrée 1). De manière surprenante, les analyses spectroscopiques lors de l'utilisation de $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3 : t\text{-Bu}_3\text{P}]$ permettent d'observer la formation de 4 borates différents, dont $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3(\text{OH})^-$, mais aucun signal ne correspond avec celui observé avec $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ seul. Cette complexation se retrouve également en RMN du ^1H avec les déplacements caractéristiques des groupes méthoxy. L'on observe également la coexistence de trois espèces phosphorées ($t\text{-Bu}_3\text{P}$, $t\text{-Bu}_3\text{PO}$ et un phosphonium). Bien qu'une complexation soit observable entre la FLP et le substrat, aucun des déplacements caractéristiques de l'ouverture du cyclopropane ne sont visibles en RMN ^1H .

Quand le couple choisi est $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3 : 2,2,6,6\text{-tetraméthylpipéridine}]$, la formation de borates aux déplacements chimiques similaires à ceux des essais effectués avec $t\text{-Bu}_3\text{P}$ sont notables. Cependant, la forme acyclique n'est pas clairement identifiable.

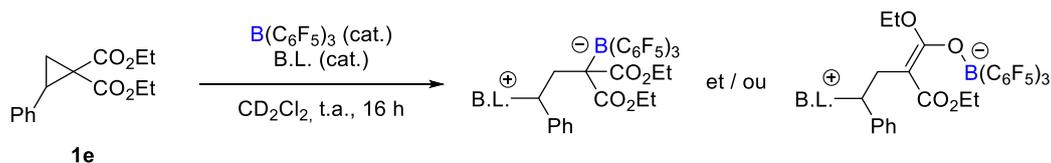
De manière tout à fait singulière, l'utilisation du couple $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3 : \text{IMes}]$ ne permet également pas d'observer l'adduit de Lewis entre l'acide et la base de Lewis, contrairement aux conclusions tirées lors de l'emploi de ce système sur le phénylcyclopropane. Aucune complexation même partielle du NHC n'est observable, contrairement aux résultats obtenus avec le *gem*-diphénylcyclopropane.

L'ajout d'un nucléophile ou d'un dipôle a ensuite été investigué pour le couple $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3 : 2,2,6,6\text{-tetraméthylpipéridine}]$. Que ce soit avec le 1,3,5-triméthoxybenzène ou le *para*-chlorobenzaldéhyde, aucune interaction n'est alors observée, bien qu'une duplication avec de nouvelles précautions quant

au caractère anhydre ait toujours été réalisée. Si les différents partenaires sont considérés comme parfaitement anhydres alors on peut conclure que la complexation du cyclopropane **1d** est contrariée par la présence des fonctions carbonyles ou alcoyles des réactifs.

En poursuivant la même logique, et dans une optique de favoriser l'ouverture du cycle, l'utilisation de cyclopropanes D-A plus réactifs a ensuite été privilégiée. Cependant cette réactivité se fait au détriment d'une multiplication des fonctions et ainsi une complexification du système. Pour **1e** et ses analogues, l'ouverture par un nucléophile ou les réactions d'annélations avec des carbonyles sont typiquement effectuées en présence d'un catalyseur de type acide de Lewis ou de Brønsted (Chapitre IV).

Tableau II-8 : activation du 2-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle en présence d'acide et de base de Lewis

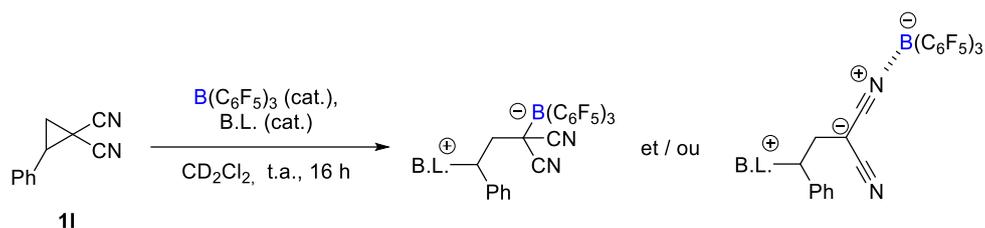


Entrée	B.L.		Remarques
1	-	¹¹ B : 3.99, -0.1 ¹⁹ F : -134.36 (bs), -157.40 (bs), -164.48 (bs), -134.79 (d, ³ J _{F-F} = 22.9 Hz), -157.67 (t, ³ J _{F-F} = 20.3 Hz), -164.60 (m) ¹ H : Substrat	Aucune décomposition du substrat Complexation 1e -BCF
2	^t Bu ₃ P	-	Décomposition du dérivé boré

Tout d'abord, aucune décomposition ni isomérisation de **1e** n'est observable quand il est introduit dans une solution de B(C₆F₅)₃ dans le CD₂Cl₂ (Tableau II-8, Entrée 1). Cette absence de réactivité est surprenante face à un acide de Lewis aussi fort (Chapitre IV). En revanche on observe une complexation du dérivé boré avec le substrat : deux espèces correspondant à des borates (¹¹B et ¹⁹F) sont formées, cependant aucun recoupement ne peut être effectué avec les analyses effectuées sur le cyclopropane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (**1d**). La présence du groupement phényle semble impacter la complexation de B(C₆F₅)₃.

L'utilisation du couple [B(C₆F₅)₃ : ^tBu₃P] sur **1e** se solde par l'obtention d'un milieu réactionnel complexe en RMN ¹⁹F pour lequel aucune des espèces précédemment mentionnées ne fait référence (Tableau II-8, Entrée 2). L'emploi d'autres FLP ou de couples [A.L. : B.L.] serait pertinent.

Tableau II-9 : Activation de **1I** en présence d'acide et de base de Lewis



Entrée	B.L.	Analyses	Remarques
1	^t Bu ₃ P	¹¹ B : -3.94 (B(C ₆ F ₅) ₃ (OH) ⁻), -11.36 ³¹ P : 53.14 ¹⁹ F : (Espèce 1) -134.84 (dd, <i>J</i> = 23.2, 8.5 Hz), -159.00 (t, <i>J</i> = 20.1 Hz), -165.24 (ddd, <i>J</i> = 23.3, 19.7, 8.5 Hz) (Espèce 2) -135.90 (d, ³ <i>J</i> _{F-F} = 24.4 Hz) -163.53 (t, ³ <i>J</i> _{F-F} = 20.1 Hz), -166.90 (t, ³ <i>J</i> _{F-F} = 18.7 Hz)	B(C ₆ F ₅) ₃ (OH) ⁻ et signaux correspondant à l'adduit FLP- 1I
2	TMP	¹¹ B : -11.50 ¹⁹ F : -134.70 (dd, <i>J</i> = 23.4, 8.5 Hz), -159.97 (t, ³ <i>J</i> _{F-F} = 20.2 Hz), -165.69 (td, <i>J</i> = 8.4, 22.3 Hz).	Signaux correspondant à l'adduit FLP- 1I

Afin de moduler les GEA, les fonctions nitriles ont été choisies comme substitutifs aux fonctions esters. L'azaphilicité de B(C₆F₅)₃ avec les fonctions nitriles est connue dans la littérature.^[361-363]

Pour le couple [B(C₆F₅)₃ : ^t-Bu₃P], les analyses spectroscopiques concluent à l'obtention d'un mélange entre le borate issu de la complexation avec l'eau et d'une espèce dont les déplacements en ¹¹B, ¹⁹F et ³¹P rejoignent ceux des adduits acycliques avec la FLP précédemment décrits. Le système **1I**-[B(C₆F₅)₃ : TMP] semble également favorable à la formation d'un adduit acyclique avec la FLP. Néanmoins, les essais de cristallisation à partir des bruts réactionnels se sont soldés par des échecs.

La question de la pertinence du solvant a été soulevée à de nombreuses reprises pendant ces tests. Comme mentionné plus haut dans les travaux de Stephan, la précipitation des adduits de cyclopropanes donneurs avait été réalisée dans différents solvants en fonction du substrat. Par acquit de conscience, nous avons alors vérifié la stabilité de couple [A.L. : B.L.] dans différents solvants (Tableau II-10). Afin de nous affranchir du questionnement sur la qualité des solvants, nous avons toujours réalisé en amont une analyse RMN de l'espèce la plus sensible à l'hydrolyse dans le lot du solvant deutéré. Après s'être assuré de ce paramètre, la base et l'acide de Lewis étaient mélangés et analysés dans ce même solvant.

Tableau II-10 : Stabilité des couples [A.L. : B.L.] dans différents solvants.

B.L. A.L.	^t Bu ₃ P	^t BuPCy ₂	P ₁ - ^t Bu- tris(tetramethylene)	ⁱ Bu ₃ P	Base de Verkade	IMes	TMP
B(C ₆ F ₅) ₃	CD ₂ Cl ₂ , C ₆ D ₆	C ₆ D ₆	CD ₂ Cl ₂ , C ₆ D ₆	C ₆ D ₆	C ₆ D ₆ ,	CD ₂ Cl ₂ , C ₆ D ₆	CD ₂ Cl ₂
BMe ₃	C ₆ D ₆	C ₆ D ₆	-	-	-	-	-

Décomposition, Paire libre, Adduit, B(C₆F₅)₃-H₂O complexation

Les analyses spectroscopiques ont par exemple permis d'identifier la décomposition du dérivé B(C₆F₅)₃ quand associé à la ^tBu₃P dans le CD₂Cl₂. En revanche cette FLP est parfaitement stable dans le C₆D₆. Cette donnée coïncide avec les nombreux problèmes de reproductibilité rencontrés lors de la duplication des travaux de Stephan. Par manque de temps, il n'a pas été possible de reproduire dans le C₆D₆ toutes les expériences précédemment réalisées dans le CD₂Cl₂. Néanmoins, ces résultats mettent en lumière la fenêtre étroite pour l'optimisation du solvant de la réaction. Cette vérification, ici incomplète, notamment sur des couples [A.L. : B.L.] moins courants, permet d'avoir une première estimation quant au potentiel catalytique des espèces. Cela dit, la formation d'un adduit de Lewis n'est pas forcément réhibitoire.

c. Conclusion et perspectives

Confrontés à de nombreux problèmes de reproductibilité quant à la duplication des résultats publiés par Stephan, nous avons malgré tout appliqué ces conditions pour tenter de former d'autres adduits issus de la complexation entre d'autres cyclopropanes fonctionnalisés et des couples [A.L. : B.L.]. Des cyclopropanes plus ou moins fonctionnalisés ont été employés. Bien qu'aucun adduit acyclique n'ait pu être totalement caractérisé ou même isolé, les analyses spectroscopiques de certains systèmes sont en accord avec les espèces préalablement décrites.

L'ajout de partenaires de réaction a été réalisé afin de fonctionnaliser ces intermédiaires, en visant la formation de produits plus aisément identifiables, ce qui permettrait ainsi d'éventuellement conclure quant à la structure de ces intermédiaires. Cependant cette démarche n'a pas rencontré les résultats espérés, étant principalement confrontée à la formation de borates issus de l'hydratation ou la décomposition de $B(C_6F_5)_3$; bien que des mesures supplémentaires aient été prises afin de limiter ces réactions indésirables. La stratégie de dérivation n'a pas permis d'apporter des éléments quant à l'identification de tous les complexes. De plus, le 1,3,5-triméthoxybenzène et le *para*-chlorobenzaldéhyde, bien que pertinents dans cette approche d'identification rapide, ne semblent pas les plus adaptés puisque leur basicité de Lewis intrinsèque pourrait perturber les processus de complexation. Utiliser d'autres partenaires de réactions, nucléophiles mais présentant une faible basicité de Lewis, serait un axe de développement.

Assurément, revenir à une stratégie de précipitation / cristallisation des intermédiaires pour caractérisation totale par diffraction des rayons X serait une approche certes plus lourde, mais graduelle lors de l'utilisation de substrats non décrits, ou avec un système catalytique innovant. Ces données de caractérisation permettraient de quantifier les distances inter-atomiques et éventuellement d'estimer la force des liaisons, paramètre pertinent si l'on considère la fonctionnalisation de ces adduits acycliques.

L'importance du choix du solvant est apparue comme primordiale pour la stabilité des systèmes catalytiques en solution. Compléter cette étude sur la stabilité des paires de Lewis en fonction du solvant serait pertinent et primordial pour faciliter la transposition d'un système catalytique à d'autres conditions réactionnelles.

Les travaux de Murai sur l'activation d'arylcyclopropanes avec BCl_3 à basse température apportent des éléments pertinents.^[330] Il y est mentionné qu'à température ambiante, le phénylcyclopropane s'ouvre et s'isomérisé en allylbenzène, alors qu'à $-30\text{ }^\circ\text{C}$, le zwitterion acyclique, comprenant un carbocation benzylique et un borate terminal, peut-être arylé. Deux conclusions applicables à la continuité de ce projet peuvent-être tirées : il n'est pas forcément pertinent d'utiliser de coûteux et sensibles boranes fluorés comme acide de Lewis forts pour ouvrir et activer un cyclopropane donneur. De nombreuses alternatives borées moins sensibles à l'hydrolyse tout en présentant une forte acidité de Lewis sont déjà décrites.^[364,365] Deuxièmement, bien qu'elle n'ait jamais été observée dans ces tests, l'isomérisation du cyclopropane suite à son ouverture est un processus compétitif à l'ouverture et à la stabilisation du zwitterion acyclique. Cependant ce dernier semble pouvoir être stabilisé à basse température pour être fonctionnalisé même par un nucléophile faible. Une démarche séquentielle à basse température, afin de premièrement former l'adduit zwitterionique avec une quantité stœchiométrique du couple [A.L. : B.L.] et finalement ajouter un partenaire réactionnel, serait une future approche raisonnable.

B. Activation de cyclopropanes dicarbonylés par utilisation de NHC

Les difficultés rencontrées dans la partie précédente nous ont incités à considérer d'autres approches permettant l'activation de cyclopropane par une action coopérative d'un acide et d'une base de Lewis. Il a été montré précédemment que des GEA présents sur le cyclopropane peuvent être activés par un acide de Lewis. Ces derniers ont donc été conservés. En revanche, nous nous sommes détournés de l'activation du cyclopropane par une base de Lewis sur l'un des trois centres carbonés du cycle au profit d'une autre approche : la possibilité d'une activation d'un substituant *exo*-cyclique par la B.L. qui déclencherait l'ouverture du cycle (Schéma II-13).

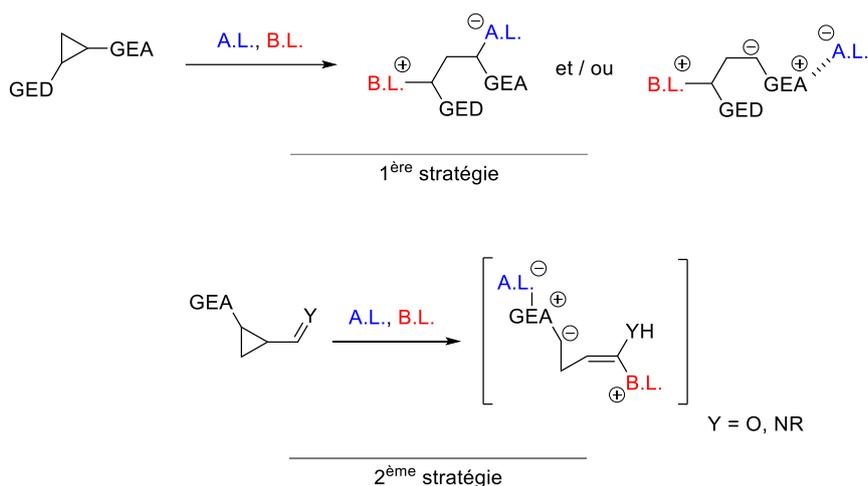
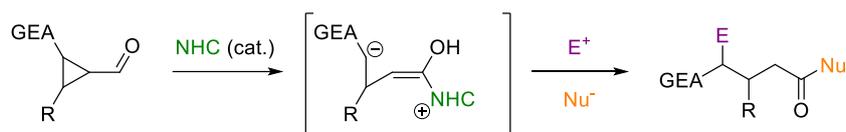


Schéma II-13 : Evolution de la stratégie pour l'activation de cyclopropanes faiblement polarisés par un FLP

Au cours de recherches bibliographiques, l'activation de formylcyclopropanes par des NHC comme bases de Lewis organocatalytiques a attiré notre attention. En effet dès 2006, Bode *et al.* ont décrit l'ouverture nucléophile de formylcyclopropanes par estérification réductrice catalysées par des NHC^[366] et la même année, Bode *et al.* ont développé l'accès aux dihydrofuranes par réaction de Diels-Alder asymétrique^[367]. Ces travaux sur l'activation de cycles contraints carbonylés et sur l'obtention d'hétérocycles ont ouverts la porte à de nombreux développements, principalement axés sur l'utilisation de NHC^[366,368-374] afin d'ouvrir et de fonctionnaliser lesdits cyclopropanes formylés (Schéma II-14, a). Les formylcyclopropanes ont également été des substrats de choix pour des réactions de cyclisation et de cycloaddition.^[375] Cependant si l'on s'intéresse aux réactions d'expansion de cycles contraints formylés à des fins de synthèse de dérivés de lactone et catalysées par une base de Lewis, peu d'exemples sont notables (Schéma II-14, b).^[372,376]

- a Ouverture et fonctionalisation de cyclopropane formylé, catalysée par une NHC
Bode, Wang, You, Chi, Reyes



- b Expansion de cycle à des fins de synthèse de lactone, catalysé par une NHC
You, Gravel

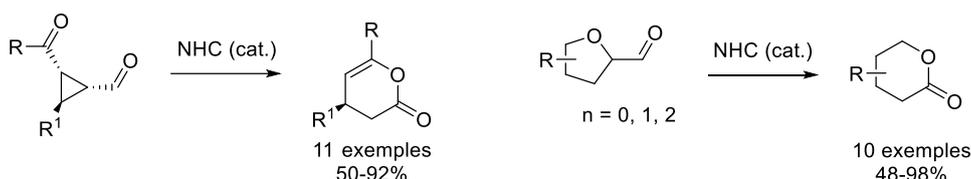


Schéma II-14 : Stratégies de fonctionnalisation de formylcyclopropanes, inspiré de Ramachary et al.^[377]

Parmi celles-ci, l'expansion de formylcyclopropanes en pyranones, décrite par You semblait une approche attrayante.^[372] En effet, les pyranones et notamment leurs dérivés insaturés forment une classe de composés particulièrement intéressante, car leur structure se retrouve dans de nombreux produits naturels^[378-380] et ils sont des intermédiaires clés pour la synthèse de γ -lactones, de dérivés benzénoïdes ou encore de pyridones^[381-388].

C'est en ce sens qu'en 2009, You *et al.* décrivent l'expansion de cycle de formylcyclopropanes en 3,4-dihydro- α -pyrones, catalysée par un NHC (Schéma II-15, a).^[372] Cette méthode s'inscrit dans la continuité des travaux précédents de You sur l'expansion de cycle de β -lactames, qui avaient pour but initial d'étudier la réactivité de formylcyclopropanes en présence de NHC et en l'absence d'autre partenaires de réaction.^[389] Ayant dans un premier temps passé en revue différents NHC, l'optimisation des conditions réactionnelles par You souligne qu'un dérivé de triazolium en association avec la DBU forment la meilleur espèce catalytique pour l'expansion de cycle. Les autres NHC étudiés ne permettent aucune conversion, ou seulement très faible, du substrat en dihydropyrone. Il se trouve qu'en comparant les carbènes testés, la réactivité ne peut être reliée directement à la simple richesse électronique de ceux-ci,^[390-393] contrairement aux conclusions tirées lors de la synthèse de lactones par expansion de cycle d'oxacycloalkane-2-carboxaldéhydes par Gravel^[376] (Schéma II-15, b).

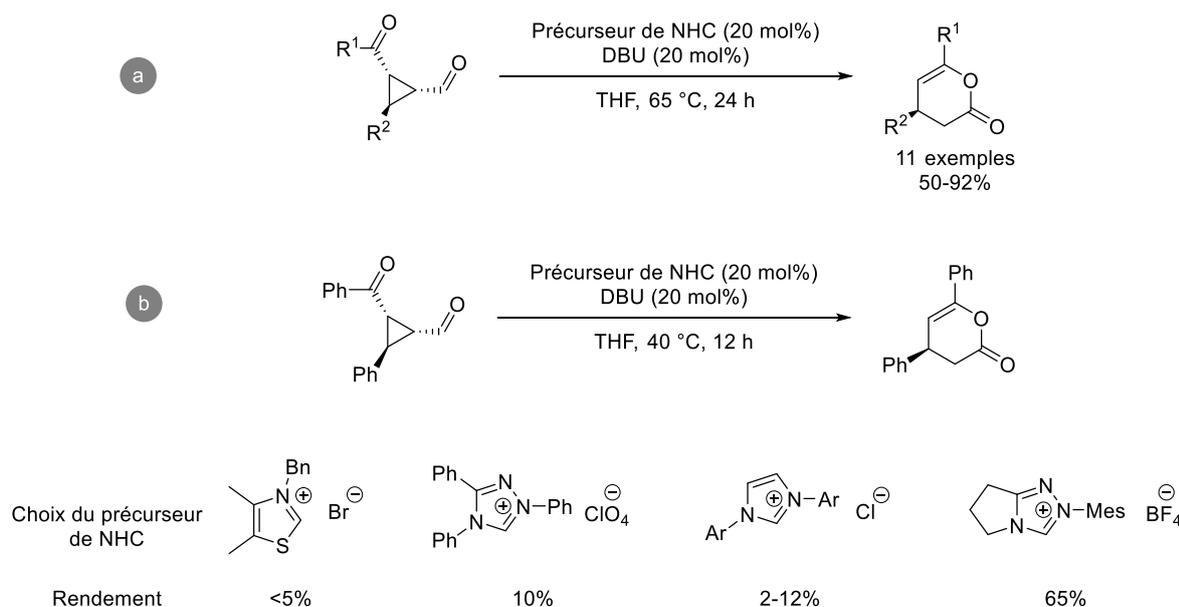


Schéma II-15: a) Ouverture de formylcyclopropanes catalysée par un NHC ; b) Impact sur le rendement du choix du NHC pour l'expansion de cycle des formylcyclopropanes, par You et al.^[372].

En considérant le mécanisme réactionnel proposé dans des travaux similaires, tout porte à croire que l'ajout d'un acide de Lewis pourrait s'avérer bénéfique à l'ouverture du cyclopropane (Schéma II-16).^[394] La complexation de l'acide avec les carbonyles pourrait en effet faciliter différents aspects du mécanisme réactionnel : complexer l'aldéhyde faciliterait l'addition du NHC pour former l'intermédiaire de Breslow, ou encore la complexation de l'énolate issu de l'ouverture du cyclopropane pourrait tout à fait favoriser sa formation, l'ouverture du cyclopropane et finalement aller dans le sens de l'expansion de cycle.

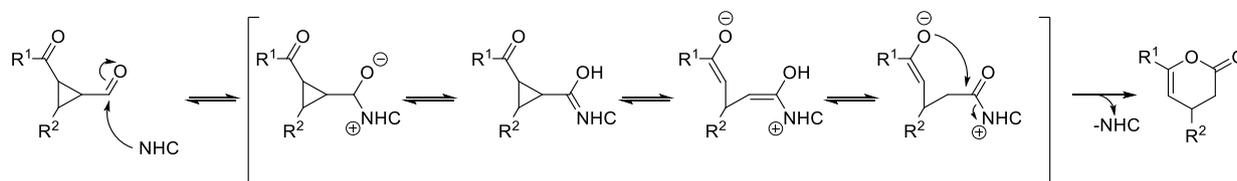


Schéma II-16 : Mécanisme supposé pour l'expansion de cycle, catalysé par un NHC, par You et al.^[372].

C'est dans ce contexte que se positionnent ces travaux : évaluer si l'ajout d'un acide de Lewis permet de faciliter l'ouverture de cyclopropanes formylés, soit en étendant la gamme de carbènes utilisables, soit en adoucissant les conditions réactionnelles ou encore en améliorant les groupements fonctionnels du substrat. Le cas échéant, la synthèse de cyclopropanes chiraux et l'utilisation de NHC chiraux seront alors envisagés pour évaluer l'application en synthèse asymétrique pour laquelle l'information chirale serait portée par la base de Lewis.

a. Optimisation de l'accès aux substrats

Dans la continuité des travaux sur la cyclopropanation asymétrique par Aggarwal et Gaunt, MacMillan *et al.* décrivent en 2004 la synthèse directe et hautement énantiosélective de formylcyclopropanes, catalysée par l'acide indoline-2-carboxylique, un organocatalyseur commercial et peu onéreux.^[395-397] Décrit selon différentes méthodes, l'accès aux formylcyclopropanes peut être réalisé en trois étapes à partir des cétones α -halogénées.

Deux approches relativement similaires reposent sur la synthèse des sels de sulfoniums, la génération des ylures de soufre et finalement une étape de cyclopropanation (Schéma II-17). Le partenaire des ylures diffère selon les deux méthodologies : une première reposant sur l'utilisation d'aldéhydes α,β -insaturés en présence d'amine comme organocatalyseur (*p. ex.* proline, indoline etc.)^[395] et une seconde approche reposant sur l'oxydation *in situ* d'un alcool α,β -insaturé en présence de MnO_2 .^[398]

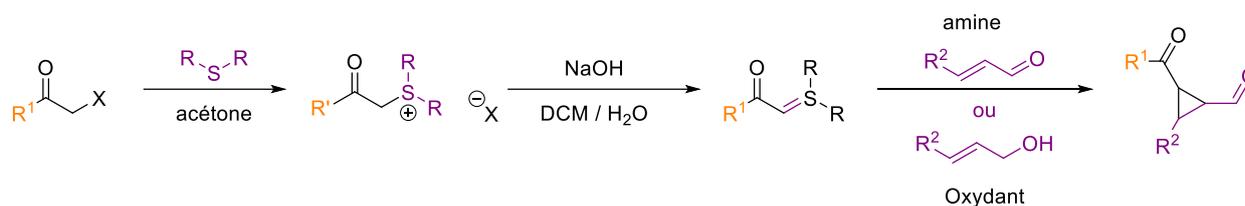
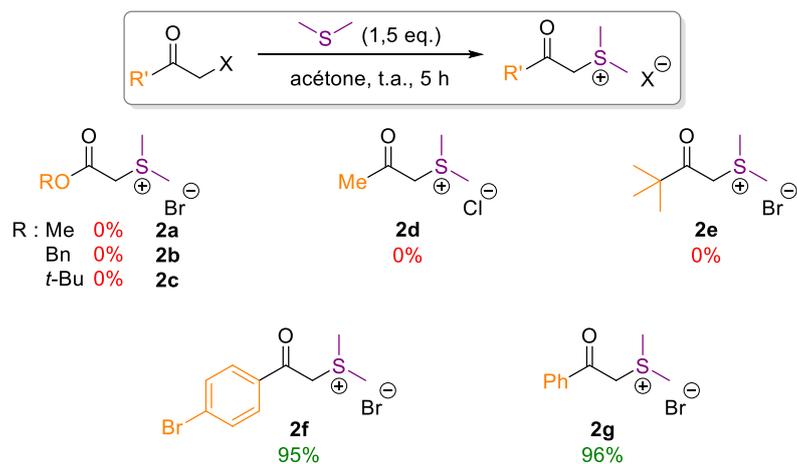


Schéma II-17 : Stratégies synthétiques pour l'accès aux formylcyclopropanes

Dans un premier temps, la synthèse des sels de sulfoniums n'a pas été triviale. L'utilisation du sulfure de diméthyle (DMS) comme thioéther a permis d'obtenir les bromures de sulfoniums à partir des dérivés céto-aromatiques (Schéma II-18, a, **2f** et **2g**), cependant pour les esters, ou les dérivés aliphatiques, aucune formation des produits n'a pu être observée, et le substrat est récupéré (Schéma II-18, a, **2a** - **2e**).

Pour résoudre ce problème, une réaction de Finkelstein a été réalisée sur la chloroacétone et sur le bromoacétate de *tert*-butyle afin de produire les dérivés iodés, supposés être de meilleurs électrophiles. Bien que les produits iodés aient été obtenus quantitativement, la formation des sulfoniums n'a pas été observée avec le DMS (Schéma II-18, b, **2h** et **2i**). Cependant, l'utilisation de tétrahydrothiophène (THT), meilleur nucléophile que le DMS, a permis d'obtenir le sulfonium dérivé de la 1-bromopinacolone (**2l**, 67%) ainsi que d'autres dérivés aromatiques (Schéma II-19, **2j** - **2n**).^[399]

a Utilisation du DMS comme thioéther



b Utilisation du DMS comme thioéther sur des dérivés iodés

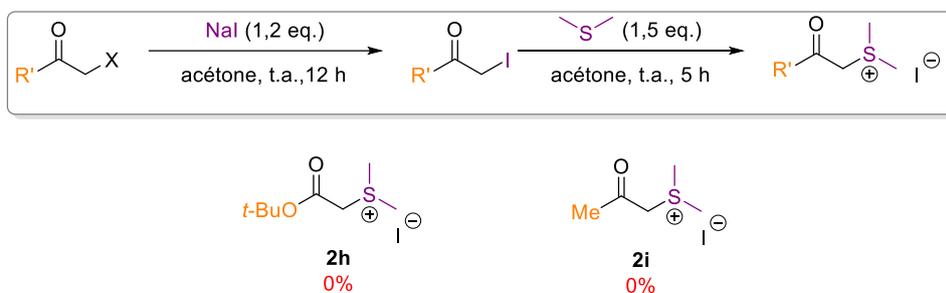


Schéma II-18 : Utilisation du DMS pour la préparation de sels de sulfoniums

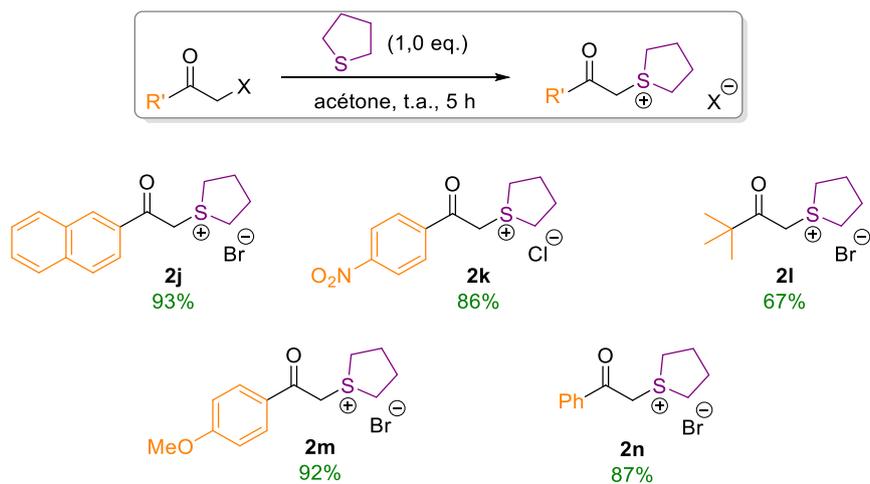


Schéma II-19 : Utilisation de tétrahydrothiophène pour la préparation de sels de sulfoniums

Pour l'étape suivante, consistant en l'utilisation de ces sels de sulfoniums pour accéder aux 1,2-dicarbonylés par réaction de Corey-Chykovsky, la déprotonation des sulfoniums a été réalisée avec NaOH dans un mélange biphasique H₂O : DCM et les bruts réactionnels sont directement utilisés après traitement. Cependant, la synthèse des cyclopropanes 1,2-dicarbonylés par la méthodologie de Taylor n'a permis d'obtenir que les dérivés **3f** et **3g** issus des alcènes terminaux ; les autres alcools α,β-insaturés ne menant qu'à l'oxydation en aldéhydes (Schéma II-20). Ces observations se recourent avec la publication originale de Taylor mais ne rejoignent pas l'extension du champ d'application décrite par You *et al.*

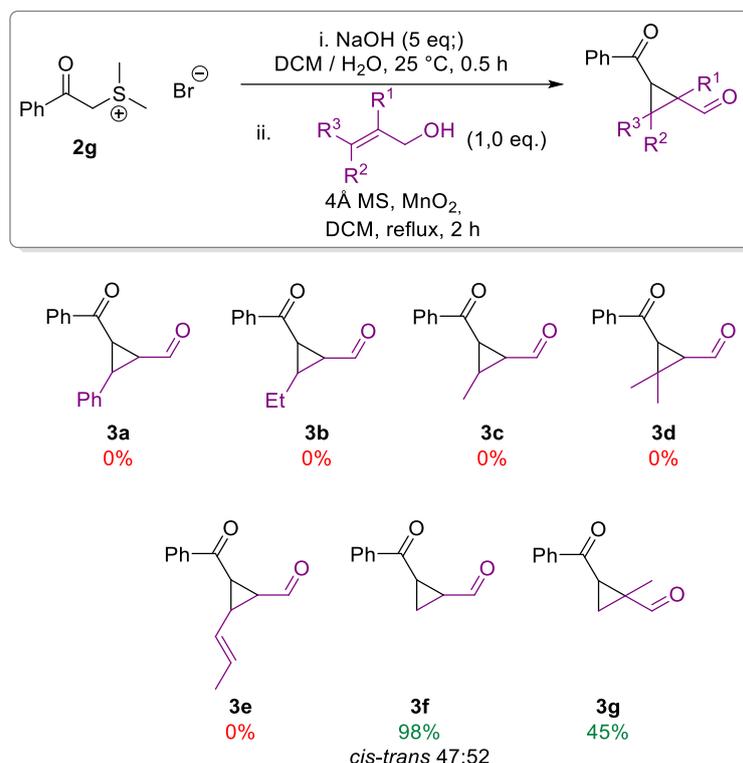


Schéma II-20 : Application des conditions de Taylor pour l'accès aux 1-benzoyl-2-formylcyclopropanes

Parallèlement, l'utilisation d'ylures de soufre avec un aldéhyde α,β-insaturé déjà formé, en l'occurrence le cinnamaldéhyde, a également été investiguée (Schéma II-21). La synthèse de cyclopropanes énanti-enrichis n'étant pas nécessaire pour effectuer une preuve de concept, nous n'avons pas tenu compte des conditions de haute dilution décrite dans les travaux de MacMillan. Nous avons observé qu'en l'absence d'amine à -10 °C, seul 6% de rendement en cyclopropane **3a** est observable avec une forte dégradation de l'ylure. L'utilisation d'un mélange racémique de l'acide indoline-2-carboxylique ne conduit cependant qu'à l'obtention de **3a** avec un rendement de 24%. La proline étant une amine ayant déjà fait ses preuves pour la synthèse de formylcyclopropanes, la *D*-proline a été utilisée. Bien que l'on puisse considérer comme un gâchis l'usage d'un organocatalyseur chiral pour réaliser la formation d'un produit racémique, il est pertinent de remarquer que la *D*-proline est moins onéreuse à l'achat que l'acide indoline-2-carboxylique. De plus, les indolines sont réputées pour former des iminiums ne pouvant induire un haut *e.e.* du fait d'un faible contrôle de l'iminium. Ce choix s'est avéré payant pour la synthèse de **3a**, car ce dernier a pu être isolé jusqu'à un rendement de 62%. Cependant le rendement chute grandement lors d'un passage à l'échelle du gramme, allant au maximum jusqu'à 18%.

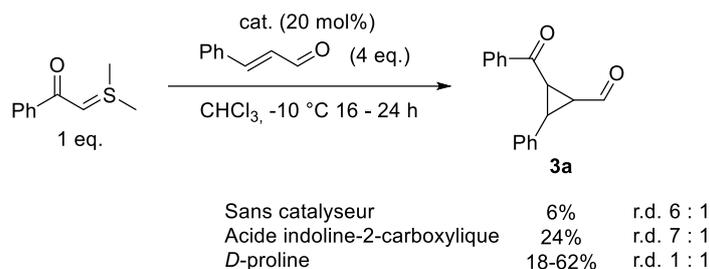
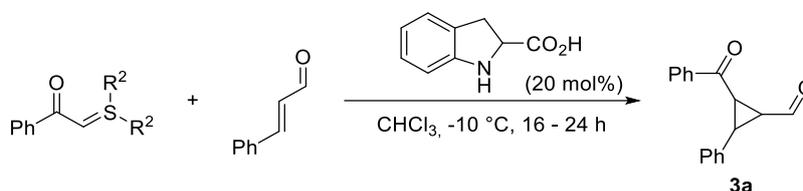


Schéma II-21 : Premiers tests de synthèse de cyclopropanes dicarbonylés en présence d'une amine comme catalyseur

L'utilisation de *D*-proline étant accompagnée d'une telle variation du rendement, nous nous sommes intéressés à l'optimisation des conditions pour le dérivé de l'indoline. Cette optimisation des conditions réactionnelles a été réalisée en collaboration avec Benoît Glauser, étudiant en Master. Premièrement, les taux de conversion de l'ylure étant faibles, phénomène sans doute lié à l'instabilité des ylures dans le temps, une première modification des conditions réactionnelles a été effectuée : l'ylure a été placé en excès et l'aldéhyde en position de réactif limitant. Les conditions réactionnelles imposant une température de -10 °C pendant 15-48 h, l'utilisation d'un cryostat s'est avérée indispensable lors des premières expériences. En utilisant le cryostat, seulement 13% de conversion est obtenue avec 1,2 équivalent de l'ylure issu du DMS ; en revanche, si un simple bain froid à -10 °C est utilisé, dans lequel le milieu réactionnel est laissé sous agitation jusqu'à retour à température ambiante, alors **3a** est obtenu avec un rendement 26-31% (Tableau II-11, Entrées 1 et 2). De manière tout à fait intéressante, l'utilisation de l'ylure dérivé du tétrahydrothiophène dans ces mêmes conditions conduit à l'obtention du même cyclopropane **3a** avec un rendement de 37% (Tableau II-11, Entrée 3). Augmenter encore le nombre d'équivalents de l'ylure à 2,5 équivalents ne conduit plus à la formation du cyclopropane (Tableau II-11, Entrée 4).

Tableau II-11 : Changement du nombre d'équivalents d'ylure pour la synthèse des formylcyclopropanes



Entrée	R ²	Temp (°C)	Eq. ylure	Rdt (RMN)
1	DMS	-10 °C (cryostat)	1,2	13%
2	DMS	-10 °C à t.a.	1,2	26-31%
3	THT	-10 °C à t.a.	1,2	37%
4	THT	-10 °C à t.a.	2,5	0%

Le système (ylure/aldéhyde) en ratio (1,2 : 1) a ainsi été préféré, car présentant le moins de problèmes de reproductibilité et d'isolement des espèces. Il se trouve en effet que dans les systèmes de solvants communs (*i.e.* combinaison binaire de cyclohexane, éther de pétrole, pentane, dichlorométhane, acétate d'éthyle, éther diéthylique ou encore chloroforme) l'isolement des cyclopropanes de l'excès d'aldéhyde par chromatographie sur gel de silice est un réel frein à la diversification des substrats. Cependant l'utilisation de toluène comme solvant apolaire permet une amélioration notable, vraisemblablement liée à l'empilement π des groupements aromatiques. L'utilisation d'une bibliothèque diversifiée d'ylures de soufre n'a cependant conduit qu'à l'isolement du cyclopropane **3i**, dérivé du *tert*-butyle (Schéma II-22). En revanche les dérivés de *para*-anisyle, 2-naphtyle, et trifluorométhyle n'ont pas permis d'observer une quelconque conversion (**3j**, **3k** et **3m**). L'utilisation des ylures substitués par un groupe *para*-nitro- ou *para*-bromobenzoyl a conduit à l'obtention de milieux réactionnels complexes desquels les cyclopropanes (**3h** et **3l**) n'ont pas pu être isolés.

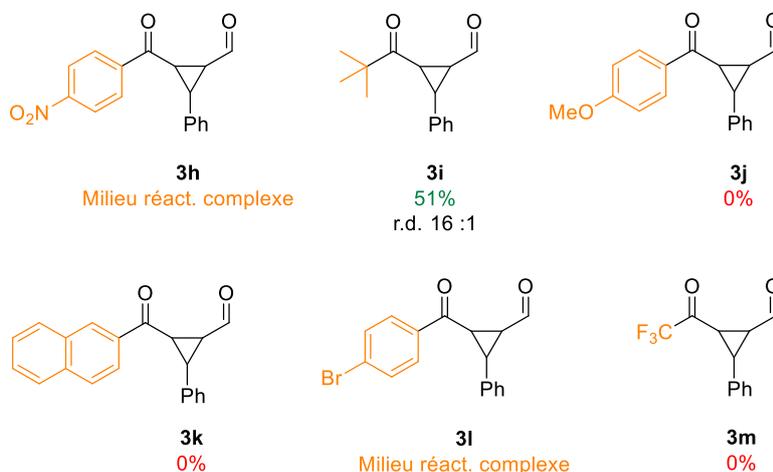
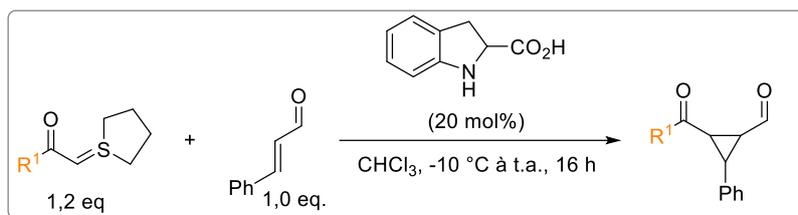


Schéma II-22 : Diversification du substituant R^1 de l'ylure de sulfonium issu du tétrahydrothiophène et application à la préparation de formylcyclopropanes en présence de l'acide indoline-2-carboxylique

La synthèse des cyclopropanes n'étant pas maîtrisée par ces voies d'accès, une ultime alternative a été employée, suivant les travaux de Li *et al.* [400] Les ylures de sulfoniums sont substitués par des α -chlorocétone comme carbénoïdes masqués face aux aldéhydes α,β -insaturés (Schéma II-23, a). Cependant, bien que les α -bromocétone soient communes, les α -chlorocétone sont bien moins disponibles. L'utilisation des dérivés bromés dans les conditions décrites n'a pas permis d'observer la formation du formylcyclopropane **3a** (Schéma II-23, b). La différence de réactivité pourrait être liée à la moins bonne acidité des protons au pieds du brome ou encore au meilleur caractère de groupe partant du brome qui déstabiliserait l'énol formé. La synthèse des α -chlorocétone par chloration des cétones en α du groupe carbonyle serait à considérer pour relancer cette approche.

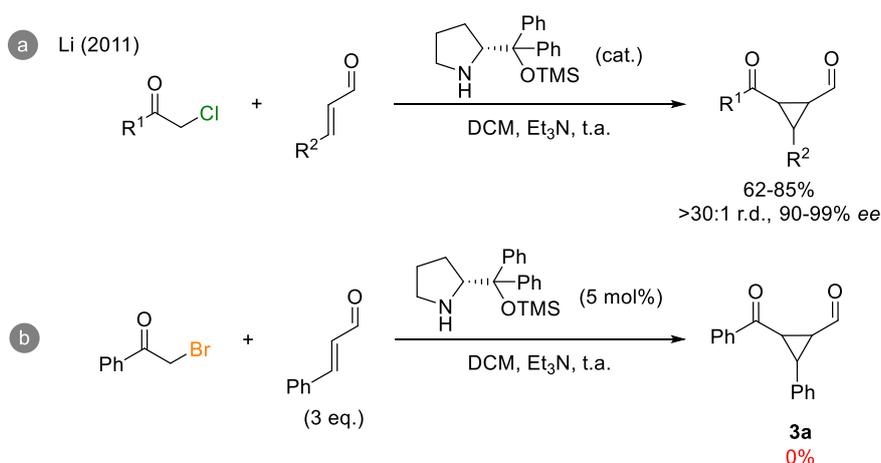


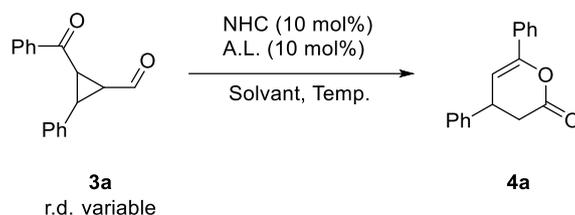
Schéma II-23 : Synthèse de formylcyclopropanes à partir d' α -halogénocétone

*

b. Activation conjointe de cyclopropanes dicarbonylés par un acide et une base de Lewis

Pour nos essais d'expansion de cycle des formylcyclopropanes en présence d'un catalyseur d'une paire NHC/acide de Lewis, le 1-benzoyl-2-formyl-3-phénylcyclopropane **3a** a été choisi comme substrat d'optimisation. Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction en présence d'IMes comme NHC et en l'absence d'acide de Lewis. You *et al.* avaient obtenu pour ce diaminocarbène un rendement RMN inférieur à 5% pour la pyranone attendue après réaction dans le THF à 40 °C pendant 12 h (Tableau II-12, Entrée 1).^[372] Nous avons ensuite tâché d'améliorer ce résultat de la littérature. Pour cela, IMes (préalablement préparé et conservé en boîte à gant) a été employé, en l'absence d'acide de Lewis, dans le toluène à 75 °C pendant 6 h et conduit à seulement 21% de conversion de **3a** en lactone **4a** avec 8% de substrat restant (Tableau II-12, Entrée 2). L'ajout de bis(pinacolato)diborane permet de convertir quantitativement **3a** en **4a** dans les mêmes conditions réactionnelles alors que le composé diboré seul n'induit aucune réactivité (Tableau II-12, Entrées 3-4). Quelques tentatives de variation du solvant (THF, DCM), de la température (25, °C, 50 °C) ou de l'acide de Lewis (B(C₆F₅)₃, BPh₃, ou B₂cat₂) n'ont pas rencontré de succès. L'emploi de toluène et un chauffage à 75 °C pendant 6 h apparaissent comme les conditions optimales (Tableau II-12, Entrées 5-12) pour obtenir une conversion quantitative du cyclopropane **3a** en lactone **4a**.

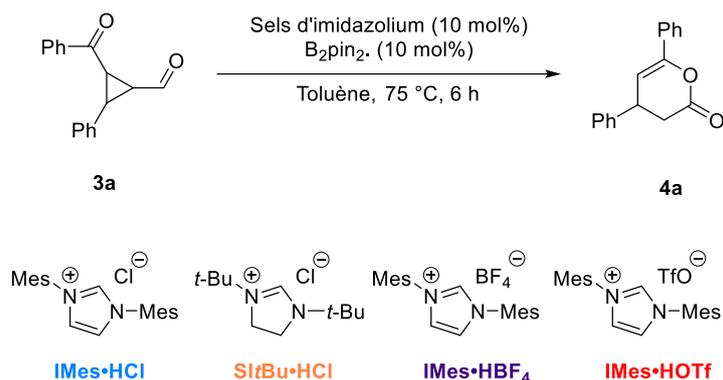
Tableau II-12 : Optimisation du réarrangement de formylcyclopropanes en présence de NHC et d'acide de Lewis



Entrée	B.L.	A.L.	Solvant	Temp. (°C)	Temps	Analyses
1	IMes•HCl + DBU	-	THF	40	12 h	<5% Lactone 4a (référence de You)
2	IMes	-	Toluène	75	6 h	21% Lactone
3	-	B ₂ pin ₂	Toluène	75	6 h	Aucune conversion
4	IMes	B ₂ pin ₂	Toluène	75	6 h	Quantitatif
5	IMes	B ₂ pin ₂	THF	75	6 h	29% Lactone 4a
6	IMes	B ₂ pin ₂	DCM	75	6 h	21% Lactone 4a
7	IMes	B ₂ pin ₂	Toluène	i) 25 ii) 50	i) 5 - 22 h ii) 2,5 h	i) 15 - 19% Lactone 4a ii) 27% Lactone 4a
8	IMes	B ₂ pin ₂	THF	50	i) 6 h ii) 21 h	i) 50% Lactone 4a ii) 88% Lactone 4a
9	IMes	B ₂ pin ₂	DCM	25	16 h	7% Lactone 4a
10	IMes	B(C ₆ F ₅) ₃	DCM	25	16 h	Aucune conversion
11	IMes	BPh ₃	DCM	25	16 h	Aucune conversion
12	IMes	B ₂ cat ₂	DCM	25	16 h	Aucune conversion

Ainsi l'addition d'un acide de Lewis relativement doux permet de favoriser le réarrangement comparé à l'usage du seul NHC. À la suite d'une manipulation incomplète, nous avons réalisé que le sel d'imidazolium IMes•HCl était pleinement suffisant pour catalyser l'ouverture et le réarrangement du cyclopropane **3a** dans ces mêmes conditions (Tableau II-13, Entrée 1). Cependant l'on remarque qu'en changeant le carbène, mais avec le même anion chlorure, *Si*tBu•HCl ne conduit à aucune conversion (Tableau II-13, Entrée 2). L'absence de réactivité avec IMes•HBF₄ et IMes•HOTf porte à croire que celle-ci peut-être directement reliée à la déprotonation de l'imidazolium par l'ion chlorure, générant ainsi le NHC *in situ* (Schéma II-24).^[401,402]

Tableau II-13 : Ouverture et réarrangement du cyclopropane **3a** en présence de sels d'imidazoliums



Entrée	Imidazolium	Analyses
1	IMes•HCl	92% Lactone, 6% Sub.
2	SiBu•HCl	Aucune conversion
3	IMes•HBF ₄	Aucune conversion
4	IMes•HOTf	Aucune conversion



Schéma II-24 : Génération *in situ* de NHC par déprotonation par l'ion chlorure

Cette génération *in situ* de NHC semble efficace au vu du réarrangement effectué sur le cyclopropane *tert*butylique **3i** qui permet ainsi d'isoler **4b** avec un rendement de 98%, supplantant le résultat obtenu avec l'usage du triazolium par You (*i.e.* 30%) (Schéma II-25, a). Cependant, l'expansion de cycle des cyclopropanes non fonctionnalisés sur le troisième atome de carbone du cyclopropane (*p. ex.* **3f**) ne semble pas possible avec cette même méthodologie. Dans les conditions décrites et avec B_2pin_2 , que ce soit avec IMes préparé en amont ou généré *in situ*, une très faible conversion en **4c** est observée. On notera d'ailleurs qu'avec le sel d'imidazolium IMes•HCl, aucune conversion n'est obtenue, mais seulement l'épimérisation du substrat (Schéma II-25, b).

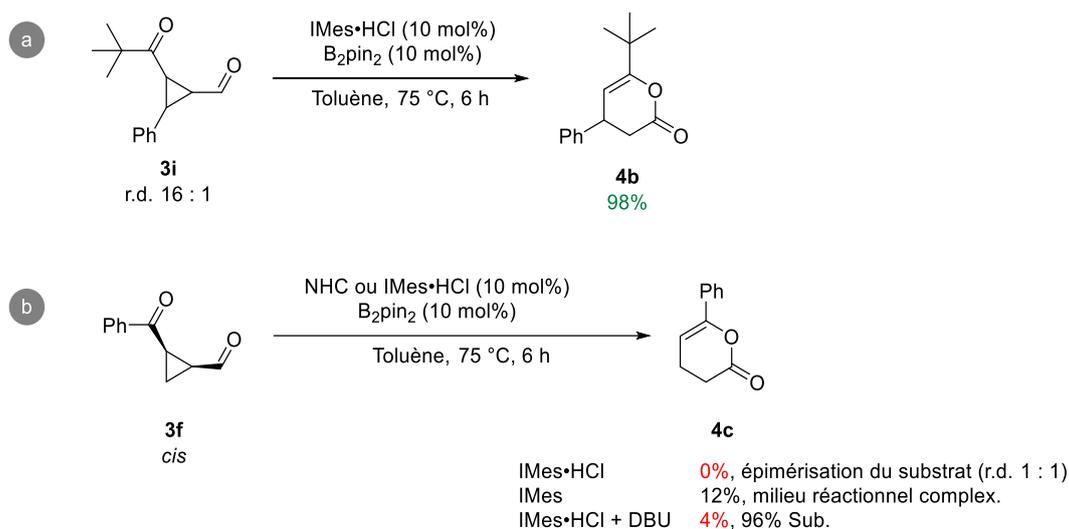


Schéma II-25 : Application du système catalytique composé de B_2pin_2 comme acide de Lewis et d'IMes comme base de Lewis à d'autres cyclopropanes dicarbonylés à des fins d'expansion de cycle

Devant la gamme restreinte de formylcyclopropanes ayant pu être synthétisés pour servir de substrats dans cette réaction d'expansion de cycle, il est hasardeux de tirer des conclusions quant à l'influence de la nature des substituants sur l'efficacité de la réaction.

c. Conclusions et perspectives

L'objectif de cet axe de recherche était de démontrer que les réactions d'ouverture et d'expansion de cycle des cyclopropanes dicarboxylés, préalablement décrites comme nécessitant l'usage d'un carbène N-hétérocyclique comme seul organocatalyseur, pouvaient également être valorisées par une approche de catalyse duale de type acide/base de Lewis.

Ce projet aura été longuement retardé par la difficulté à synthétiser et isoler les cyclopropanes dicarboxylés avec une pureté cohérente avec l'utilisation d'espèces hautement sensibles telles que les NHC ou les acides de Lewis forts. À cette fin, de nombreux tests d'optimisation auront été réalisés, notamment par Benoit Glauser, étudiant de M1. Le nombre d'équivalents de chaque partenaire réactionnel, la température de réaction ou encore le choix du sulfonium, ont été autant de paramètres pertinents. Cependant à ce jour aucune méthode robuste et universelle pour l'accès à ces cyclopropanes n'a pu être mise en place au sein du laboratoire.

Cependant, quelques cyclopropanes dicarboxylés ont pu être préparés et utilisés pour réaliser des essais de réarrangement en s'inspirant des travaux de You.^[372] Ainsi il a été montré que l'utilisation de bis(pinacolato)diborane, associé à IMes, permet une conversion quantitative du cyclopropane en lactone, alors que ce même NHC induisait une très faible conversion et une dégradation quand utilisé comme seul catalyseur dans les résultats de la littérature. Cette méthode se heurte cependant à une différence du champ d'application vis-à-vis de la stratégie développée par You : plus de substrats devraient être testés mais il semble que le cyclopropane doive être fonctionnalisé sur l'atome de carbone C3 du cyclopropane pour éviter l'obtention d'un mélange complexe et assurer de meilleurs rendements.

Ces travaux forment ainsi une preuve de concept quant à l'utilisation d'un acide de Lewis non métallique pour réaliser une activation coopérative de cyclopropanes dicarboxylés. Développer une voie de synthèse robuste pour accéder aux formylcyclopropanes permettrait ainsi d'évaluer le champ d'application de cette stratégie mais également de réaliser une optimisation du choix de l'acide de Lewis et du NHC. L'utilisation de sels d'imidazoliums comme source de NHC en l'absence de base représente une alternative plus pratique à la génération préalable ou *in situ* de NHC.

2. Synthèse d'oxétènes

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec MM. Pierre Hansjacob et Stéphane Golling, doctorants au sein du LIMA, équipe COHA, et leur directeur de thèse, le Dr Morgan Donnard.

Nous avons ensuite diversifié nos recherches concernant les réactions impliquant une activation par un acide de Lewis dont l'action pourrait être modulée par l'action d'une base de Lewis. Parmi celles-ci, une réaction décrite par Mikami *et al.* en 2011 a attiré notre attention. Ils décrivent pour la première fois la synthèse et l'isolement d'oxétènes stabilisés et énantio-enrichis, à partir du trifluoropyruvate d'éthyle et en employant un acide de Lewis chiral.^[403] La coordination bidentate des carbonyles au palladium dicationique formerait ainsi un environnement propice à une induction asymétrique lors de l'addition nucléophile de l'alcyne (Schéma II-26, a). Cette méthode est également applicable à l'introduction de groupements difluorométhyles.^[404] Cette synthèse d'oxétènes stables fluorés, par voie pallado-catalysée, est d'ores et déjà protégée par deux brevets.^[405,406]

Bien que dans les cas décrits, l'activation et l'induction asymétrique ne soient opérées que par la complexation du palladium en qualité d'acide de Lewis, l'application d'une stratégie de double activation par un mécanisme de type FLP ferait sens : l'acide pourrait complexer l'une des fonctions carbonyles ou les deux (en fonction de l'acide employé) ; l'atome de carbone au pied du groupement CF₃, verrait son électropositivité augmenter, ce qui l'activerait vis-à-vis d'une complexation par une base de Lewis ; le déplacement de cette base de Lewis serait enfin réalisé par l'alcyne. La base de Lewis pourrait donc stabiliser le carbénium formel et éventuellement contrôler l'environnement autour du centre stéréogène (Schéma II-26, b). Si cette méthode d'activation se confirmait, une induction asymétrique portée par une base de Lewis chirale serait tout à fait envisageable. Parmi les substrats utilisés avec succès, seule l'utilisation de deux ynamides a été décrite. Or l'équipe dispose d'une expertise sur les ynamides, des réactifs polyvalents souvent impliqués dans des réactions de catalyse par des acides de Lewis. Une brève présentation de la littérature sur les oxétènes et sur les réactions entre des ynamides et les composés carbonylés sous l'action d'un acide de Lewis précéderont l'étude ici menée afin de vérifier l'hypothèse proposée plus haut.

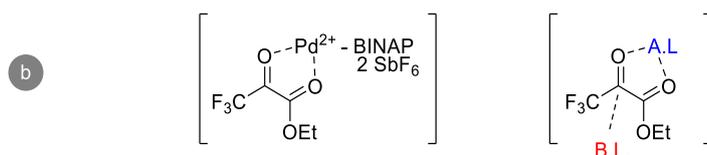
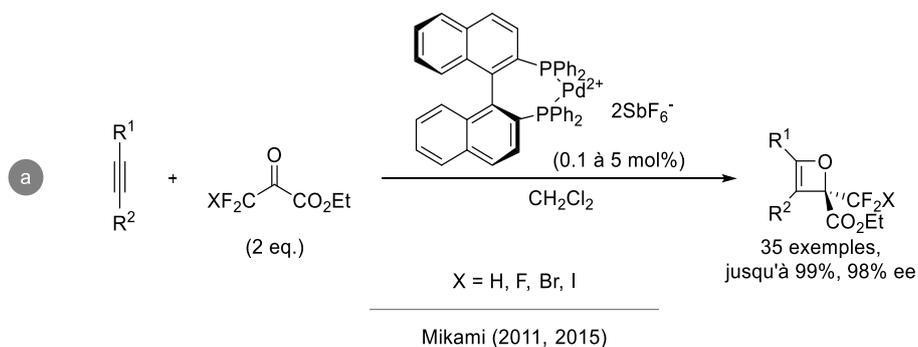


Schéma II-26 : a. Synthèse catalytique d'oxétènes asymétriques, par Mikami *et al.* ; b. activation du trifluoropyruvate d'éthyle par un catalyseur au palladium vs une activation par une FLP

A. Etat de l'art

Les hétérocycles à 4 atomes, tels que les oxétanes ou azétidines, présentent des propriétés biophysiques et chimiques d'intérêt au sein des composés pharmaceutiques. Les oxétanes se retrouvent dans des produits naturels ou synthétiques aux activités biologiques d'intérêt (*p. ex.* le Taxol) mais représentent également des plateformes fortement fonctionnalisables.^[407] Les oxétènes sont quant à eux bien moins stables que leur analogues saturés, notamment sous des conditions thermiques, acides ou électrochimiques.^[408] Bien que d'importants travaux d'analyses spectroscopiques, en masse ou en résonance nucléaire soient menés, la présence du groupement oxétène au sein de composés naturels est régulièrement source de débat tant leur stabilité est sujette à précautions (Schéma II-27).^[409]

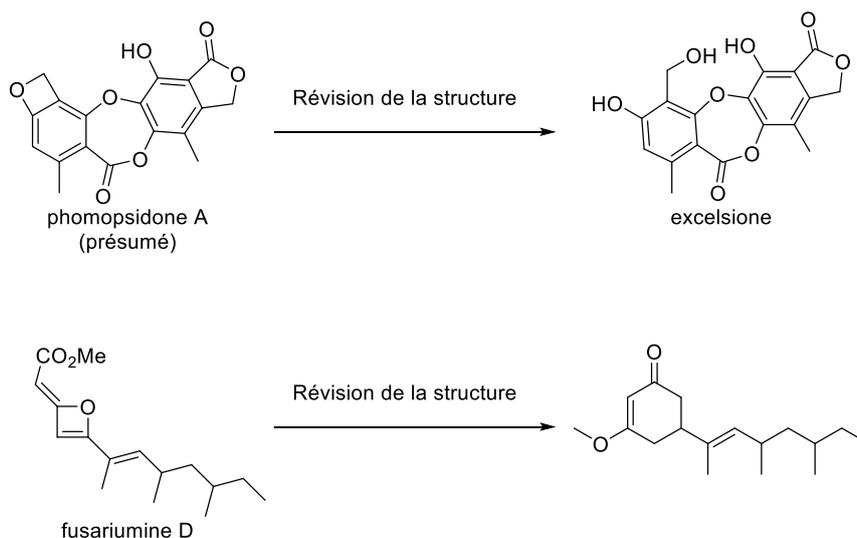


Schéma II-27 : Révision des structures présumées de composés naturels présentant la structure oxétène

Historiquement, l'isolement et la purification de ces derniers n'ont en effet été réalisées que dans une poignée de travaux (Schéma II-28).^[410-417]

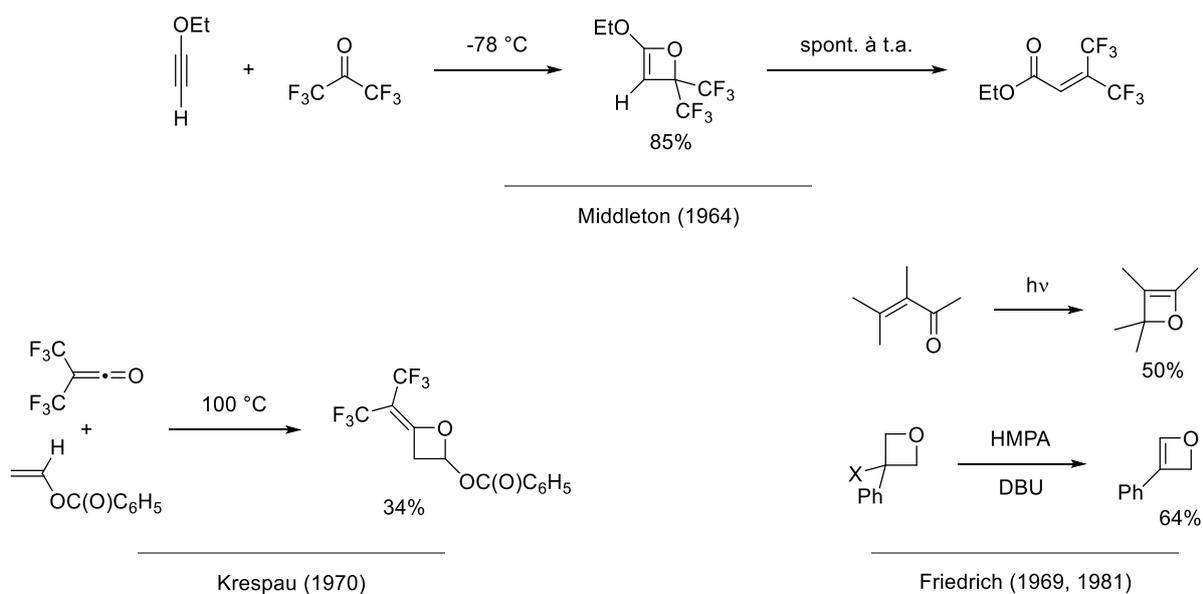


Schéma II-28 : Premiers isollements de dérivés d'oxétènes

Du fait de leur instabilité, les oxétènes ont bien plus souvent été utilisés comme intermédiaires réactionnels, notamment pour la préparation de composés carbonylés α,β -insaturés par cycloaddition [2+2] (Schéma II-29). La métathèse carbonyle-alcyne est l'une de ces approches efficace et directe pour l'obtention d'oxétènes, tout du moins en tant qu'intermédiaires. Les cyclisations métallocatalysées sont pléthores et bien que celles-ci ne permettent pas forcément d'isoler les oxétènes intermédiaires, la démultiplication de ces méthodes a permis de développer des voies d'accès hautement stéréosélectives de synthèse d'oléfines tetrasubstituées.^[408,418-422]

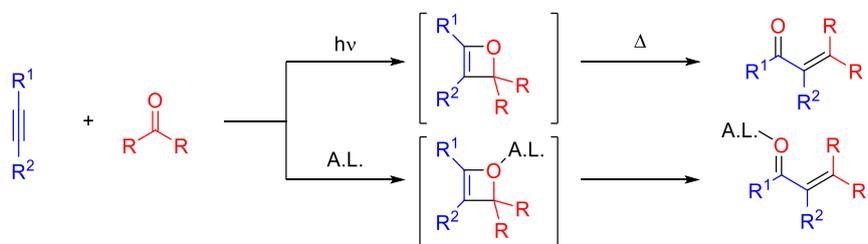
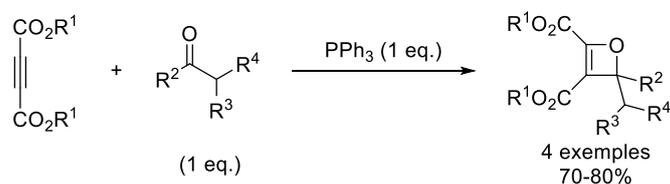
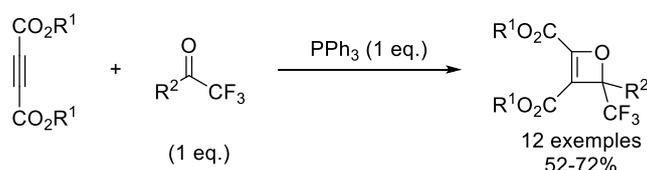


Schéma II-29 : Utilisation d'oxétènes en tant qu'intermédiaires pour des cycloadditions [2+2]

Cependant, depuis les années 2000, un regain d'intérêt pour le développement de réactions de métathèse alcyne-carbonyle à des fins d'isolement des oxétènes est observable. Deux approches se démarquent : une réaction de métathèse entre alcyne et cétone, catalysée par une phosphine, et une métathèse pallado-catalysée. Dans la première méthode, la phosphine dont le rôle présumé est celui d'activer l'alcyne activé par addition nucléophile sur la liaison triple, générerait le phosphonium et le carbanion vinylique susceptible de réagir sur le carbonyle.^[423,424] Cette méthode semble également tolérer les aldéhydes macrocycliques.^[425]



Asghari, Habibi (2004)



Zhu, Gao (2013)

Schéma II-30 : Exemples de métathèses alcyne-carbonyle, catalysées par une phosphine pour l'accès à des oxétènes stables

En observant le champ d'application étudié par Mikami *et al.*, il apparaît que deux ynamides ont été employés comme partenaires de réaction, conduisant soit à un oxétène si le carbonylé employé est un dérivé de fluoropyruvate, soit à un acrylamide si un cétomalonate est utilisé.^[403,404] Il semblerait donc que la présence d'un groupe fluoroalkyle sur l'atome de carbone sp^3 de l'oxétène stabilise la structure et que son absence permet l'ouverture électrocyclique menant à l'acrylamide, selon un processus global de type métathèse alcyne-carbonylé.

Cette observation est cohérente avec les travaux de Hsung^[426] puis de Sun et Zhao^[427], où des acrylamides sont obtenus à partir d'ynamides et d'aldéhydes ou cyanures de benzoyles, en présence de $BF_3 \cdot OEt_2$ ou de triflate de scandium comme acides de Lewis (Schéma II-31 et Schéma II-32). Cependant la nature de l'alcyne est également importante pour l'isolement d'oxétène, même avec un fluoropyruvate : à partir d'un éther d'ynol terminal, Burger *et al.* obtient le produit ouvert (Schéma II-33).^[428]

Dans notre cas, visant *in fine* une application en catalyse énantiosélective par des FLPs, nous avons donc choisi d'étudier la réaction entre le trifluoropyruvate d'éthyle et des ynamides, ces derniers étant bien connus dans l'équipe, afin de préparer des oxétènes chiraux. Cependant, d'autres partenaires que les ynamides, en l'occurrence des allénamides ou des alcynes enrichis en électrons, seront également évalués.

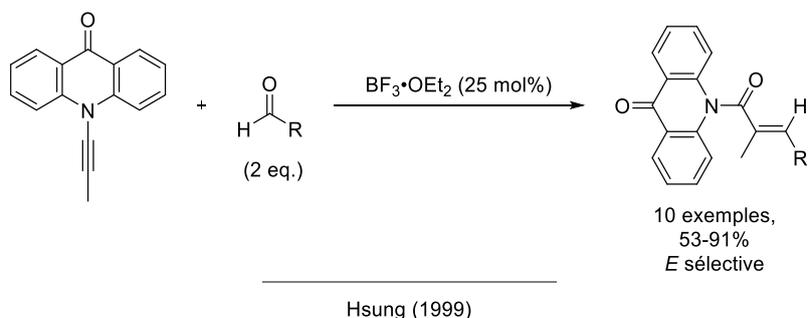


Schéma II-31 : Séquence stéréosélective de cycloaddition [2+2] puis ouverture électrocyclique entre la 10-propynyl-9(10H)-acridone et des aldéhydes, promue par $BF_3 \cdot OEt_2$ acide de Lewis et décrite par Hsung *et al.*^[426]

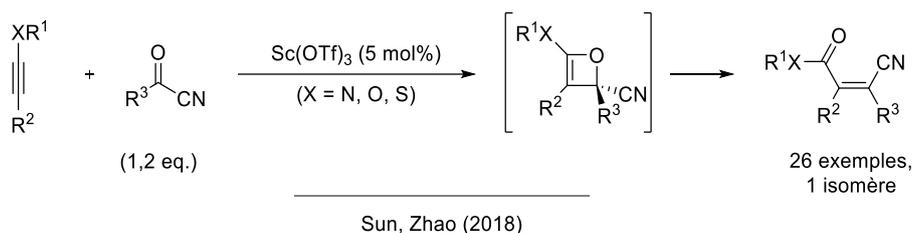


Schéma II-32 : Synthèse d'acrylonitriles tétrasubstitués, à partir d'ynamides et de cyanure de benzoyle, par Sun et Zhao^[427]

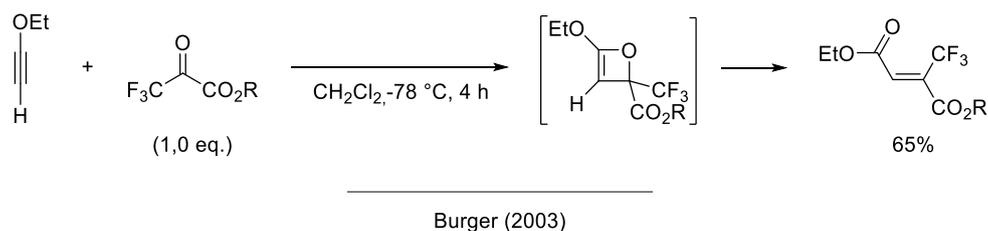


Schéma II-33 : Réaction entre les alcynes terminaux et le trifluorométhylpyruvate de méthyle, par Burger *et al.*^[428]

B. Utilisation d'alcynes activés à des fins de synthèse d'oxétènes

a. Synthèse d'alcynes activés

Concernant l'accès aux ynamides, des remerciements particuliers doivent être adressés à MM. Pierre Hansjacob et Stéphane Golling, doctorants au sein du LIMA, équipe COHA, et leur directeur de thèse, le Dr Morgan Donnard, pour avoir mis à disposition leur temps, compétences et produits afin d'accélérer le développement de cette méthode. La synthèse des ynamides a été effectuée selon trois voies d'accès complémentaires (Schéma II-34).^[429-431]

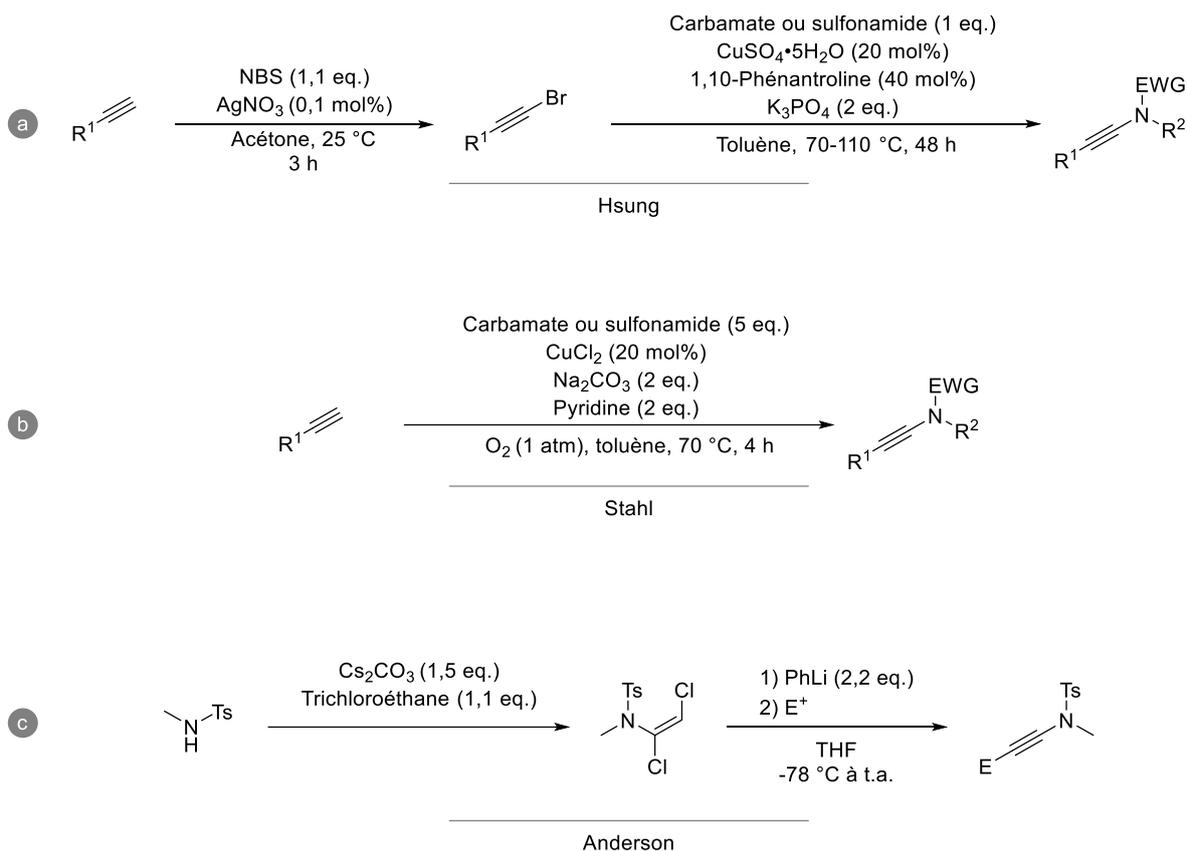


Schéma II-34 : Principales stratégies synthétiques pour l'accès aux ynamides

À titre personnel, seul l'ynamide issu du couplage de Hsung entre le *N*-méthylbenzènesulfonamide et le bromure d'alkyne du (3,5-diméthoxyphényl)acétylène aura été synthétisé (Schéma II-35, **5ac**).

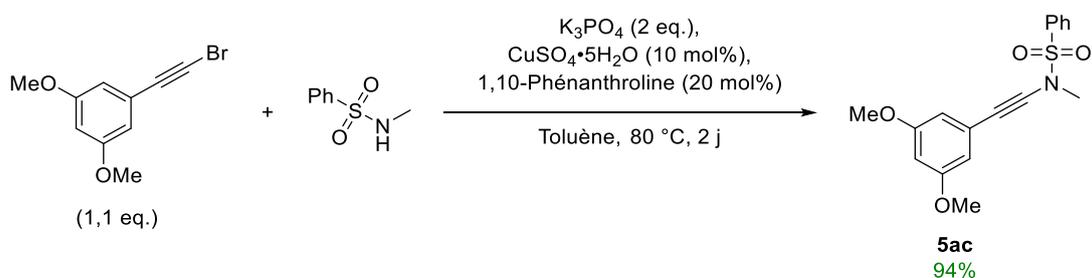


Schéma II-35 : Synthèse de l'ynamide **5ac** par couplage de Hsung

Parallèlement à l'utilisation d'ynamides, des alcynes moins activés ont également été préparés. Ces alcynes plus « classiques » permettraient d'évaluer la fenêtre de réactivité requise pour réaliser la cycloaddition. La synthèse des alcynes activés (hors ynamides) a été réalisée par trois approches complémentaires en fonction des substrats. Les alcynes visés, déjà employés dans les travaux de Mikami, sont les diarylalcynes ou les alcynes présentant au moins un groupement aromatique enrichi en électrons. L'utilisation de conditions typiques de couplage de Sonogashira a permis de préparer le di(4-anisyl)acétylène à partir du 4-iodoanisole et du (4-méthoxyphényl)acétylène (Schéma II-36, **5b**). Cependant l'utilisation d'alcynes terminaux aliphatiques a conduit soit à une très faible conversion, soit à l'obtention de milieux réactionnels complexes (Schéma II-36, **5c** et **5d**). De plus, ces conditions appliquées au 2-bromothiophène et au phénylacétylène afin de préparer le 2-(2-phényléthynyl)thiophène (Schéma II-36, **5e**) n'auront pas permis de former ledit produit. Bien que des précautions concernant le dégazage du milieu réactionnel aient été prises, la formation du produit issu du couplage de Glaser était observable en faible proportion.

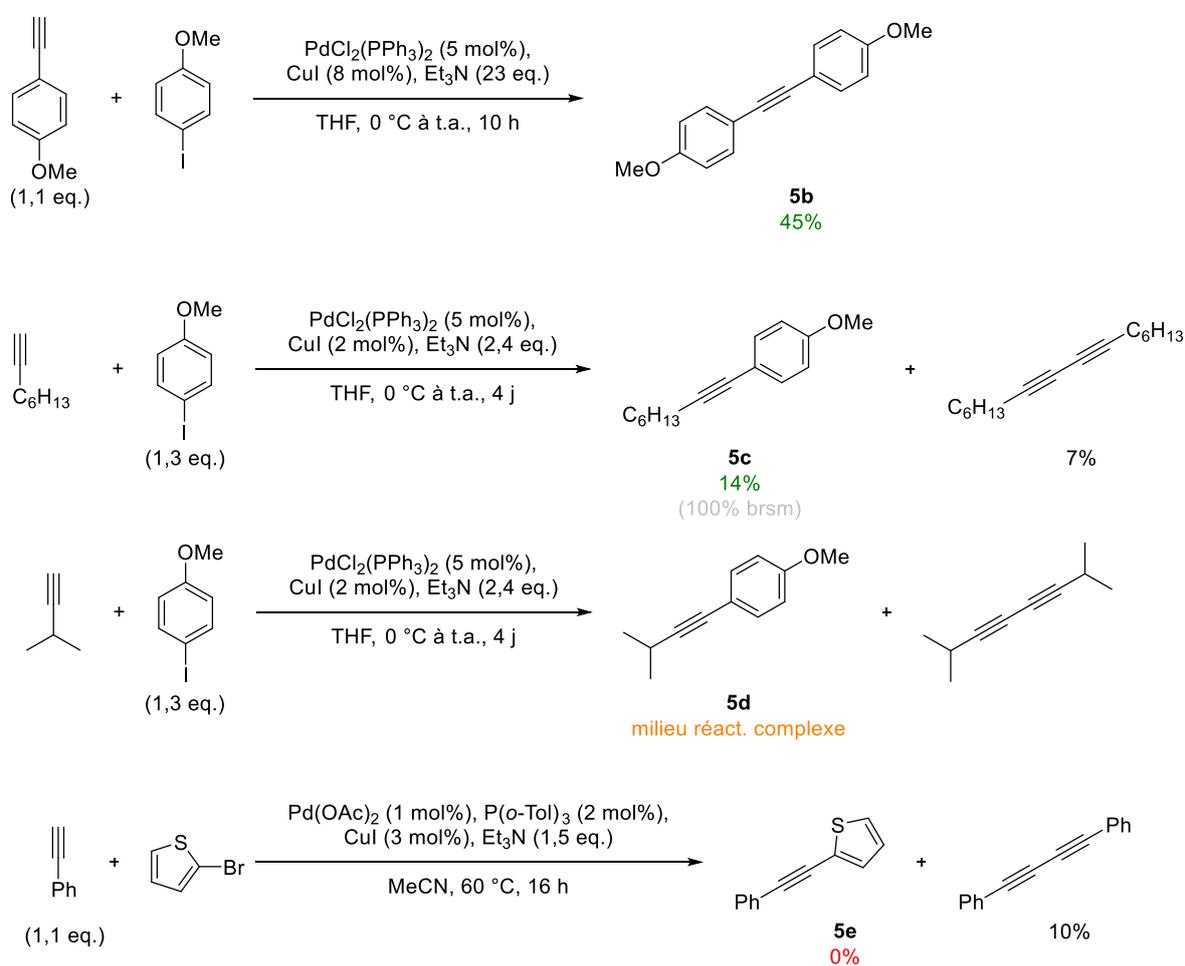


Schéma II-36 : Synthèse d'(hétéro)arylalcynes par couplage de Sonogashira

D'autres alternatives pour l'accès à ces alcynes ont été investiguées. La préparation d'alcynes substitués par un groupement aliphatique et par un groupement anisyle a été rendu possible suite à la substitution nucléophile d'un alcyne de lithium sur le 1-iodopropane (Schéma II-37, **5f**). Bien que la concentration en *n*-BuLi ait été titrée, l'utilisation d'un équivalent de base lithiée ne suffit pas à déprotoner quantitativement l'alcyne terminal. En revanche, ajouter deux équivalents de *n*-BuLi génère un mélange entre le produit souhaité (**5f**) et le produit de double alkylation (en position terminale de l'alcyne et en *ortho* du groupement méthoxy). Ces conditions n'ont pas été optimisées.

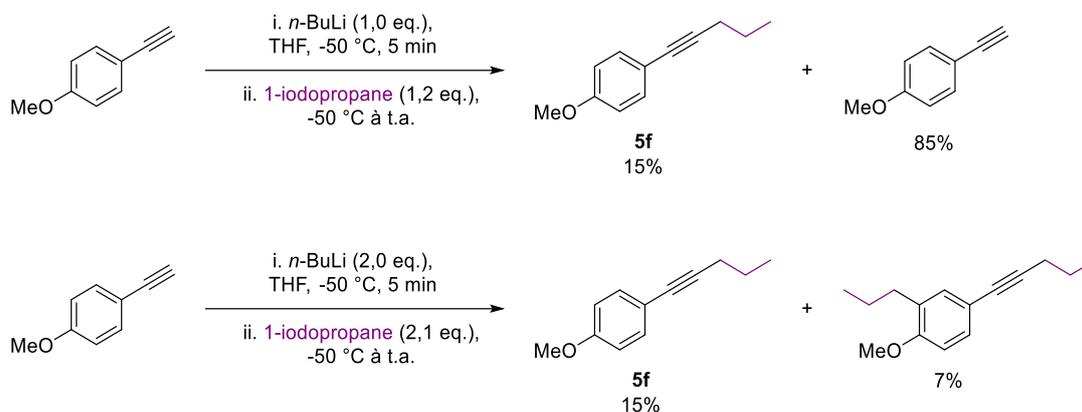


Schéma II-37 : Formation d'alcynes internes par alkylation d'alcynures de lithium.

À la recherche d'une alternative moins coûteuse que le palladium, les travaux de Lee sur le couplage au cuivre entre les iodures d'aryles et aryl- ou alkylacétylènes ont attiré notre attention et nous ont permis d'obtenir le 1-(4-anisyl)-2-phénylacétylène (Schéma II-38, **5g**).

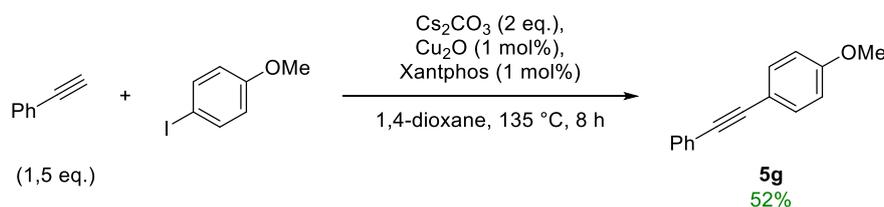


Schéma II-38 : Couplage entre un alcyne et un iodoarène catalysé au cuivre

Finalement, les alcynes dérivés du thiophène et du *N*-méthylindole (Schéma II-39, **5e** et **5j**) ont pu être préparés par substitution nucléophile des hétérocycles lithiés en position 2 sur l'alcyne sulfoné **5i**.

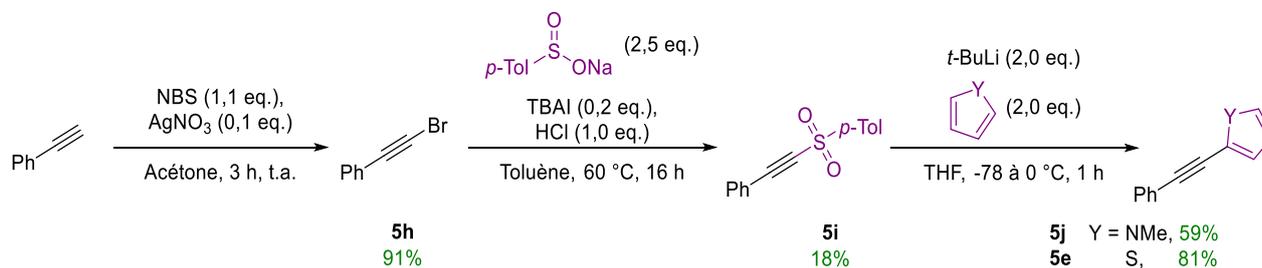
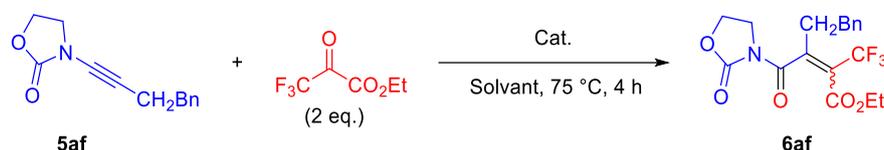


Schéma II-39 : Synthèse d'alcynes dérivés d'hétérocycles

b. Annélations (2+2) avec le trifluoropyruvate d'éthyle

Une fois les partenaires alcyne en main, les premiers tests de cycloaddition ont été réalisés avec 1 équivalent d'ynamide, 1,2 équivalents de trifluoropyruvate d'éthyle et une quantité catalytique de $B(C_6F_5)_3$ ainsi que de *tert*- Bu_3P , le tout dans le C_6D_6 . À température ambiante, aucune conversion ni complexation n'est observable (Tableau II-14, Entrée 1). En augmentant la température à 75 °C, une conversion quantitative de l'ynamide **5af** en l'alcène **6af** est observée, formant le dérivé acyclique et non l'oxétène. Cependant il s'est avéré qu'en absence de catalyseurs et dans le toluène, le résultat obtenu était identique (Tableau II-14, Entrée 3). Bien que la formation d'acrylamides tétrasubstitués par réaction entre les ynamides ou plus généralement les alcynamides soit connue, à notre connaissance la formation sans catalyse métallique des alcènes tétrasubstitués mono-trifluorométhylés en β de l'amide n'a jamais été rapportée.^[427,432-439] Bien que les perspectives pour des applications en catalyse asymétrique soient hors de propos au vu de l'obtention de l'amide acyclique, nous avons considéré que l'obtention de ces alcènes polysubstitués dans des conditions aussi douces méritait de plus amples investigations.

Tableau II-14 : Rapide optimisation des conditions réactionnelles pour la cycloaddition (2+2) entre le trifluoropyruvate d'éthyle et **5af**



Entrée	B.L.	A.L.	Solvant	Temp. (°C)	Rdt (isolé)	Remarques
1	<i>t</i> Bu ₃ P (10 mol%)	$B(C_6F_5)_3$ (10 mol%)	C_6D_6	25	-	Aucune conversion ni complexation
2	<i>t</i> Bu ₃ P (40 mol%)	$B(C_6F_5)_3$ (40 mol%)	C_6D_6	75	66%	Conversion totale
3	-	-	Toluène	75	-	78% conversion

Force est de constater que l'utilisation d'ynamides dérivés de *N*-alkyl- ou *N*-arylsulfonates permet une conversion quasi quantitative en faveur de l'acrylamide acyclique, que l'ynamide soit fonctionnalisé en β par un groupement aliphatique ou aromatique (Schéma II-40, **6aa**, **6ab** et **6ac**). Les ynamides dérivés de carbamates de type *N*-Moc et *N*-Boc, tous deux fonctionnalisés en β par un groupement aliphatique, conduisent également à l'obtention des acrylamides β -trifluorométhylés avec une haute diastéréosélectivité (Schéma II-40, **6ad** et **6ae**). Concernant les ynamides dérivés de la 1,3-oxazolidin-2-one, les résultats sont moins probants : une plus faible cinétique de réaction est observée pour les dérivés β -aliphatiques (Schéma II-40, **6af** et **6ag**), tandis que l'ynamide β -phénylé conduit à une très faible conversion (Schéma II-40, **6ah**). En revanche, l'enrichissement électronique du noyau aromatique par deux groupements méthoxy permet une conversion totale en 16 h ; cependant l'acrylamide **6ai** correspondant se dégrade totalement lors de la purification.

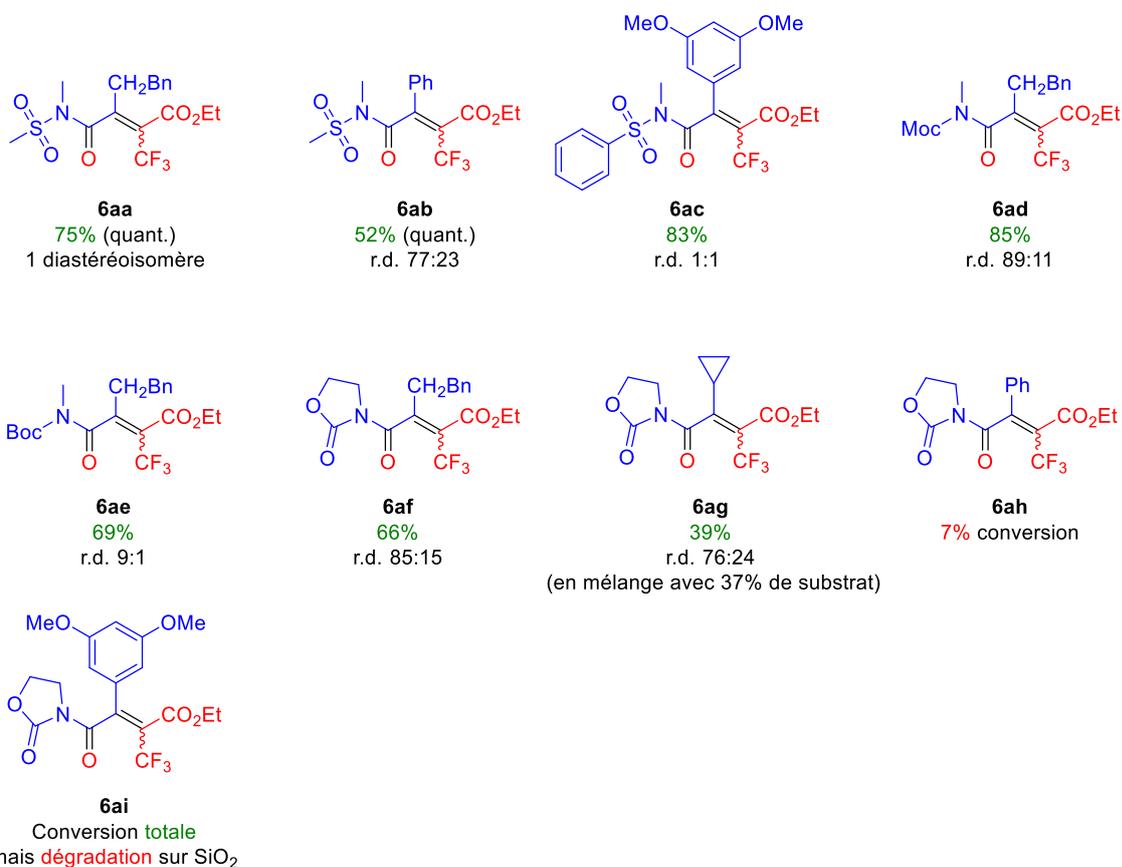
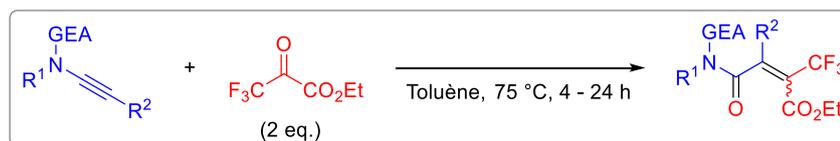


Schéma II-40 : Cycloaddition (2+2) entre les ynamides et le trifluoropyruvate d'éthyle menant aux acrylamides acycliques

Les allénamides présentent généralement une réactivité similaire aux ynamides. Nous étions alors curieux de voir si la 3-(propa-1,2-dièn-1-yl)-1,3-oxazolidin-2-one **5aj** pouvait être considérée comme un substrat de choix pour réaliser des cycloadditions (2+2) avec un dérivé de pyruvate. Le cas échéant, la cycloaddition formerait un oxétane présentant un méthylène exocyclique. La formation de cet oxétane et son éventuelle isomérisation en oxétène sont deux points d'intérêt. Dans les conditions standards employées jusqu'ici, la réaction ne conduit pas à l'oxétane attendu mais au dérivé bicyclique **6aj** (mélange des deux énantiomères) (Schéma II-41, a). Sa formation peut être rationalisée de la manière suivante : premièrement la position β de l'allénamide réalise une addition nucléophile sur l'atome de carbone de la cétone du pyruvate. L'alcoolate alors formé ne cyclise pas en α de l'allénamide et ne forme pas l'oxétane. Au contraire l'alcoolate va réaliser une addition nucléophile sur un second équivalent de trifluoropyruvate, générant un nouvel alcoolate qui quant à lui va s'ajouter sur le carbonyle de l'ester du premier équivalent de pyruvate, formant un premier cycle. Le nucléophile alors formé s'ajoute sur le céténimium, réalisant la seconde cyclisation (Schéma II-41, b). La formation de ce produit à partir de l'allénamide soulève de nombreuses interrogations : suite à l'addition du carbone en β de l'allénamide, le carbocation sp^2 généré au pied de l'azote serait stabilisé par deux effets conjoints (*i.e.* le doublet non-liant de l'atome d'azote et l'alcène en position allylique) ce qui devrait favoriser sa probabilité de formation. Or aucune formation de l'oxétane n'est observée. Bien que la formation du carbocation semble favorisée pour l'allénamide, sa délocalisation sur plusieurs centres peut expliquer sa plus faible réactivité.

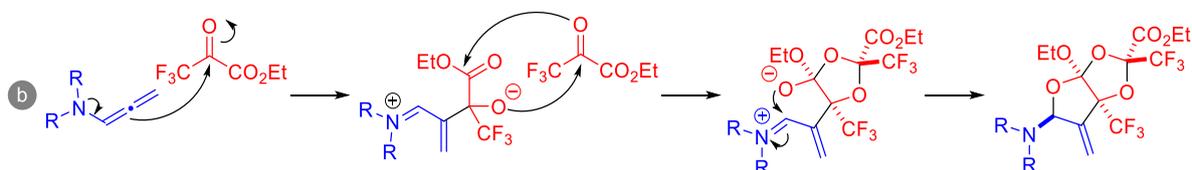
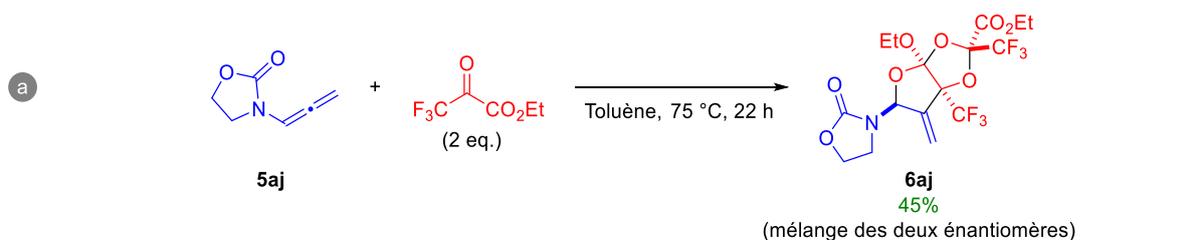


Schéma II-41 : a) Utilisation d'allène pour la formation d'oxétène stable à partir de trifluorométhylpyruvate d'éthyle ; b) Mécanisme avancé pour la formation du produit de dicyclisation.

Souhaitant évaluer la diversité du second partenaire de réaction, le cétomalonate de diéthyle a été choisi pour remplacer son analogue trifluorométhylé. Cette variation a permis également d'isoler l'acrylamide **6ak** avec un rendement de 58% (Schéma II-42).

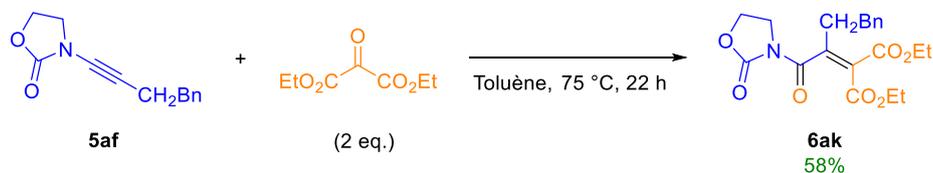


Schéma II-42 : Utilisation du kétomalonate de diéthyle pour les cycloadditions (2+2) avec les ynamides

Afin d'étendre la gamme, d'autres alcynes plus ou moins riches en électrons et plus ou moins polarisés ont été évalués afin de comparer leurs réactivités (Schéma II-43). Les alcynes internes doublement arylés ou mixtes de type 2-thiényle/aryl se sont avérés inertes dans les conditions réactionnelles (Schéma II-43, **5g**, **5b** et **5e**). Soucieux que l'encombrement stérique ne prohibe toute réactivité, les dérivés portant d'une part un groupe *p*-anisyle et d'autre part une chaîne linéaire propyle (**5f**) ou phényle et méthyle (**5l**) ont été utilisés mais aucune conversion des substrats n'a pu être observée. Quant au 3-phénylpropiolate d'éthyle, électroniquement appauvri (Schéma II-43, **5k**, il n'a lui non plus permis d'observer une quelconque réactivité. En revanche, l'alcyne dérivé du *N*-méthylpyrrole **5j** a bien été sujet à une réaction ; cependant, celle-ci n'est pas l'annélation attendue : la position 5 du pyrrole réalise une addition nucléophile sur le trifluorométhylpyruvate d'éthyle menant au pyrrole 2,5-disubstitué **6j**.

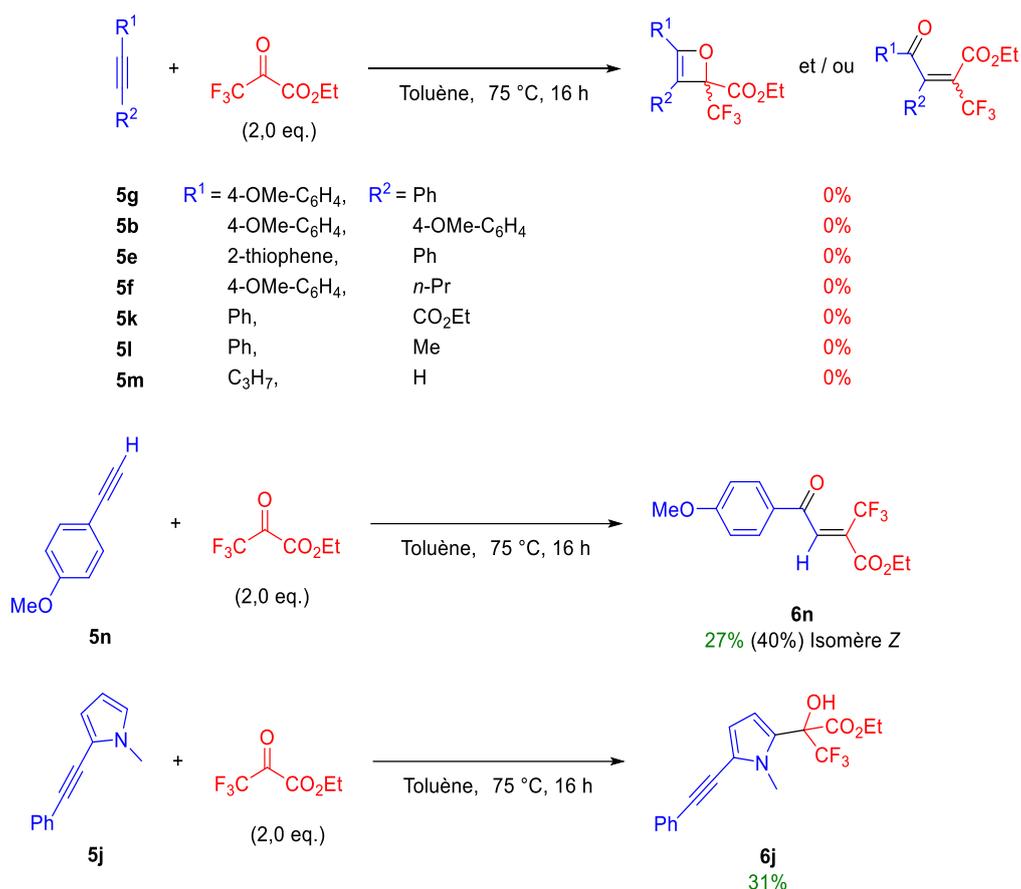


Schéma II-43 : Tentatives de cycloadditions (2+2) entre des alcynes (hétéro)aromatiques et le trifluoropyruvate diéthyle

(x%) : rendement RMN, obtenu par sonde au CH₂Br₂.

Toujours dans cette optique de comparaison de la réactivité entre les alcynes, deux alcynes terminaux ont été testés. La cétone α,β -insaturée de configuration *Z* **6n**, issue de l'utilisation du (4-méthoxyphényl)acétylène (**5n**), a pu être isolée avec un rendement de 27%. L'utilisation d'un alcyne terminal aliphatique n'a pas permis d'observer de réactivité (Schéma II-43, **5m**).

c. Conclusions et perspectives

Bien que l'objectif initial de cet axe ait été d'utiliser des FLP afin de développer une synthèse stéréosélective d'oxétène dont l'étape stéréodéterminante reposerait sur la base de Lewis, la préparation, sans catalyseur et dans des conditions douces, d'acrylamides mono-trifluorométhylés en position β à partir d'ynamides a cependant pu être valorisée. L'utilisation d'alcynes riches en électrons diaromatiques ou monoaromatiques n'aura pas permis d'obtenir les oxétènes attendus, ni les énonés correspondantes résultant de l'ouverture de cycle de ces derniers.



Schéma II-44 : Résumé des résultats obtenus dans une séquence cycloaddition-ouverture de cycle entre des ynamides et le trifluorométhylpyruvate d'éthyle

Parallèlement à l'utilisation d'une plus grande gamme d'ynamides, ce projet trouve une nouvelle ambition dans les réactions de post-fonctionnalisation possibles sur ces acrylamides tétrasubstitués. De nombreuses fonctionnalisations sont en effet imaginables, mais la plus immédiate et pertinente à nos yeux est la formation d'indénones trifluorométhylées par acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire (Schéma II-45). Les indénones, ainsi que les indanones, sont des motifs répandus dans les composés naturels dont les propriétés biologiques et pharmaceutiques sont intimement liées à leur structure.^[440-442] Parmi les acrylamides préparés, les isomères *Z* possédant un groupement aromatique électroenrichi en position vinylique pourraient conduire à l'acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire menant à la formation de l'indénone. Bien que cette stratégie de cyclisation n'ait jamais été décrite sur des acrylamides tri- ou tétrasubstitués, l'acylation de Friedel-Crafts intramoléculaire est l'une des voies d'accès de choix aux 1-indénones. De plus, à notre connaissance, seule une voie de préparation d'indénones 2-trifluorométhylées a été décrite.^[443] Un seul test préliminaire a été effectué avec l'acrylamide **6ab** cependant le groupement phényle nu ne semble pas suffisamment activé, car seul le substrat est récupéré. L'introduction de groupements activant la position *ortho* du phényle, tel que sur le composé **6ac**, permettrait d'obtenir un substrat plus favorable à ladite réaction.

Formation d'indénones

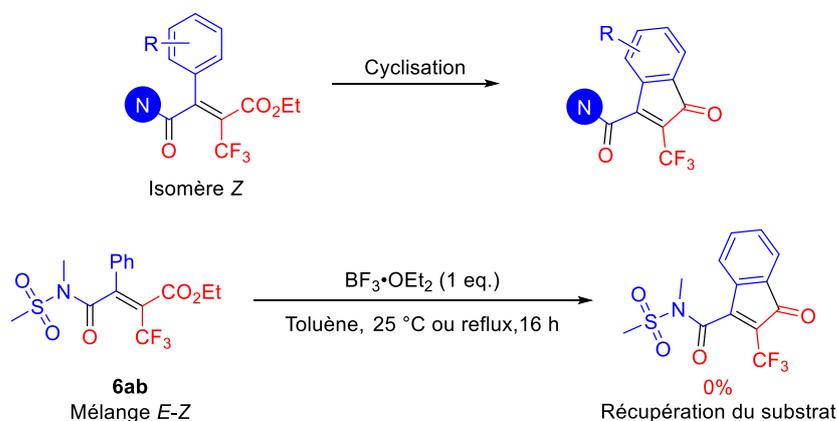


Schéma II-45 : Formation d'indénone comme post-fonctionnalisation potentielle des acrylamides et énonés obtenus et premiers essais avec les acrylamides trifluorométhylés

3. Utilisation conjointe d'un acide et d'une base de Lewis pour les réactions d'annélation de Lu sur les allénylphosphonates d'alkyle

A. Rappel bibliographique sur les annélations (3+2) de Lu, catalysées par des phosphines

En vue d'une nouvelle approche pour le développement de réactions énantiosélectives catalysées par une FLP chirale dont la chiralité serait portée par la base de Lewis, nous nous sommes penchés sur les réactions catalysées par les phosphines, en espérant en identifier une pour laquelle l'adjonction d'un acide de Lewis serait bénéfique. Parmi celles existantes, les cycloadditions catalysées par les phosphines, premièrement décrites par Lu *et al.* (1995), pourraient constituer une cible pertinente pour une applicabilité en catalyse de type FLP. Dans ses premiers travaux, Lu décrit les cycloadditions (3+2) entre le buta-2,3-diénoate d'éthyle **7**, i.e. un allène activé, et un alcène pauvre en électrons, catalysées par la triphényl- ou la tri(*n*-butyl)phosphine, conduisant à la formation de deux cyclopentènes régioisomères.^[444] Lu montre que ces cyclopentènes peuvent également être obtenus avec le couple but-2-ynoate d'éthyle **8** / tri(*n*-butyl)phosphine. Cependant, cet isomère de l'allène **7** ne subit aucune transformation en présence de PPh₃. La nucléophilie de la tri(*n*-butyl)phosphine est au cœur de cette réactivité.

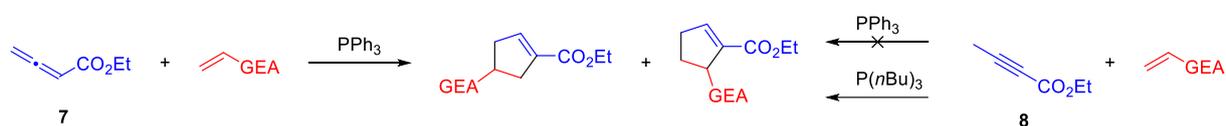


Schéma II-46: Premier exemple de cycloaddition (3+2), catalysée par une phosphine, par Lu *et al.*

Deux mécanismes similaires sont proposés par Lu afin de rationaliser la réactivité de l'allène et de l'alcyne correspondant.

Dans le cas de l'allène, la phosphine s'additionne sur le carbone central de ce dernier, formant ainsi une espèce zwitterionique comprenant les motifs phosphonium et carbanion, dont plusieurs formes mésomères peuvent coexister. Le carbanion peut en effet être représenté dans deux positions, en *alpha* ou en *gamma* de l'ester. La fonction ester et le caractère allylique du carbanion sont deux facteurs stabilisants de ce dernier. L'addition de ce carbanion sur l'oléfine appauvrie faisant office de partenaire de réaction peut alors s'effectuer *via* le carbone en *alpha* ou *gamma* de la fonction ester, puis une fermeture de cycle suivie d'une isomérisation permet de libérer la phosphine catalytique (Schéma II-47).

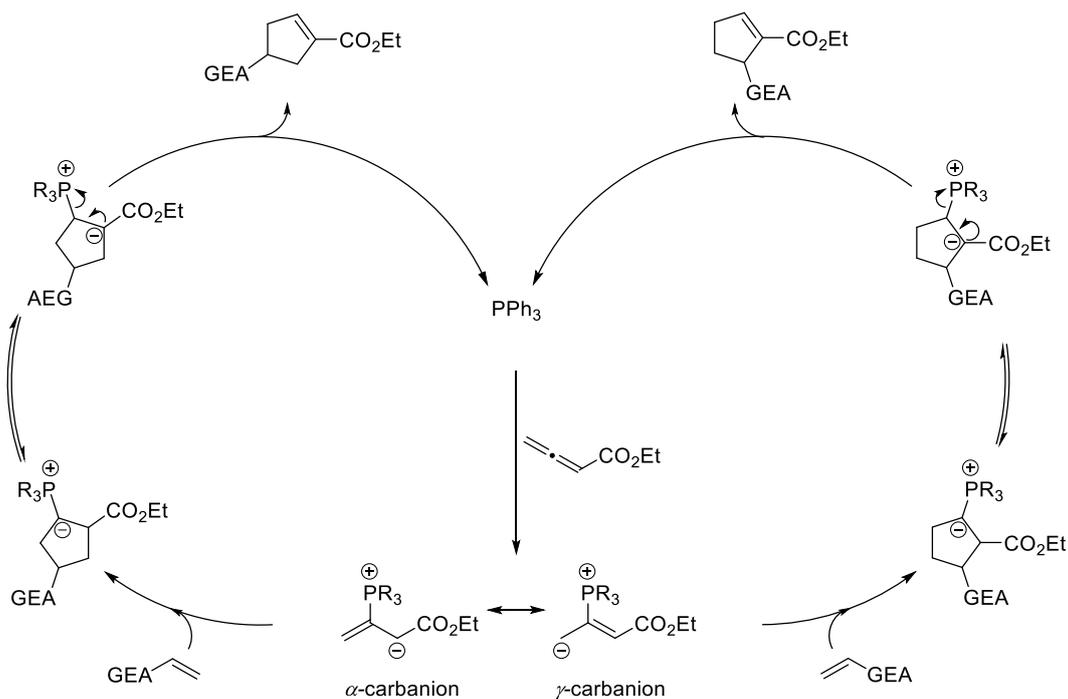


Schéma II-47: Mécanisme proposé par Lu et al. pour la cycloaddition (3+2), catalysée par une phosphine, entre un allène et un alcène

Dans le cas des alcynes, l'addition de la phosphine en *beta* de l'ester induit la formation d'un carbanion vinylique. Une prototropie génère alors le carbanion allylique, commun au mécanisme partant d'allènes, et représentable sous ses formes α et γ (Schéma II-48).

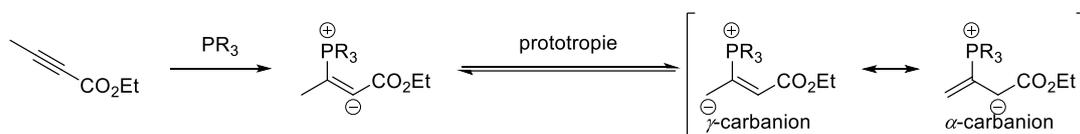


Schéma II-48 : Activation d'un alcyne par une phosphine, formation des espèces zwitterioniques, par Lu et al.

D'ailleurs, l'isomérisation de l'alcynoate en allénoate est également constatée. Dans une étude combinant travail expérimental et calculs théoriques, Yu *et al.* ont étudié le lien mécanistique entre ces deux espèces qui aboutissent conjointement au même intermédiaire après addition de la phosphine, et ont souligné l'effet prépondérant des traces d'eau dans le milieu réactionnel, nécessaires au processus de déplacement [1,3] de proton à la fois pour l'isomérisation de l'alcynoate (Schéma II-49) mais également pour la réaction d'annélation.^[445,446]

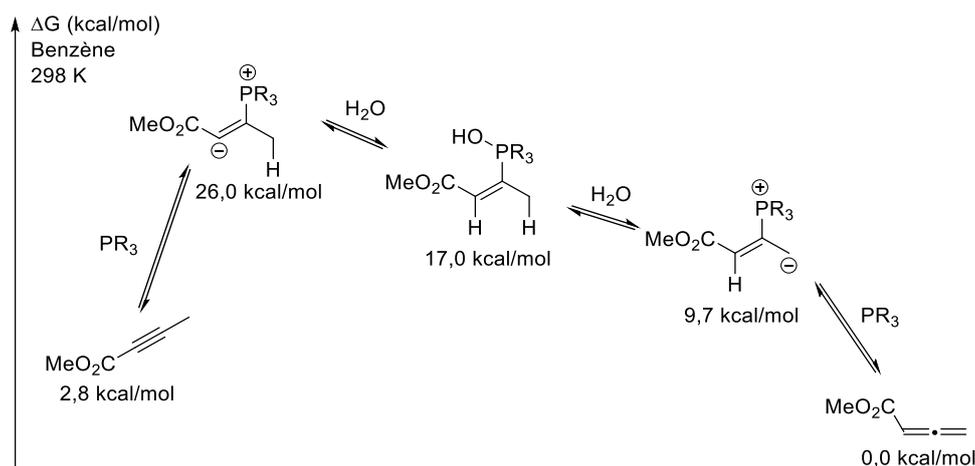


Schéma II-49 : Energie de surface simulée par DFT rationalisant la formation du même intermédiaire réactionnel après addition de la phosphine sur l'alcynoate d'alkyle ou l'allénoate d'alkyle, par Yu et al.^[446]

De nombreux changements ont été investigués : variation du dipôle 1,3 (substituants, allènes vs alcynes, GEA), variation du dipolarophile, variation du catalyseur (même si les catalyseurs utilisés pour les réactions d'annélation (3+2) sont généralement des dérivés phosphorés), utilisation de phosphines chirales.^[447-451]

Parmi ces modifications et en proportion, le choix de dipôles-1,3 (allènes, alcynes) utilisables est relativement pauvre. Ces derniers sont presque toujours dérivés d'une fonction carbonylée. Le groupe de Marinetti *et al.*, capitalisant sur le pouvoir électro-attracteur de la fonction phosphonyle, également considérée comme un bioisostère des fonctions esters et acides carboxyliques en chimie médicinale^[452,453], a développé les annélations racémiques et énantiosélectives (3+2) et (4+2) sur les allénylphosphonates d'alkyle (Schéma II-50).^[454] Ces travaux appuient l'idée que le groupement phosphonyle, de par son caractère électro-attracteur, est une alternative prometteuse aux allènes et alcynes carbonylés. Le cas des allénylphosphonates d'alkyles se démarque d'autant plus que la réaction demande en effet plus d'énergie pour être réalisée (chauffage) et l'isomérisation de l'allène en alcyne devient un facteur limitant puisque les alcynylphosphonates d'alkyles sont inertes vis-à-vis des phosphines (Schéma II-51). Ces deux caractéristiques paraissent être de bons arguments pour évaluer l'ajout d'un acide de Lewis comme second composant du système catalytique, afin d'améliorer la cinétique de la réaction d'annélation, mais aussi éventuellement d'activer l'alcyne jusqu'ici inerte.

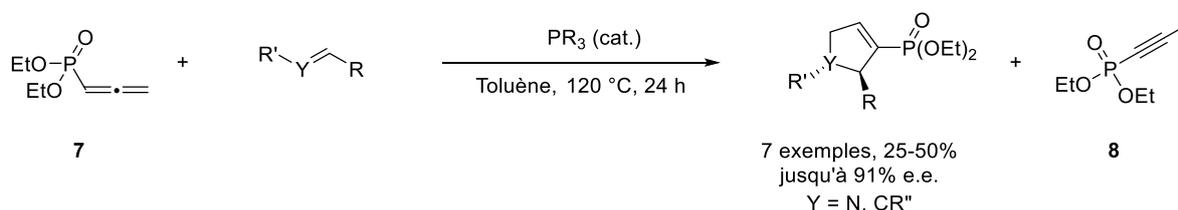


Schéma II-50 : Annélation asymétrique (3+2) de l'allénylphosphonate 7 avec des alcènes pauvres ou des imines, catalysée par une phosphine, par Marinetti

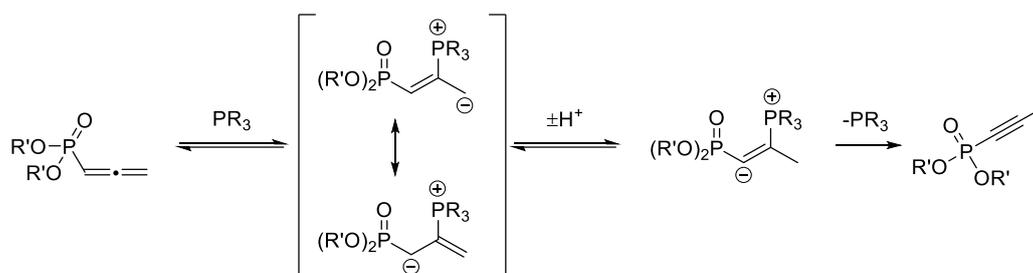
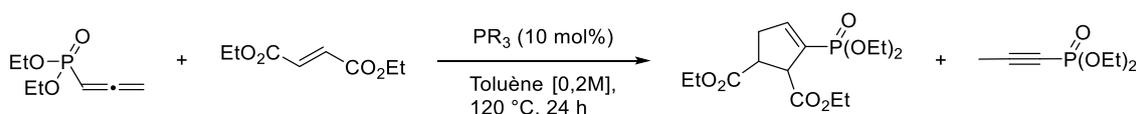


Schéma II-51 : Hypothèse mécanistique autour de l'isomérisation des allénylphosphonates en alcynylphosphonates, en présence de phosphine et de trace d'H₂O

Les conditions expérimentales, et notamment le choix de la phosphine, influent particulièrement sur la formation de ce sous-produit. Le contrôle de la génération de ce dernier, non réactif, est un enjeu de taille : l'isomérisation, fortement dépendante des conditions expérimentales et notamment du choix de la phosphine, est en compétition avec la réaction d'annélation et limite ainsi sa fenêtre d'optimisation. De plus il est bon de garder à l'esprit que mettre en présence des alcènes activés (*p. ex.* les énones) et des phosphines riches en électrons mais stériquement peu encombrées peut également conduire à la réaction de Rauhut–Currier, considérée comme une alternative vinylogue à la réaction de Morita-Baylis-Hillman^[455]. Cette réaction, qui serait un processus parasite pour la cycloaddition (3+2), semble cependant limitée en présence de phosphine encombrée, ce qui est compatible avec la volonté d'utiliser des FLP.

Dans les travaux de thèse du Dr Armen Panossian, sous la direction du Dr Angela Marinetti, l'optimisation du choix de la phosphine s'était montrée cruciale : à des structures similaires, l'*i*-Bu₃P et la *n*-Bu₃P ont cependant des richesses électroniques différentes (respectivement pKa *i*-Bu₃P_(MeNO₂) = 7,97 contre pKa *n*-Bu₃P_(MeNO₂) = 8,43).^[454,456,457] Or l'on observe que pour *n*-Bu₃P, la phosphine la plus riche induit une génération de l'alcynylphosphonate dans une plus grande proportion qu'avec l'*i*-Bu₃P. Cette tendance peut être expliquée par la formation d'un zwitterion plus riche en électron et donc plus réactif, notamment vis-à-vis des réactions de protonations qui mèneraient ainsi plus facilement à la formation de l'alcynylphosphonate (Tableau II-15).

Tableau II-15 : Impact du choix de la phosphine sur le ratio cyclopentène /alcynylphosphonate pour la réaction d'annélation avec le fumarate de diéthyle, par Marinetti et al.^[454]



Entrée	Base de Lewis	Cyclopentène/Alcyne
1	PPh ₃	0:100
2	Me ₂ PPh	31:69
3	<i>n</i> -Bu ₃ P	58:42
4	<i>i</i> -Bu ₃ P	85:15

Réaliser une échelle de réactivité entre les phosphines pourrait permettre d'orienter le choix idéal de la base de Lewis. À défaut d'avoir accès à une échelle de nucléophilie des phosphines, une première réflexion peut être réalisée en considérant leurs acidités de Brønsted. Si le pK_a des phosphines est considéré comme un référentiel, les pK_a de la tri-*iso*-butylphosphine (pK_a *i*-Bu₃P_(MeNO₂) = 7,97) ou encore de la triphénylphosphine (pK_a Ph₃P_(MeNO₂) = 2,73) peuvent servir de premières références, car ce sont deux phosphines tout à fait adaptées à l'activation des allénylphosphonates. La tri-*tert*-butylphosphine, possédant la plus grande basicité de Brønsted (pK_a *t*-Bu₃P_(MeNO₂) = 11,4) devrait présenter la réactivité nécessaire pour activer le système, ne serait-ce que pour former l'isomère. La gêne stérique des groupements *tert*-butyles reste cependant à considérer. Afin d'estimer grossièrement la richesse électronique des phosphines considérées, nous avons conduit une brève étude par spectroscopie RMN du ³¹P. Les déplacements chimiques en RMN ³¹P ne semblent cependant pas être des indicateurs de réactivité (nucléophilie ou basicité de Brønsted) adéquats, car ils ne semblent pas corrélés avec les valeurs de pK_a.

Tableau II-16 : Valeurs de pK_a^[457] et de déplacement chimique en RMN du ³¹P pour un panel de phosphines étudiées.

Phosphine	pK _a (MeNO ₂)	δ (ppm) RMN ³¹ P
<i>t</i> -Bu ₃ P	11,4	+63,35 ^{CDCl₃}
<i>i</i> -Bu ₃ P	7,97	-45,3 ^B
<i>n</i> -Bu ₃ P	8,43	-32,5 ^B
Ph ₃ P	2,73	-6 ^{CDCl₃}
<i>t</i> -BuPCy ₂	-	+26,97 ^{C₆D₆}
PCy ₃	9,7	9,86 ^{C₆D₆}

^X : analyse spectroscopique réalisée dans le solvant X ; ^B : valeur obtenue dans l'almanach Bruker (1991)

Parallèlement à la génération de l'alcynylphosphonate comme produit parasite, une autre limitation de la réaction vient du fait que de nombreux dérivés carbonylés α,β-insaturés, considérés comme classiques pour les annélations avec les allénoates d'alkyle, ont été rapportés comme inertes face aux allénylphosphonates, au profit de l'isomérisation du substrat (Tableau II-17).

Tableau II-17 : Exemples d'alcènes activés inertes dans les conditions d'annélations (3+2) avec les allénylphosphonates, par Marinetti et al.^[454]

Entrée	Alcène	Cyclopentène	Cyclopentène/AYP1	Rdt en cyclopentène
1			78:22	34%
2			0:100	0%
3			0:100	0%
4			0:100	0%

C'est dans ce contexte que se place notre étude consistant à compléter le système catalytique de la réaction d'annélation (3+2) de Lu par l'adjonction d'un acide de Lewis. D'une part, nous souhaitons activer l'isomère inerte (l'alcynylphosphonate d'alkyle) ou minimiser sa formation, à partir de l'allénylphosphonate correspondant, au profit des produits d'annélation. En effet, l'acide de Lewis pourrait se coordonner au groupe oxo de la fonction phosphonyle, activant alors cinétiquement l'alcyne vis-à-vis de l'addition de la base de Lewis ; de plus, l'anion vinylique ainsi obtenu serait plus stable, et pourrait subir en plus grande proportion une prototropie conduisant à l'anion allylique correspondant et/ou l'annélation avec le dipolarophile (Schéma II-52). D'autre part, partant de l'allène comme de l'alcyne, nous souhaitons faciliter la formation du cyclopentène désiré pour ainsi étendre le domaine d'application de cette réaction. En effet, le rôle de l'acide de Lewis pourrait également être d'activer le dipolarophile, i.e. l'alcène électro-appauvri, par coordination au groupe attracteur d'électrons ; or, d'après l'étude combinée expérience/calculs théoriques de Yu *et al.*,^[445,446] l'étape cinétiquement limitante dans le cas des allénoates ou alcynoates est la première addition du dipôle-1,3 (généralisé par addition de la phosphine sur l'allénoate) sur le dipolarophile, créant la première liaison C-C. Il est intéressant de noter que, antérieurement à la chimie des FLP, il a déjà été montré qu'ajouter des acides de Lewis à des réactions catalysées par des phosphines ne conduisait pas systématiquement à l'inhibition de l'activité de la phosphine, et qu'au contraire, cette double activation des partenaires de réaction était bénéfique.^[458,459] Quelques acides de Lewis (LiCl, ZnCl₂, BF₃, BEt₃, B(OMe)₃) avaient donc été déjà évalués dans des travaux préliminaires (travaux de thèse de Panossian), conduisant soit au même résultat qu'en l'absence d'acide de Lewis (cas de B(OMe)₃) soit uniquement à l'alcyne parasite ou à la dégradation. Réévaluer cette stratégie avec des acides de Lewis compétents en chimie des FLPs nous a donc paru une approche raisonnable.

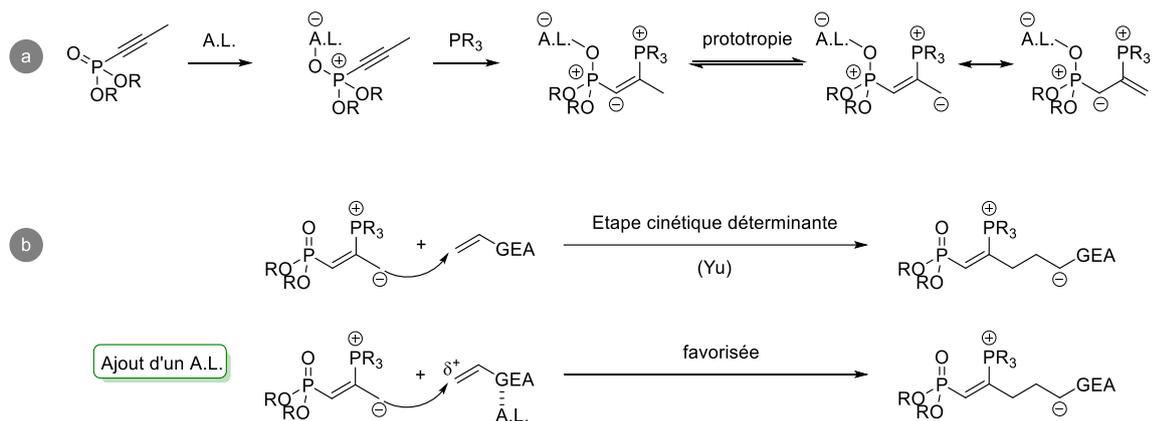


Schéma II-52: Application des FLPs aux annélations (3+2) des allénylphosphonates et alcynylphosphonates d'alkyle avec des alcènes appauvris en électrons : activation de l'alcynylphosphonate et activation de l'étape d'addition du dipôle-1,3 sur l'alcène appauvri.

B. Résultats et discussions

a. Synthèse d'allénylphosphonates et d'alcynylphosphonates

Traditionnellement, la synthèse des allénylphosphonates est effectuée par substitution nucléophile d'un alcool propargylique sur un halogénophosphite, avec une assistance basique, suivie d'une étape de réarrangement thermique du phosphite de propargyle. L'addition nucléophile du phosphore sur la triple liaison en position β conduit à l'allénylphosphonate (Schéma II-53 ; a).^[460,461]

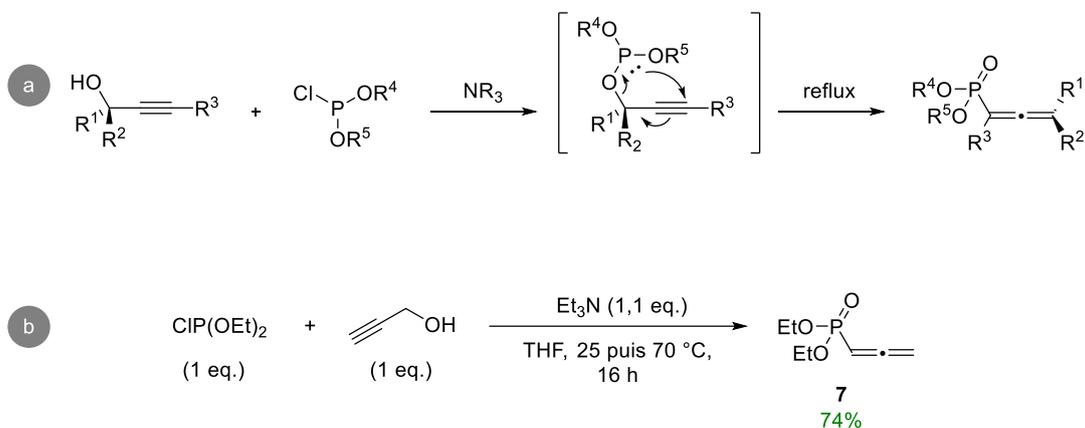


Schéma II-53 : a) Mécanisme de formation d'un allénylphosphonate **7** à partir d'un alcool propargylique et d'un halogénophosphite ; b) Synthèse du propa-1,2-diénylphosphonate de diéthyle

Différentes voies de synthèses ont été décrites pour accéder aux alcynylphosphonates. Nous pouvons notamment citer les réactions de Michaelis-Arbuzov, à partir d'un phosphite de trialkyle et d'un halogénure d'alcyne, et la réaction de Michaelis-Becker entre le phosphite de sodium et un halogénure d'alcyne.^[462]

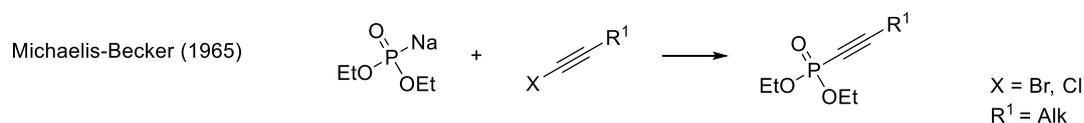
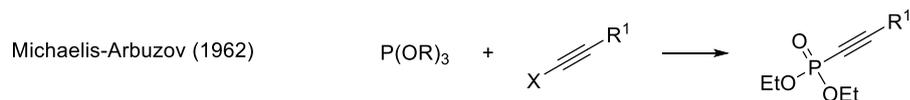


Schéma II-54 : Réactions de Michael-Arbuzov et Michael-Becker pour la synthèse d'alcynylphosphonates

Cependant, pour la préparation d'alcynylphosphonates, nous avons privilégié une approche plus pragmatique : nous avons pris le soin d'isoler le dérivé d'alcyne **8**, issu de l'isomérisation de l'allénylphosphonate **7** en présence de PPh₃ (Schéma II-55).

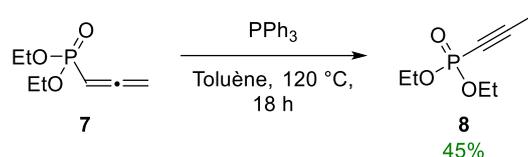
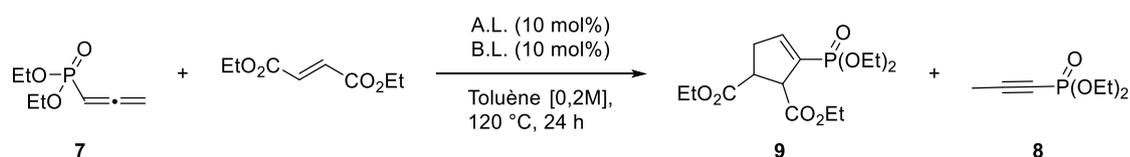


Schéma II-55 : Synthèse de l'alcynylphosphonate **8**

b. Annélation (3+2) sur les allénylphosphonates et alcynylphosphonates

Afin de s'appuyer sur une base connue, le fumarate de diéthyle a été choisi en qualité d'alcène de référence. Les couples acide et base de Lewis employés ont été vérifiés en amont comme ne présentant pas de complexation.

Tableau II-18 : Variation de l'A.L. et de la B.L. et effets sur l'annélation (3+2) entre **7** et le fumarate de diéthyle.



Entrée	Base de Lewis	Acide de Lewis	9	7	8
1	<i>i</i> -Bu ₃ P	-	65%*	0%	12%*
2	<i>i</i> -Bu ₃ P	BMes ₃	78%*	0%	22%*
3	<i>t</i> -Bu ₃ P	-	0%	95%	5%
4	<i>t</i> -Bu ₃ P	B(C ₆ F ₅) ₃	0%	96%	4%
5	<i>t</i> -BuPCy ₂	-	0%	0%	100%
6	<i>t</i> -BuPCy ₂	BMes ₃	0%	0%	100%
8	<i>o</i> -BMes ₂ -Phenyl- <i>N,N</i> -dimethylaniline (FLP intramoléculaire 21)		0%	100%	0%

* rendement RMN, obtenu par sonde au CH₂Br₂.

Avec *i*Bu₃P comme base de Lewis et le fumarate de diéthyle comme dipolarophile, la conversion de l'allénylphosphonate AE1 en cyclopentène **9** rejoint les valeurs obtenues dans la littérature, avec 12% d'isomérisation en alcyne **8** (Tableau II-18, Entrée 1). En ajoutant la même charge catalytique de trimésitylborane BMe₃, la conversion en cyclopentène augmente à 78% mais cette augmentation se retrouve également dans la proportion de l'alcyne (Tableau II-18, Entrée 2). L'amélioration de la conversion n'est pas suffisante pour conclure directement, sachant que l'expérience effectuée avec l'*i*Bu₃P seule, sondée avec une quantité contrôlée de CH₂Br₂, ne permet pas d'identifier 100% des espèces dans le milieu réactionnel. Cependant ce test souligne que la présence de BMe₃ n'inhibe pas la formation du cyclopentène à partir de l'allénylphosphonate et du fumarate de diéthyle et donc l'activité de la phosphine. Afin de s'assurer que la différence de conversion en cyclopentène ne soit issue de l'activation de l'alcynylphosphonate, ce dernier a été exposé aux mêmes conditions réactionnelles. Aucune formation du cyclopentène n'a été observée (Schéma II-56).

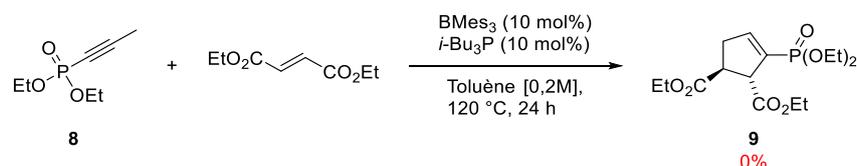


Schéma II-56 : Vérification de l'activation ou non de l'alcynylphosphonate par le couple (BMe₃ : *i*Bu₃P) à des fins d'annélation de Lu avec le fumarate de diéthyle

Pour la *t*-Bu₃P, stériquement plus encombrée que l'*i*Bu₃P mais avec un pKa bien plus élevé, une très faible conversion du substrat en alcynylphosphonate est observée. L'addition de B(C₆F₅)₃ rejoint exactement le résultat obtenu avec la phosphine seule. L'ajout de l'acide de Lewis ne semble donc induire aucune modification (Tableau II-18, Entrées 3 et 4).

Pour la *t*-BuPCy₂, une isomérisation totale de l'allénylphosphonate est obtenue. L'ajout de BMe₃ ne change rien à ces conclusions (Tableau II-18, Entrées 5 et 6).

Bien que les annélations de Lu soient majoritairement développées avec des phosphines, la FLP intramoléculaire de type amine-borane avec espaceur phénylène **21** a également été testée. L'utilisation de la FLP **21** n'induit ni annélation, ni isomérisation de l'allénylphosphonate **1** (Tableau II-18, Entrée 8).

Il apparaît que l'ajout d'un acide de Lewis semble peu impacter la réactivité de l'allénylphosphonate en présence du fumarate de diéthyle. L'activation de l'allénylphosphonate par la *t*-BuPCy₂ est flagrante alors qu'elle ne l'est pas pour la *t*-Bu₃P. Quant à l'alcynylphosphonate, son activation à des fins d'annélation ne semble pas non plus effectuée par les systèmes catalytiques testés.

Le cinnamaldéhyde, alcène n'ayant pas conduit à la formation du cyclopentène dans les conditions décrites par Marinetti *et al.*, a alors été choisi comme partenaire de réaction.

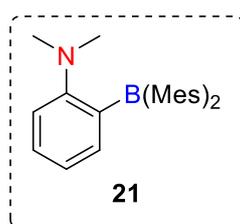
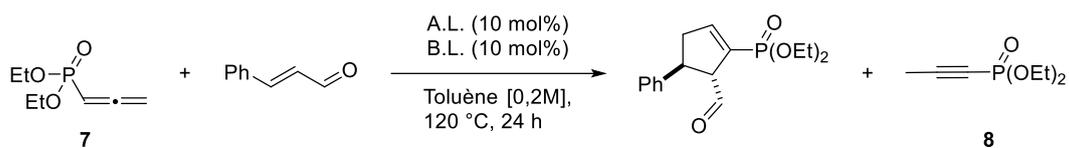


Schéma II-57 : Le composé **21**, une FLP intramoléculaire (Chapitre III)

Tableau II-19 Variation de l'A.L. et de la B.L. et effets sur l'annélation (3+2) entre **7** et le cinnamaldéhyde.



Entrée	Base de Lewis	Acide de Lewis	Produit	7	8
1	<i>i</i> -Bu ₃ P	BMes ₃	0%	0%	100%
2	<i>t</i> -BuPCy ₂	-	0%	47%	53%
3	<i>t</i> -BuPCy ₂	BMes ₃	0%	0%	100%
4	<i>t</i> -BuPCy ₂	B(C ₆ F ₅) ₃	0%	6%	94%
5	<i>t</i> -Bu ₃ P	-	0%	92%	8%
6	<i>t</i> -Bu ₃ P	B(C ₆ F ₅) ₃	0%	93%	7%
7	<i>t</i> -Bu ₃ P	BMes ₃	0%	100%	0%
8	PCy ₃	-	0%	0%	100%
9	PCy ₃	BMes ₃	0%	0%	100%
10	<i>o</i> -BMes ₂ -Phenyl- <i>N,N</i> -dimethylaniline (FLP intramoléculaire 21)		0%	97%	3%

Pour rappel, en présence de l'allénylphosphonate **7** et du cinnamaldéhyde, *i*Bu₃P n'induit qu'une isomérisation totale du substrat (Tableau II-17, Entrée 2). L'ajout de BMes₃ dans ces mêmes conditions conduit au même résultat (Tableau II-19, Entrée 1). Pour cette batterie de tests, aucune tendance générale quant à l'addition d'un acide de Lewis dans le milieu réactionnel ne peut être soulignée indépendamment de la phosphine.

L'ajout d'un acide de Lewis (*p. ex.* BMes₃ ou B(C₆F₅)₃) à la *tert*-butyldicyclohexylphosphine conduit à l'isomérisation totale de l'allénylphosphonate alors qu'en l'absence d'acide, un ratio d'environ 1 : 1 était obtenu (Tableau II-19, Entrées 2 – 4). L'association de la *t*BuPCy₂ avec ces acides de Lewis tend à favoriser l'isomérisation.

Concernant la tri-*tert*-butylphosphine comme base de Lewis, bien qu'une très faible isomérisation ait été notable quand employée seule, l'ajout de ces mêmes acides de Lewis n'a que très peu influencé la réactivité de l'allénylphosphonate : la même proportion allène/alcyne est obtenue en ajoutant le B(C₆F₅)₃ alors qu'aucune isomérisation n'est détectable avec l'ajout du BMes₃ (Tableau II-19, Entrées 5 - 7).

*t*BuPCy₂ moins encombrée que la *t*Bu₃P, apparaît ainsi plus à même d'activer l'allène que son homologue. Pour aller plus loin nous avons fait le choix d'utiliser PCy₃, dont l'usage seul conduit à l'alcynylphosphonate. En l'associant avec BMes₃, nous avons parié sur un éventuel phénomène de compétition entre l'isomérisation et l'annélation. Cependant, seul l'isomère est obtenu (Tableau II-19, Entrée 9). L'utilisation du catalyseur amino-boré **21** n'induit ni annélation avec le cinnamaldéhyde, ni isomérisation en alcynylphosphonate (Tableau II-19, Entrée 10).

Le choix de la phosphine, notamment en fonction de sa richesse électronique et de son encombrement stérique semble être le facteur primordial. Dans les conditions investiguées pour réaliser l'annélation entre **7** et le cinnamaldéhyde, l'addition d'un acide de Lewis extérieur n'a jamais permis d'observer la formation du cyclopentène attendu, seulement une tendance à favoriser l'isomérisation.

c. Conclusion et perspectives

En nous basant sur les travaux préalablement réalisés par Marinetti *et al.*, nous avons souhaité étendre le champ d'application des annélations de Lu sur les allénylphosphonates d'alkyle.

Premièrement, nous avons évalué la réactivité d'autres phosphines que celles employées par Marinetti *et al.*, mais nous avons surtout vérifié si l'addition d'un acide de Lewis pouvait favoriser ces réactions d'annélations, soit en activant l'alcynylphosphonate, isomère inerte et donc parasite généré suite à l'addition de la phosphine sur l'allène ; soit en activant des dipolarophiles n'ayant pas montré une réactivité adéquate en présence d'une phosphine seule.

Nous n'avons pas pu améliorer les réactions d'annélation par l'ajout d'un acide de Lewis extérieur. Nous avons cependant pu observer que l'ajout d'acide de Lewis à une phosphine pouvait favoriser la formation de l'alcynylphosphonate mais que ce dernier demeurait inerte. Cet effet va à l'encontre de nos objectifs. L'activation des alcènes carbonylés par l'ajout d'un acide de Lewis afin de les rendre plus réactifs n'est pas non plus apparue comme une stratégie payante. Nous avons également pu constater et corroborer l'importance du choix de la phosphine. Cependant nous n'avons pas généré assez de données pour établir une tendance prédictive qui nous aurait permis de rationaliser ce choix.

Les réactions d'annélations ayant été favorisées par des phosphines aliphatiques, relativement peu encombrées, le développement de FLPs avec ces mêmes phosphines semble compromis, ayant une propension naturelle à former des adduits de Lewis. Utiliser ou développer des phosphines encombrées d'une nucléophilie contrôlée semble être le défi à relever pour faire progresser cette approche.

III. Conclusion du chapitre II

L'objectif de ce deuxième chapitre était d'identifier et de développer des réactions non étudiées en chimie des FLP, où l'utilisation conjointe d'un acide et d'une base de Lewis, idéalement des FLP, permettrait d'activer les partenaires de réaction. Les réactions visées avaient toutes pour point commun une application potentielle en catalyse énantiosélective pour laquelle l'étape stéréodéterminante reposerait sur la base de Lewis.

Les essais réalisés dans la continuité des travaux de Stephan, sur l'activation de cyclopropanes faiblement polarisés auront permis d'identifier de nouveaux couples de FLP susceptibles d'activer des cycles contraints en réalisant la formation des adduits avec le cycle en question. Une caractérisation complète de ces adduits par cristallisation par diffraction des rayons X serait idéale pour compléter et corroborer ces observations. De plus, établir une collection de données cristallographique permettrait d'évaluer la force de liaison de ces adduits. Les essais réalisés avec le but de fonctionnaliser ces adduits avec des nucléophiles ou des dipôles se sont soldés par des échecs. De plus amples efforts devront être réalisés en ce sens.

Concernant l'activation de cyclopropanes 1,2-dicarbonylés par un NHC et un acide de Lewis, une méthode compétitive par rapport à celle de la littérature, d'ouverture et de cyclisation intramoléculaire, a pu être développée à partir d'un sel d'imidazolium et le bis(pinacolato)diborane. L'accès aux substrats, pourtant décrits, a été le principal défi pour réaliser ces travaux.

Dans un autre volet du chapitre, l'emploi de FLP pour la synthèse d'oxétènes à partir d'alcynes, notamment des ynamides, et de composés carbonylés a été tentée, sans succès. Cependant une voie d'accès à des acrylamides tétrasubstitués trifluorométhylés en β de l'amide aura été développée, sans catalyseur. Des travaux de post-fonctionnalisation de ces acrylamides permettront vraisemblablement d'ajouter à la valorisation de cette voie de synthèse.

Finalement, l'utilisation de FLP afin d'étendre le champ d'applications des allénylphosphonates ou des alcynylphosphonates dans des réactions d'annélation de Lu n'aura pas été couronnée de succès. Ni l'activation de nouveaux alcènes dérivés de carbonylés à des fins d'annélations, ni la valorisation de l'alcynylphosphonate, sous-produit inerte issu de l'activation de l'allénylphosphonate par une phosphine, n'auront pu être réalisées.

Bien que les cycloalcanes demeurent des substrats qui nous paraissent pertinents pour le développement d'une réactivité de type FLP pour laquelle l'induction énantiomérique serait portée par une base de Lewis, d'autres substrats peuvent être considérés afin d'accéder à ce même objectif. L'activation de systèmes (pseudo)allyliques, délaissée en chimie des FLP, pourrait s'avérer pertinente. L'activation coopérative par une FLP permet de réaliser une analogie avec des processus métallo-catalysés (*p. ex.* réaction de Tsuji-Trost ; isomérisations allyliques etc.) ou encore organocatalysés (*p. ex.* transaminations catalysées par une amine etc.). En ce sens, la transposition 1,3 d'alcools, la préparation d'amines chirales par isomérisation d'imines ou encore l'isomérisation d'alcools ou d'amines allyliques représentent des axes prometteurs (Schéma II-58, respectivement a, b et c).

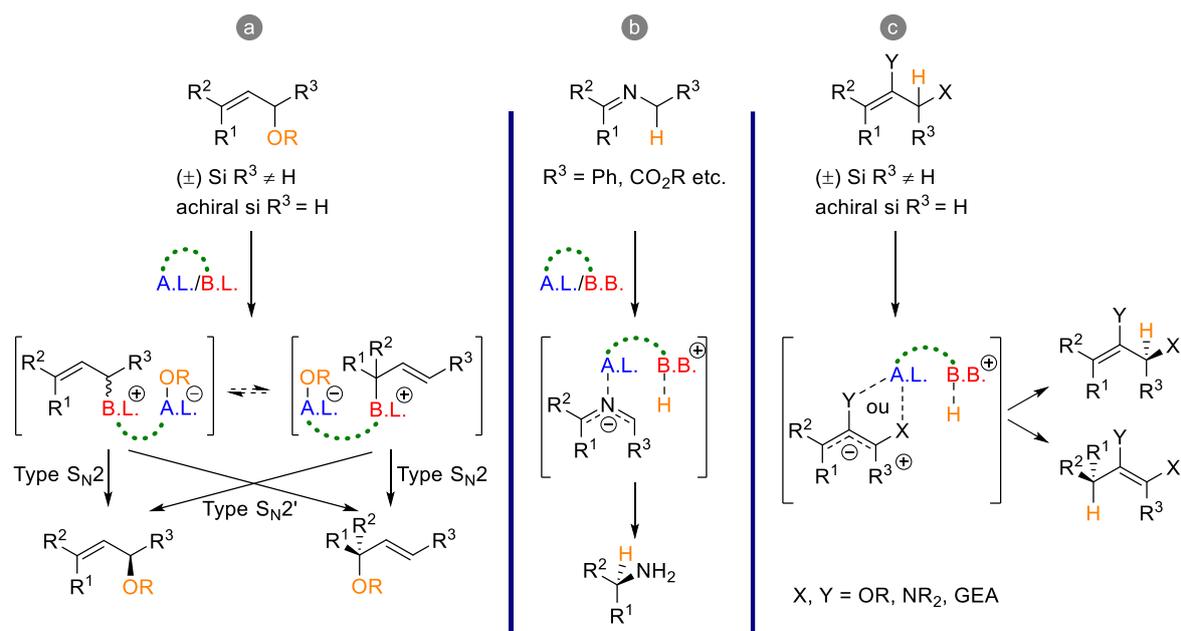


Schéma II-58 : Exemple d'activation de système allylique par une FLP pour laquelle l'énantiosélectivité peut être induite par une base de Lewis chirale.

Au cours de cette thèse, des travaux en ce sens ont été publiés. On peut notamment revenir sur les travaux de Wang précédemment cités, sur la déshydratation d'alcools allyliques et la fonctionnalisation par un arène riche (Schéma II-59).^[348] Cependant on peut s'interroger sur le mécanisme de type FLP, car aucune expérience de contrôle n'a été réalisée et 58% de conversion sont obtenus en présence de l'acide seul. D'ailleurs, l'activation d'alcools allyliques par $B(C_6F_5)_3$ a déjà été décrite.^[463] Une année plus tard, Wang *et al.* ont décrit l'allylation de dicétones 1,3 et de β -cétoesters avec des alcools allyliques en présence de $B(C_6F_5)_3$ dans l'eau.^[464] L'activation de systèmes allyliques par des FLP semble donc déjà attirer les efforts d'autres groupes de recherches.

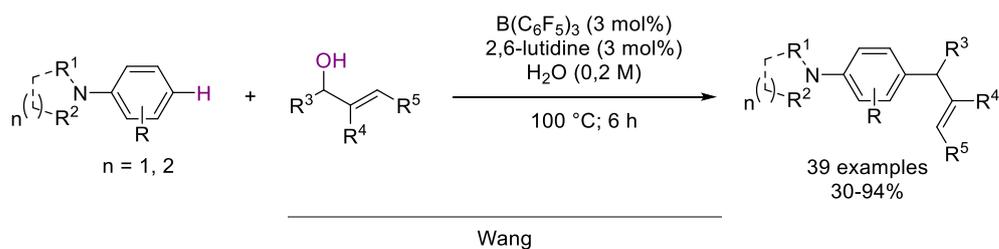


Schéma II-59 : Allylation d'arènes riches suite à l'activation par une FLP d'un alcool allylique, par Wang *et al.*^[348]

IV. Experimental part

General procedure A for Simmons-Smith cyclopropanation

In a flame-dried flask under argon, diethyl zinc (1.0 M solution in *n*-hexane, 2 eq.) was added to distilled DCM (2 M). The solution was cooled in an ice bath and a solution of TFA (2 eq.) in DCM (2 M) was then dripped very slowly into the reaction mixture via syringe. Upon stirring for 20 min, a solution of CH₂I₂ (2 eq.) in DCM (2 M) was added. After an additional 20 min of stirring, a solution of the corresponding styrene (1 eq.) in DCM (2 M) was added, and the ice bath was removed. After an additional 3 h of stirring, the reaction mixture was quenched with 1 M HCl. Phases were separated and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic phase was washed with a sat. solution of NaHCO₃, then washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude product was purified by silica gel chromatography.

Cyclopropylbenzene (**1a**)



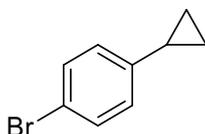
Following the general procedure A, the title product was obtained as a colorless liquid (1.60 g, 13.6 mmol, 78%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.16 (ddt, J = 8.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 1.92 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.01 – 0.95 (m, 2H), 0.75 – 0.68 (m, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 144.1, 128.4, 125.8, 125.5, 15.5, 9.3.

These data match previously reported values.^[465]

1-Bromo-4-cyclopropylbenzene (**1b**)



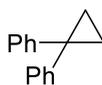
Following the general procedure A, the title product was obtained as a colorless liquid (0.83 g, 4.2 mmol, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.32 (m, 2H), 6.97 – 6.91 (m, 2H), 1.85 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.01 – 0.93 (m, 2H), 0.69 – 0.63 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 143.2, 131.4, 127.6, 119.0, 15.1, 9.4.

These data match previously reported values.^[466]

1,1-Diphenylcyclopropane (**1c**)



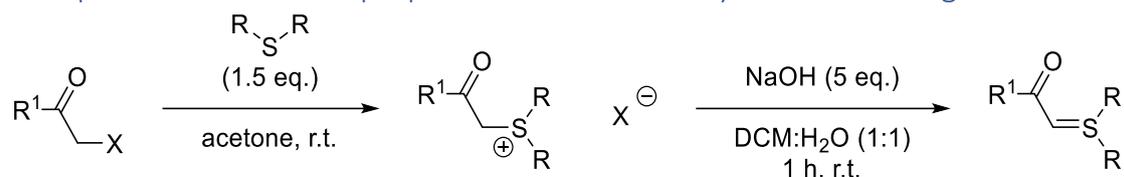
Following the general procedure A, the title product was obtained as a colorless liquid (0.72 g, 3.7 mmol, 65%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.23 (m, 8H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 1.33 (s, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 145.9, 128.6, 128.4, 126.1, 30.0, 16.6.

These data match previously reported values.^[466]

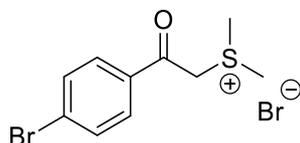
General procedure B for the preparation of sulfonium ylides from halogenoketones



The dialkyl sulfide (1.5 eq.) was added to a solution of the halogenoketone (1 eq.) in acetone (5 M). The reaction mixture was stirred for 6 h. Then, the residue was filtered and washed with Et_2O to afford the desired sulfonium salt as colorless solid.

To a suspension of sulfonium salt (1 eq.) in DCM (0.4 M) was added a solution of NaOH (5 eq.) in H_2O (0.4 M). The resulting mixture was vigorously stirred for 45 min at r.t. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was dried under vacuum until constant weight to give the corresponding sulfonium ylide (as unstable solid or oil), which was immediately used in the next step.

[2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethyl]dimethylsulfonium bromide (**2f**)

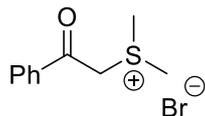


Following the general procedure B, the title compound was obtained as a colorless solid (3.49 g, 10.2 mmol, 95%). The corresponding ylide was prepared according to the general procedure B and used without further purification. Analytical data for the sulfonium salt **2f** are given hereafter.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.97 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 190.7, 133.0, 132.3, 130.5, 129.3, 52.7, 24.7.

Dimethyl(2-oxo-2-phenylethyl)sulfonium bromide (**2g**)



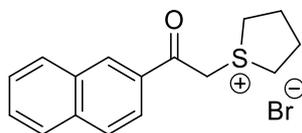
Following the general procedure B, the title compound was obtained as a colorless solid (12.6 g, 48.2 mmol, 96%). The corresponding ylide was prepared according to the general procedure B and used without further purification. Analytical data for the sulfonium salt **2g** are given hereafter.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.11 – 7.87 (m, 2H), 7.72 – 7.59 (m, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 2.94 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Methanol- d_4) δ 192.0, 136.2, 135.3, 130.3, 129.9, 25.6. The carbon signal of the methylene group attached to the sulfonium could not be observed.

These data match previously reported values.^[467]

1-[2-(Naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl]thiolan-1-ium (**2j**)



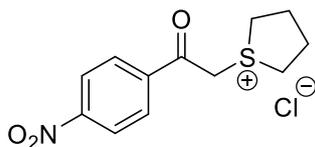
Following the general procedure B, the title compound was obtained as a colorless solid (3.76 g, 11.2 mmol, 92%). The corresponding ylide was prepared according to the general procedure B and used without further purification. Analytical data for the sulfonium salt **2j** are given hereafter.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.74 (s, 1H), 8.14 – 8.07 (m, 1H), 8.06 – 7.92 (m, 3H), 7.73 – 7.57 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.81 – 3.60 (m, 4H), 2.55 – 2.39 (m, 2H), 2.40 – 2.25 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Methanol- d_4) δ 192.5, 137.7, 133.8, 133.1, 132.6, 131.0, 130.7, 130.0, 129.0, 128.4, 124.2, 44.2, 29.7. The carbon signal of the methylene group attached to the carbonyl could not be observed.

These data match previously reported values.^[467]

1-[2-(4-Nitrophenyl)-2-oxoethyl]thiolan-1-ium bromide (**2k**)

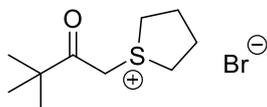


Following the general procedure B, the title compound was obtained as colorless solid (3.44 g, 10.4 mmol, 86%). The corresponding ylide was prepared according to the general procedure B and used without further purification. Analytical data for the sulfonium salt **2k** are given hereafter.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.46 – 8.38 (m, 2H), 8.34 – 8.26 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.80 – 3.59 (m, 4H), 2.57 – 2.41 (m, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Methanol- d_4) δ 190.4, 151.3, 138.4, 129.9, 123.7, 42.9, 28.4. The carbon signal of the methylene group attached to the carbonyl could not be observed.

1-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)thiolan-1-ium bromide (**2l**)

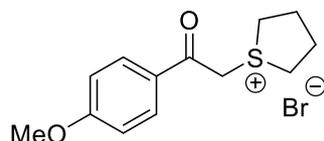


Following the general procedure B, the title compound was obtained as colorless solid (6.02 g, 22.5 mmol, 67%). The corresponding ylide was prepared according to the literature and used without further purification. Analytical data for the sulfonium salt **2l** are given hereafter.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 4.85 (s, 2H), 3.67 – 3.57 (m, 2H), 3.49 – 3.40 (m, 2H), 2.47 – 2.21 (m, 4H), 1.24 (s, 9H).

These data match previously reported values.^[467]

1-[2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thiolan-1-ium bromide (**2m**)



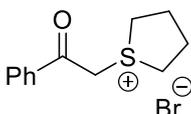
Following the general procedure B, the title compound was obtained as colorless solid (3.30 g, 10.4 mmol, 92%). The corresponding ylide was prepared according to the general procedure B and used without further purification. Analytical data for the sulfonium salt **2m** are given hereafter.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.16 – 7.94 (m, 2H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.64 – 3.49 (m, 2H), 2.52 – 2.37 (m, 2H), 2.37 – 2.23 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Methanol- d_4) δ 190.9, 166.6, 132.5, 128.1, 115.4, 56.4, 44.1, 29.7. The carbon signal of the methylene group attached to the carbonyl could not be observed.

These data match previously reported values.^[467]

1-(2-Oxo-2-phenylethyl)thiolan-1-ium bromide (**2n**)



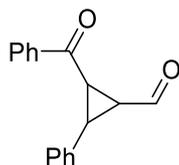
Following the general procedure B, the title compound was obtained as colorless solid (18.88 g, 65.7 mmol, 87%). The corresponding ylide was prepared according to the general procedure B and used without further purification. Analytical data for the sulfonium salt **2n** are given hereafter.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 2H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.60 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.81 – 3.50 (m, 4H), 2.50 – 2.24 (m, 4H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Methanol- d_4) δ 191.3, 134.8, 134.0, 128.8, 128.6, 42.8, 28.4. The carbon signal of the methylene group attached to the carbonyl could not be observed.

These data match previously reported values.^[467]

2-Benzoyl-3-phenylcyclopropane-1-carbaldehyde (**3a**)



The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[372]

A flame-dried round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar was charged with *trans*-cinnamaldehyde (4 eq., 2.5 mL, 20 mmol) and CHCl_3 (20 mL). The mixture was cooled to -10 °C and stirred for 20 min before adding *D*-proline (0.1 eq., 0.06 g, 0.5 mmol) and 2-(dimethyl- λ^4 -sulfanylidene)-1-phenylethan-1-one (1 eq., 0.89 g, 5.0 mmol). The homogeneous solution was stirred at -10 °C for 24–48 hours until complete consumption of the starting material was observed (as determined by $^1\text{H NMR}$). The cold reaction mixture was then eluted with Et_2O through a short silica gel plug and the filtrate was

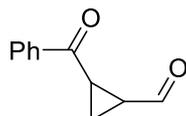
concentrated *in vacuo*. The resulting yellow residue was purified by silica gel column chromatography to provide the title compound as a yellow unstable liquid (0.78 g, 3.1 mmol, 62%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 8.03 – 7.95 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 1H), 7.57 – 7.44 (m, 2H), 7.41 – 7.25 (m, 5H), 3.61 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 8.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J = 8.9, 6.1$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 198.2, 195.3, 137.0, 136.9, 133.9, 129.1, 129.0, 128.6, 127.8, 126.1, 41.1, 37.0, 32.6.

These data match previously reported values.^[372]

2-Benzoylcyclopropane-1-carbaldehyde (**3f**)



The product was prepared following the literature procedure.^[372]

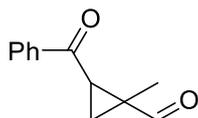
To a solution of 2-propen-1-ol (1 eq., 63 μL , 0.9 mmol) in DCM (5 mL) were added powdered 4Å MS (0.3 g), 2-(dimethyl- λ^4 -sulfanylidene)-1-phenylethan-1-one (1.2 eq., 0.2 g, 1.1 mmol) and activated $\gamma\text{-MnO}_2$ (10 eq., 0.8 g, 9.3 mmol). The mixture was refluxed for 2 h, and then cooled to room temperature. The crude mixture was filtered through Celite® with DCM. The residue was concentrated under vacuum and purified by silica gel chromatography. The *cis* compound was isolated as a yellow oil (76 mg, 0.44 mmol, 47%) and the *trans* product was isolated as a yellow oil (83 mg, 0.48 mmol, 51%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) *trans* δ 9.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.03 – 7.96 (m, 2H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 2H), 3.22 (ddd, $J = 8.7, 7.9, 6.7$ Hz, 1H), 2.29 (tt, $J = 8.6, 6.5$ Hz, 1H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 1H).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) *cis* δ 9.55 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.10 – 7.97 (m, 2H), 7.67 – 7.55 (m, 1H), 7.54 – 7.40 (m, 2H), 3.31 (ddd, $J = 8.6, 5.9, 3.8$ Hz, 1H), 2.69 – 2.63 (m, 1H), 1.80 (ddd, $J = 8.6, 5.9, 3.7$ Hz, 1H), 1.70 – 1.64 (m, 1H).

These data match previously reported values.^[372]

2-Benzoyl-1-methylcyclopropane-1-carbaldehyde (**3g**)



The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[372]

To a solution of methallyl alcohol (1 eq., 0.2 mL, 2.3 mmol) in DCM (12 mL) were added powdered 4Å M.S. (0.4 g), 2-(dimethyl- λ^4 -sulfanylidene)-1-phenylethan-1-one (1.2 eq., 0.5 g, 2.8 mmol) and activated $\gamma\text{-MnO}_2$ (10 eq., 2 g, 23 mmol). The mixture was refluxed for 2 h, then cooled to room temperature and filtered through Celite® with DCM. The residue was concentrated under vacuum and purified by silica gel chromatography. The title product was obtained as a mixture of both *cis* and *trans* diastereomers and collected as a colorless solid (0.20 g, 1.0 mmol, 45%); *trans-cis* ratio: 86:14.

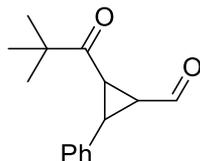
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) *trans* δ 9.11 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.65 – 7.54 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 3.21 (dd, $J = 8.3, 6.5$ Hz, 1H), 1.92 (dd, $J = 6.5, 4.7$ Hz, 1H), 1.60 (dd, $J = 8.3, 4.7$ Hz, 1H), 1.28 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) *trans* δ 200.1, 195.7, 138.0, 133.6, 128.9, 128.3, 32.4, 30.0, 18.7, 10.4.

M.P.: 130 – 132 °C.

These data match previously reported values.^[468]

2-(2,2-Dimethylpropanoyl)-3-phenylcyclopropane-1-carbaldehyde (**3i**)



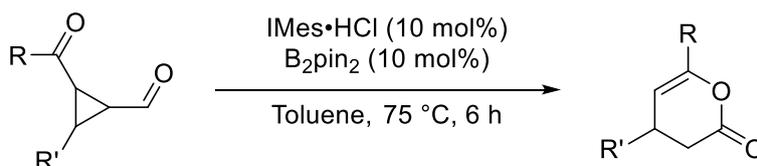
The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[372]

A flame-dried round-bottom flask equipped with a magnetic stir bar was charged with 3,3-dimethyl-1-(1- λ^4 -thiolan-1-ylidene)butan-2-one (1.2 eq., 157 mg, 0.8 mmol) and (\pm)-indoline-2-carboxylic acid (0.2 eq., 23 mg, 0.1 mmol) under argon. Then anhydrous CHCl_3 (4 mL) was added. The reaction mixture was cooled to -10°C and freshly distilled *trans*-cinnamaldehyde (1 eq., 93 mg, 88 μL , 0.7 mmol) was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -10°C over the week-end, then eluted with Et_2O through a short silica gel plug and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The resulting yellow residue was purified by silica gel column chromatography to provide the title compound as an orange liquid (82 mg, 0.4 mmol, 51%), in the form of a mixture of only 2 diastereomers (d.r. = 16:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.50 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 3.36 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 8.9, 6.1$ Hz, 1H), 2.45 (dt, $J = 8.9, 6.2$ Hz, 1H), 1.21 (s, 9H).

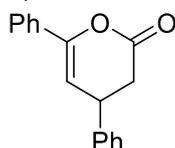
These data match previously reported values.^[372]

General procedure C for the preparation of dihydro- α -pyrones



In a glovebox, a flame-dried vial was charged with the formyl cyclopropane (1 eq.), the imidazolium salt (10 mol%) and the desired Lewis acid (10 mol%). Anhydrous toluene (0.3 M) was then added and the reaction mixture was homogenized. The vial was then sealed and heated at 75°C for 6 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and water was added. The aqueous phase was extracted three times with DCM. The combined organic extracts were washed with a brine, dried over Na_2SO_4 , concentrated under vacuum and the residue was purified by silica gel chromatography to afford analytically pure dihydro- α -pyrone derivatives.

4,6-Diphenyl-3,4-dihydro-2H-pyran-2-one (**4a**)



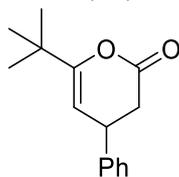
Following the general procedure C, the title compound was obtained from 2-benzoyl-3-phenylcyclopropane-1-carbaldehyde (1 eq., 40 mg, 0.16 mmol), $\text{IMes}\cdot\text{HCl}$ (10 mol%, 5 mg) and bispinacolatodiboron (10 mol%, 4 mg) as a colorless liquid (37 mg, 0.15 mmol, 92%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 – 7.64 (m, 2H), 7.45 – 7.24 (m, 8H), 5.97 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 8.6, 6.7, 4.3$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 15.9, 8.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 150.9, 141.7, 132.3, 129.4, 129.3, 128.7, 127.7, 127.2, 124.8, 104.4, 37.5, 37.1.

These data match previously reported values.^[372]

6-*tert*-Butyl-4-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**4b**)



Following the general procedure C, the title compound was obtained from 2-(2,2-dimethylpropanoyl)-3-phenylcyclopropane-1-carbaldehyde (1 eq., 26 mg, 0.11 mmol), IMes•HCl (30 mol%, 11 mg) and bispinacolatodiboron (30 mol%, 8 mg) as a yellow liquid (25.4 mg, 0.11 mmol, 98%).

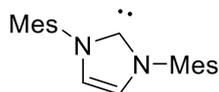
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 2H), 5.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.74 (ddd, $J = 8.5, 6.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 15.8, 8.5$ Hz, 1H), 1.20 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 161.3, 142.2, 129.2, 127.5, 127.0, 100.9, 37.2, 36.8, 34.9, 27.8.

These data match previously reported values.^[372]

Experimental procedures for the preparation of *N*-heterocyclic carbenes (NHC)

1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-2,3-dihydro-1*H*-imidazole-2,2-diide (IMes)



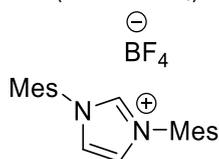
The title compound was prepared according to the literature procedure.^[469]

In the glovebox, 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium chloride (1 eq., 841 mg, 2.5 mmol) and *t*-BuOK (6 mol%, 17 mg, 0.15 mmol) were dissolved in HF (17 mL). NaH (1.7 eq., 102 mg, 4.3 mmol), previously washed in anhydrous *n*-pentane, was added portionwise and the reaction was allowed to stir at 25 °C for 12 hours. After this time, the solvent was removed under reduced pressure to approximately 0.6 mL and then 4 mL of dry pentane were added. The suspension was washed several times with dry pentane (5 x 3 mL) and the solid was dried under vacuum. The title product was obtained as a colorless solid (292 mg, 1.0 mmol, 39%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7.09 (s, 2H), 7.04 (s, 4H), 2.36 (s, 6H), 2.16 (s, 12H).

These data match previously reported values.^[469]

1,3-Bis(mesityl)imidazolium tetrafluoroborate (IMes•HBF₄)



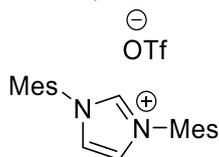
The title compound was prepared according to the literature procedure.^[469]

IMes•HCl (1 eq., 990 mg, 2.904 mmol) was dissolved in the minimum amount of water then HBF₄ (1.1 eq., 0.42 mL, 3.2 mmol, 40 wt% in water) was added dropwise. A white precipitate formed instantaneously. The aqueous phase was extracted three times using DCM. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and then concentrated under vacuum. The solid obtained was recrystallized from DCM:Et₂O and the title product was obtained as a yellow solid (0.82 g, 2.1 mmol, 72%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.03 (s, 2H), 7.19 (s, 4H), 2.39 (s, 6H), 2.18 (s, 12H). The proton in α position with regard to both nitrogen atoms could not be observed.

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, Methanol-*d*₄) δ -154.75.

1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-3*H*-1λ⁵-imidazol-1-ylum trifluoromethanesulfonate (**IMes•HOTf**)



The title compound was prepared according to the literature procedure.^[470]

To a suspension of IMes•HCl (1 eq., 140 mg, 0.4 mmol) in chloroform (3 mL) was added silver trifluoromethanesulfonate (1 eq., 104 mg, 0.4 mmol). After being stirred for 30 min, the reaction mixture was filtered through Celite® and the solvent was removed under reduced pressure. Recrystallization from Hexane/DCM gave the desired product as a colorless solid (0.16 g, 0.36 mmol, 88%).

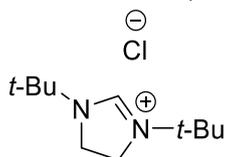
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.08 (s, 4H), 2.38 (s, 6H), 2.15 (s, 12H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.6, 137.8, 134.2, 130.5, 129.8, 125.1, 21.2, 17.3.

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -78.47.

These data match previously reported values.^[470]

1,3-Di-*tert*-butyl-4,5-dihydro-1*H*-imidazol-3-ium chloride (**SttBu•HCl**)



The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[471]

A suspension of triethyl orthoformate (10 eq., 14 mL, 81 mmol), *tert*-butyl-[2-(*tert*-butylamino)ethyl]amine dihydrochloride (1 eq., 2 g, 8.2 mmol) and formic acid (30 mol%, 0.1 mL, 2.5 mmol) was heated to reflux for 48 h. After 48 h, the reaction mixture turned into a pale-yellow solution which was then cooled to room temperature and slightly concentrated *in vacuo*. A white solid precipitated and was collected by filtration, recrystallized from MeOH/Et₂O and dried at 70 °C under vacuum for 5 h. This afforded the title compound as a colorless solid (124 mg, 0.6 mmol, 41%).

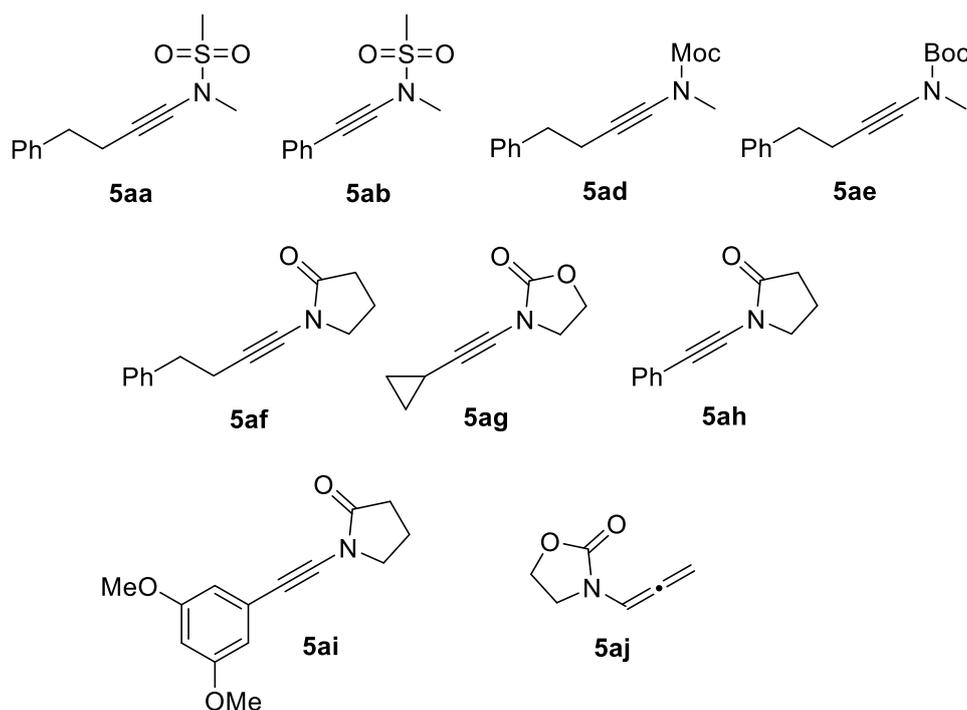
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (s, 1H), 4.00 (s, 4H), 1.54 (s, 18H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 153.0, 56.1, 44.8, 27.5.

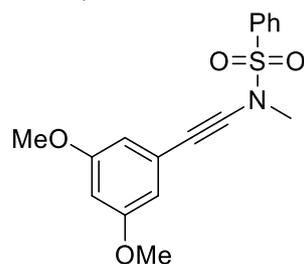
These data match previously reported values.^[471]

Experimental procedures for the preparation of alkynes and ynamides

The following ynamides were prepared by Stephan Golling and Pierre Hansjacob following literature procedures. (**5aa**, **5ab**, **5ad-5ag**) were prepared according to a procedure described by Hsung.^[430] **5ah**^[472] and **5aj**^[473] were prepared according to the literature procedure.



N-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethynyl]-*N*-methylbenzenesulfonamide (**5ac**)



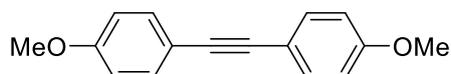
The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[430]

In a sealed tube, 1-(2-bromoethynyl)-3,5-dimethoxybenzene (1.1 eq., 0.7 g, 2.9 mmol) was solubilized in toluene (5.4 mL) and flushed with Argon in order to remove as much O₂ as possible. Then copper sulfate pentahydrate (0.1 eq., 0.07 g, 0.3 mmol), 1,10-phenanthroline (0.2 eq., 0.1 g, 0.5 mmol), *N*-methylbenzenesulfonamide (1 eq., 0.45 g, 2.64 mmol) and K₃PO₄ (2 eq., 1.1 g, 5.3 mmol) were added to the mixture and the flask was sealed. The reaction mixture was left to stir at 80 °C for 2 days, then quickly filtrated through Celite® with ethyl acetate. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude material was purified silica gel chromatography to give the title product as a metastable orange liquid (0.83 g, 2.5 mmol, 94%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.41 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.16 (s, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 136.2, 133.9, 129.3, 127.9, 124.0, 109.2, 101.3, 83.4, 69.3, 55.5, 39.4.

1,2-Bis(4-anisyl)acetylene (**5b**)



The product was prepared following the literature procedure.^[474]

To a solution of 4-iodoanisole (1 eq., 1.15 g, 4.9 mmol), Pd(PPh₃)Cl₂ (0.05 eq., 0.17 g, 0.3 mmol), CuI (0.08 eq., 0.075 g, 0.4 mmol) and triethylamine (23 eq., 16 mL, 113 mmol) in THF (10 mL) was added slowly (4-methoxyphenyl)acetylene (1.1 eq., 0.7 mL, 5.4 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 10 h. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion, *n*-

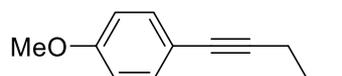
hexane was added to the reaction mixture which led to precipitation. The solid was removed by filtration through Celite® and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude was purified by silica-gel chromatography and the title product was obtained as a slightly yellow solid (0.53 g, 2.2 mmol, 45%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.39 (m, 4H), 6.92 – 6.81 (m, 4H), 3.83 (s, 6H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 133.0, 115.9, 114.1, 88.1, 55.5.

These data match previously reported values.^[474]

1-(4-Anisyl)pent-1-yne (**5f**)



The product was prepared following the literature procedure.^[475]

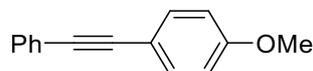
In a flame-dried Schlenk flask, to a cold solution (0 °C) of (4-methoxyphenyl)acetylene (1 eq., 0.5 mL, 3.8 mmol) in THF (13 mL) was added dropwise *n*-BuLi (2.38 M solution in *n*-hexane, 2 eq., 3.20 mL, 7.6 mmol). The solution was stirred for 60 min at that temperature. 1-Iodopropane (2.1 eq., 0.78 mL, 7.9 mmol) was then added at -20 °C dropwise. The cold bath was then removed and the solution was stirred at r.t. for 5 h. The reaction mixture was then quenched with a saturated solution of NH_4Cl . The organic portion was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were collected, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated *in vacuo*. The residual side-product was distilled under vacuum (125 °C at 1 mbar). The residue in the boiler was filtered through a short pad of silica to afford the title product as a yellow oil in mixture with 1-methoxy-4-(pent-1-yn-1-yl)-2-propylbenzene (ratio 2:1) (0.12 g, 0.7 mmol, 18%). The mixture was used as such.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.31 (m, 2H), 6.86 – 6.78 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 2H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 159.1, 133.0, 116.3, 113.9, 88.8, 80.5, 55.4, 22.5, 21.5, 13.7.

These data match previously reported values.^[475]

2-(4-Anisyl)-1-phenylacetylene (**5g**)



The product was prepared following the literature procedure.^[476]

A sealable flame-dried vial equipped with a magnetic stir bar was charged with Cs_2CO_3 (2 eq., 3.96 g, 12 mmol), Cu_2O (0.01 eq., 8.7 mg, 0.06 mmol) and Xantphos (0.01 eq., 0.035 g, 0.06 mmol) under argon atmosphere. Phenylacetylene (1.5 eq., 1 mL, 9.1 mmol), 4-iodoanisole (1 eq., 1.42 g, 6.1 mmol) and 1,4-dioxane (3 mL) were added by syringe. The septum was then replaced by a screw cap containing a Teflon-coated septum and the reaction vessel was placed in an oil bath at 135 °C. After stirring at this temperature for 8 h, the heterogeneous mixture was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate. The resulting solution was filtered through a pad of silica gel, washed with ethyl acetate and then concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by silica gel chromatography to yield the title compound as a colorless solid (0.66 g, 3.2 mmol, 52%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 – 7.43 (m, 5H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

These data match previously reported values.^[474]

(2-Bromoethynyl)benzene (**5h**)



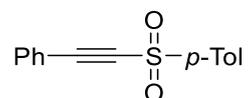
The product was prepared following the literature procedure.^[477]

AgNO_3 (0.1 eq., 0.23 g, 1.37 mmol) was added to a solution of phenylacetylene (1 eq., 1.5 mL, 13.7 mmol) in acetone (50 mL). Then NBS (1.1 eq., 2.67 g, 15 mmol) was added portionwise. The mixture was stirred for 3 h at room temperature and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in petroleum ether and filtered through a short column of silica gel. The solvent was removed *in vacuo* to afford the desired product as an orange oil (2 g, 11.2 mmol, 82%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H).

These data match previously reported values.^[477]

1-(Phenyl)-2-(tosyl)acetylene (**5i**)



The product was prepared following the literature procedure.^[478]

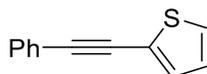
(2-Bromoethynyl)benzene (1 eq., 1 g, 5.5 mmol), *p*-tolylsodium sulfinate (2.5 eq., 2.5 g, 13.8 mmol), tetrabutylammonium iodide (0.2 eq., 0.4 g, 1.1 mmol) and aq. 1 M HCl (1 eq., 5.6 mL, 5.6 mmol) were suspended in toluene (55 mL) and stirred at 60 °C for 18 hours. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (15 mL). The organic portion was separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL). The organic extracts were collected, dried over MgSO₄, filtered and evaporated *in vacuo*. The crude material was purified by silica gel chromatography to give the title product as a colorless solid (0.25 g, 1 mmol, 18%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.44 (m, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 145.4, 139.0, 132.8, 131.5, 130.0, 128.7, 127.6, 118.1, 93.0, 85.6, 21.8.

These data match previously reported values.^[478]

2-(2-Phenylethynyl)thiophene (**5e**)



The product was prepared following the literature procedure.^[479]

Synthesis of 2-thienyllithium: the organolithiated species was prepared by addition of *t*-BuLi (1.71 M solution in pentane, 2 eq., 1.4 mL, 2.3 mmol) to a cold solution (-78 °C) of thiophene (2 eq., 0.2 mL, 2.3 mmol) in THF (2.2 mL). The reaction mixture was then stirred at 0 °C for 30 min.

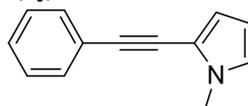
Procedure: 1-(Phenyl)-2-(tosyl)acetylene (1 eq., 300 mg, 1.2 mmol) in THF (1 mL) was added to the cold solution of the organolithium reagent under argon atmosphere. After 15 min, the reaction mixture was quenched with a saturated aq. solution of NH₄Cl (1 mL) and diluted with Et₂O (1 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude material was purified by silica gel chromatography to give the title product as a yellow liquid (0.17 g, 0.9 mmol, 81%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 5.1, 3.7 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 132.0, 131.6, 128.6, 128.5, 127.4, 127.3, 123.4, 123.0, 93.1, 82.7.

These data match previously reported values.^[479]

1-Methyl-2-(2-phenylethynyl)-1*H*-pyrrole (**5j**)



The product was prepared following the literature procedure.^[479]

Synthesis of organolithiated pyrrole: the organolithiated species was prepared by addition of *t*-BuLi (1.71 M solution in pentane, 2 eq., 1.4 mL, 2.3 mmol) to a cold solution (-78 °C) of *N*-methyl pyrrole (1.85 eq., 65 μL, 0.7 mmol) in THF (0.75 mL). The reaction mixture was then stirred at r.t. for 30 min.

Procedure: 1-(Phenyl)-2-(tosyl)acetylene (1 eq., 100 mg, 0.4 mmol) in THF (0.3 mL) was added to the solution of the organolithium reagent under argon atmosphere. After 15 min, the reaction mixture was quenched with a saturated aq. solution of NH₄Cl (1 mL) and diluted with Et₂O (1 mL). The layers were separated and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed

with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated. The crude material was purified by silica gel chromatography to give the title product as a yellow liquid (42 mg, 0.2 mmol, 59%).

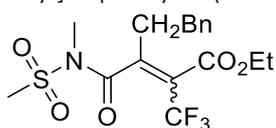
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 6.69 (dd, $J = 2.7, 1.7$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 3.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 3.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 131.3, 128.5, 128.0, 123.9, 123.6, 115.8, 115.0, 108.3, 93.2, 81.4, 34.7. These data match previously reported values.^[480]

General procedure D for (2+2) annulation with ethyl trifluoropyruvate

In a flame-dried ACE vial under argon, to a stirring solution of the corresponding ynamide (1 eq., 0.6 mmol) in toluene (0.25 M) was added ethyl trifluoropyruvate (2 eq., 1.2 mmol). The ACE vial was sealed and heated to 75 °C for 4 – 24 h. The reaction mixture was cooled to r.t., concentrated under vacuum and the crude was directly purified by silica gel chromatography.

Ethyl-3-[methanesulfonyl(methyl)carbamoyl]-5-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-2-enoate (**6aa**)



Following the general procedure D, the title compound was obtained as a colorless oil (97 mg, 0.24 mmol, 75%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 3H), 4.31 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.00-2.49 (m, 4H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

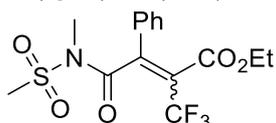
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 163.4, 161.6, 139.7, 128.7, 128.6, 128.4, 122.1 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.5$ Hz), 62.8, 39.6, 34.0, 33.6, 32.5, 13.9. The signal of the carbon atom attached to the trifluoromethyl group could not be observed.

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -57.97.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NNaO}_5\text{S}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 430.0906, found 430.0910.

IR ν (cm^{-1}): 2939, 1726, 1687, 1364, 1255, 1158, 1040.

Ethyl-3-[methanesulfonyl(methyl)carbamoyl]-3-phenyl-2-(trifluoromethyl)prop-2-enoate (**6ab**)



Following the general procedure D, the title compound was obtained as a colorless solid (27,7 mg, 0,07 mmol, 52%) of d.r. 77:23.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (major diast.) δ 7.53 – 7.36 (m, 5H), 4.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (bs, 3H), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (minor diast.) δ 7.53 – 7.36 (m, 5H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.08 (bs, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$: deterioration.

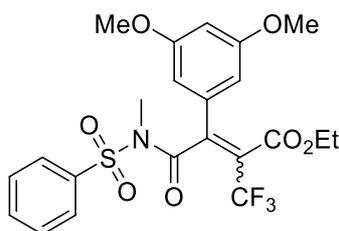
$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) (major diast.) δ -56.29, (minor diast.) -60.61.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$ [M]: 380.0774, found 380.0785.

M.P.: 149-153 °C.

IR ν (cm^{-1}): 3031, 1722, 1674, 1365, 1252, 1158, 1044.

Ethyl 3-[(benzenesulfonyl)(methyl)carbamoyl]-3-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)prop-2-enoate (**6ac**)



Following the general procedure D, the title compound was obtained as a yellow liquid (0.19 mmol, 95 mg, 83%) of d.r. 53:47.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (major diast.) δ 7.80 – 7.39 (m, 5H), 6.62 – 6.56 (m, 1H), 6.54 – 6.48 (m, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.13 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (minor diast.) δ 7.80 – 7.39 (m, 5H), 6.62 – 6.56 (m, 1H), 6.54 – 6.48 (m, 2H), 4.09 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.21 – 3.17 (m, 3H), 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

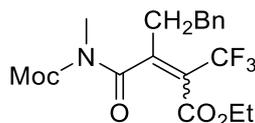
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 161.5, 161.0, 137.8, 134.6, 134.4, 129.5, 128.5, 121.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.5$ Hz), 121.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.1$ Hz), 107.0, 102.9, 63.1, 55.6, 55.9, 33.1, 14.2

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -56.44 (the signals of the trifluoromethyl group of both diastereomers were overlapped).

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{KNO}_7\text{S}$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$: 540.0701, found 540.0708.

IR ν (cm^{-1}): 2940, 1729, 1682, 1366, 1243, 1156, 1086.

Ethyl 3-[(methoxycarbonyl)(methyl)amino]carbonyl-5-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-2-enoate (**6ad**)



Following the general procedure D, the title compound was obtained as a colorless liquid (113 mg, 0.3 mmol, 85%) with d.r. 89:11.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 3H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.87 – 2.37 (m, 4H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

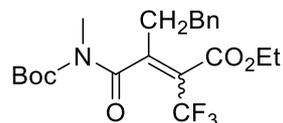
$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 162.9, 158.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 154.4, 140.3, 128.7, 128.4, 122.61 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 275.0$ Hz), 126.57, 118.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz), 62.2, 54.1, 34.0, 33.9, 30.5, 13.9.

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) (major diast.) δ -59.90, (minor diast.) -57.75.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NNaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 410.1186, found 410.1190.

IR ν (cm^{-1}): 2960, 1732, 1686, 1445, 1039.

Ethyl 3-[(*tert*-butoxy)carbonyl(methyl)amino]carbonyl-5-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-2-enoate (**6ae**)



Following the general procedure D, the title compound was obtained as a colorless liquid (88 mg, 0.2 mmol, 69%) with d.r. 9:1.

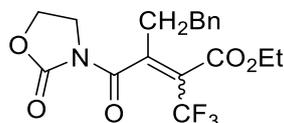
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.17 (m, 3H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.20 – 2.41 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 162.8, 158.4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 152.1, 140.4, 128.73, 128.5, 126.6, 122.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 274.9$ Hz), 118.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.0$ Hz), 84.9, 62.1, 34.3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz), 34.1, 30.7, 27.9, 14.0.

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -57.72 (the signals of the trifluoromethyl group of both diastereomers were overlapped).

HRMS (ESI, m/z): calculated for $C_{21}H_{26}F_3NNaO_5$ $[M+Na]^+$: 452.1655, found 452.1635.

Ethyl 3-(2-oxooxazolidine-3-carbonyl)-5-phenyl-2-(trifluoromethyl)pent-2-enoate (**6af**)



Following the general procedure D, the title compound was obtained as a colorless liquid (35 mg, 0.1 mmol, 66%) with d.r. 85:15

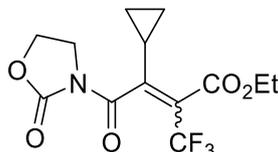
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 4.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 – 3.92 (m, 2H), 2.92 – 2.78 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 167.6, 162.7, 155.7, 153.1, 139.8, 128.62, 128.3, 126.6, 122.1 (q, $^1J_{C-F}$ = 275.2 Hz), 121.9 (q, $^2J_{C-F}$ = 32.3 Hz), 63.1, 62.5, 41.8, 33.4, 33.3, 13.9.

^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) (major diast.) δ -57.86, (minor diast.) δ -59.92.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $C_{18}H_{18}F_3NNaO_5$ $[M+Na]^+$: 408.1029, found 408.1033.

Ethyl 3-cyclopropyl-4-oxo-4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2-(trifluoromethyl)but-2-enoate (**6ag**)



Following the general procedure D, the title compound was obtained as a colorless liquid (62.7 mg, 0.2 mmol, 39%) with d.r. 3:1.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.53 – 4.45 (m, 2H), 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.15 – 0.85 (m, 4H).

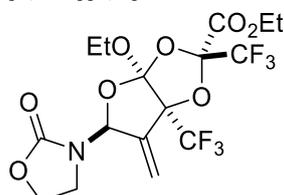
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.3, 162.9, 158.4, 152.9, 122.4 (q, $^1J_{C-F}$ = 275.0 Hz), 121.7 (q, $^2J_{C-F}$ = 31.8 Hz), 63.0, 62.2, 41.8, 13.9, 12.3, 8.9, 7.9.

^{19}F NMR (377 MHz, $CDCl_3$) (major diast.) δ -57.47, (minor diast.) -59.76.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $C_{13}H_{14}F_3NNaO_5$ $[M+Na]^+$: 344.0716, found 344.0710.

IR ν (cm^{-1}): 2926, 1788, 1691, 1387, 1034.

(\pm)-Ethyl (2*S*,3*aR*,5*S*,6*aS*)-3*a*-ethoxy-6-methylidene-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-2,6*a*-bis(trifluoromethyl)-tetrahydro-2*H*-furo[2,3-*d*][1,3]dioxole-2-carboxyl (**6aj**)



In a flame-dried ACE vial under argon, to a stirring solution of 3-(propa-1,2-dien-1-yl)-1,3-oxazolidin-2-one (1 eq., 0.6 mmol, 75 mg) in toluene (0.25 M) was added ethyl trifluoropyruvate (2 eq., 1.2 mmol, 0.16 mL). The ACE vial was sealed and heated to 75 °C overnight. The reaction mixture was cooled at r.t., concentrated under vacuum and the crude was directly purified by silica gel chromatography. The racemic title compound was obtained as a colorless solid (0.3 mmol, 125 mg, 45%) as a single diastereomer.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.57 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 6.03 – 5.89 (m, 1H), 5.70 – 5.64 (m, 1H), 4.52 – 4.25 (m, 4H), 3.98 (qd, J = 7.1, 2.2 Hz, 2H), 3.68 (q, J = 9.1 Hz, 1H), 3.50 (td, J = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 158.1, 137.2, 124.2, 121.7, 121.2 (d, $^1J_{C-F}$ = 282.0 Hz), 119.9 (q, $^1J_{C-F}$ = 286.5 Hz), 102.3 (q, $^2J_{C-F}$ = 35.5 Hz) 87.9, 85.3 (q, $^2J_{C-F}$ = 33.6 Hz), 63.7, 62.8, 61.7, 38.5, 14.6, 13.9.

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -75.0, -80.2.

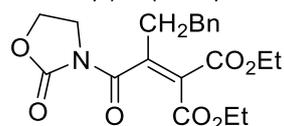
HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₁₆H₁₇F₆NNaO₈ [M+Na]⁺: 488.0751, found 488.0746.

M.P.: 94-96 °C

X-Ray diffraction crystallography: racemic product

Empirical formula	C16 H17 F6 N O8
Formula weight	465.30 g.mol ⁻¹
Temperature	120(2) K
Crystal system, space group	Orthorhombic, P b c a
Unit cell dimensions	a = 8.6388(4) Å α = 90° b = 14.8592(6) Å β = 90° c = 29.9429(11) Å γ = 90°
Volume	3843.6(3) Å ³
Z, Calculated density	8,1.608 mg.m ⁻³
Absorption coefficient	0.163 mm ⁻¹
F(000)	1904
Crystal size	0.200 x 0.120 x 0.080 mm
Theta range for data collection	2.721 to 28.029°
Limiting indices	-11<=h<=11, -19<=k<=19, -39<=l<=39
Reflections collected / unique	75052 / 4653 [R(int) = 0.0460]
Completeness to theta = 25.242	100.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7456 and 0.7199
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4653 / 0 / 285
Goodness-of-fit on F ²	1.027
Final R indices [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	R1 = 0.0386, wR2 = 0.0927
R indices (all data)	R1 = 0.0481, wR2 = 0.1000
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.843 and -0.401 e.Å ⁻³

1,3-Diethyl 2-[1-oxo-1-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)-4-phenylbutan-2-ylidene]propanedioate (**6ak**)



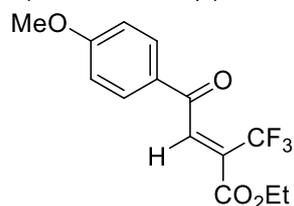
Following the general procedure D, the title compound was obtained as a yellow oil (38 mg, 0.1 mmol, 58%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 – 7.17 (m, 2H), 7.14 – 7.09 (m, 3H), 4.37 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.97 (bs, 4H), 2.97 – 2.54 (m, 4H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 164.4, 163.3, 153.0, 151.3, 140.3, 128.6, 128.5, 126.4, 110.6, 62.9, 61.9, 61.8, 42.0, 34.3, 33.1, 14.2, 14.0.

HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₂₀H₂₃NNaO₇ [M+Na]⁺: 412.1367 found 412.1382.

Ethyl (2*Z*)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-(trifluoromethyl)but-2-enoate (**6n**)



Following the general procedure D, the title compound was obtained as a yellow oil (42 mg, 0.14 mmol, 25%).

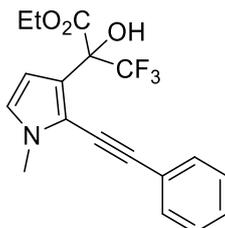
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.83 (m, 2H), 7.41 (q, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 189.2, 164.7, 160.8, 141.1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 4.8$ Hz), 131.3, 128.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.2$ Hz), 128.3, 121.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.7$ Hz), 114.4, 62.5, 55.7, 13.6.

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -65.07.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 325.0658, found 325.0651.

Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-[1-methyl-2-(2-phenylethynyl)-1H-pyrrol-3-yl]propanoate (**6j**)



In a flame-dried ACE vial under argon, to a stirring solution of 1-methyl-2-(2-phenylethynyl)-1H-pyrrole (1 eq., 0.2 mmol, 42 mg) in toluene (0.25 M) was added ethyl trifluoropyruvate (2 eq., 0.5 mmol, 61 μL). The ACE vial was sealed and heated to 75 $^\circ\text{C}$ overnight. The reaction mixture was cooled at r.t., concentrated under vacuum and the crude was directly purified by silica gel chromatography. The title compound was obtained as a colorless liquid (25 mg, 71 μmol , 31%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 – 7.42 (m, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 3H), 6.46 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 6.42 – 6.37 (m, 1H), 4.49 (dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 131.4, 128.5, 128.4, 124.4, 123.1, 122.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 287.0$ Hz), 119.5, 113.8, 111.2, 94.4, 80.7, 76.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 31.2$ Hz), 64.9, 33.5, 14.0.

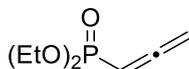
$^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -75.18.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_7\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 352.1155, found 352.1140.

IR ν (cm^{-1}): 3317, 2973, 2881, 1750, 1379

Experimental procedures for the preparation and functionalization of allenylphosphonates and alkynylphosphonates

Diethyl (propa-1,2-dien-1-yl)phosphonate (**7**)



The title compound was prepared according to the literature procedure.^[481]

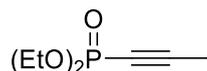
To a well-stirred solution of diethyl chlorophosphite (1 eq., 3 mL, 21 mmol) and Et_3N (1.1 eq., 3.2 mL, 23 mmol) in anhydrous THF (22 mL) was added 2-propyn-1-ol (1 eq., 1.2 mL, 21 mmol). The mixture was vigorously stirred for 2 h at r.t. After filtration of the resulting white solid, the solution was heated at reflux overnight. Evaporation of solvents followed by Kugelrohr distillation afforded the title product as a metastable colorless oil (2.74 g, 15.5 mmol, 74%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.95 (dd, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 2H), 4.13 – 3.97 (m, 4H), 1.38 – 1.17 (m, 6H).

$^{31}\text{P NMR}$ (162 MHz, CDCl_3) δ 15.2.

These data match previously reported values.^[482]

Diethyl (prop-1-yn-1-yl)phosphonate (**8**)



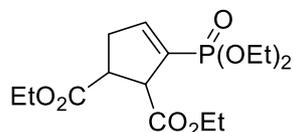
In a ACE tube, to a solution of diethyl (propa-1,2-dien-1-yl)phosphonate (1 eq., 0.4 g, 2.3 mmol) in toluene (8 mL) was added triphenylphosphine (0.1 eq., 60 mg, 0.2 mmol). The reaction mixture was heated at reflux for 24 h, then quenched with H₂O (5 mL) and extracted with ethyl acetate. The organic phases were gathered and dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography. The title compound was obtained as a colorless oil (0.18 g, 1.0 mmol, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.22 – 4.07 (m, 4H), 2.00 (d, ⁴J_{H-P} = 4.7 Hz, 3H), 1.36 (t, ⁴J_{H-P} = 7.1, 3H), 1.36 (t, ⁴J_{H-P} = 7.1, 3H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -6.3.

These data match previously reported values.^[483]

1,2-Diethyl 3-(diethoxyphosphoryl)cyclopent-3-ene-1,2-dicarboxylate (**9**)



In a flame-dried ACE vial, a solution of trimesitylborane (20 mol%, 21 mg, 0.06 mmol) and tri-*i*-butylphosphine (20 mol%, 11 mg, 0.06 mmol) in toluene (0.3 M) were added to diethyl(propa-1,2-dien-1-yl)phosphonate (1 eq., 50 mg, 0.28 mmol) and diethyl fumarate (2 eq., 90 μL, 0.6 mmol). The ACE vial was sealed and immersed to an already hot oil bath (120 °C). The reaction mixture was stirred for 18 h at 120 °C, then concentrated under vacuum. CH₂Br₂ (20 μL, 28 mmol, 1.0 eq.) was added as NMR probe and the residue submitted to NMR analysis.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (dq, *J* = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 4.17 – 3.93 (m, 9H), 3.51 (dt, *J* = 9.4, 6.3 Hz, 1H), 3.00 – 2.75 (m, 2H), 1.30 – 1.25 (m, 12H).

These data match previously reported values.^[454]

Chapitre III

Développement et synthèse de FLP

SOMMAIRE

I.	Synthèse de FLP déjà rapportées.....	154
1.	Accès aux synthons clefs.....	154
A.	Acides de Lewis forts sensibles à l'hydrolyse	154
B.	Acides de Lewis forts tolérants à l'humidité	156
2.	Accès aux FLP intramoléculaires	158
A.	FLP intramoléculaires basées sur le phosphore et le bore.....	158
a.	FLP intramoléculaires dérivées de cycles aromatiques bifonctionnalisés.....	158
B.	FLP intramoléculaires basées sur l'azote et le bore	161
a.	FLP intramoléculaires dérivées de l'aniline.....	161
b.	FLP intramoléculaires dérivées de la pyridine	162
II.	Intérêt de la structure cyclopropyle – un nouveau « type » de chiralité ?	164
1.	Contextualisation.....	164
2.	Synthèse de FLP dont les fonctions acide et basique sont en positions géminées d'un cyclopropane via la génération d'un carbanion alpha aminé.....	166
A.	En α d'un isonitrile	166
B.	En alpha d'un N(III)	169
III.	Conclusions et perspectives.....	173
IV.	Experimental part	174

CHAPITRE III : AVANT-PROPOS

Le Chapitre III est consacré à la synthèse de FLP ou de précurseurs de FLP. Les travaux exploratoires sur l'accès à des plateformes originales à potentiel catalytique, reposant sur la difonctionnalisation gémérale de cyclopropane, sont également détaillés.

I. Synthèse de FLP déjà rapportées

1. Accès aux synthons clés

A. Acides de Lewis forts sensibles à l'hydrolyse

Les perfluoroarylboranes forment une famille majeure d'organocatalyseurs dont l'usage en tant qu'acides de Lewis a été largement étudié.^[484] $B(C_6F_5)_3$ fait figure de référence au sein de cette famille depuis les années 1990, de par sa haute acidité de Lewis similaire à celles des trihalogénures de bore, mais également de par son encombrement stérique et sa solubilité dans de nombreux solvants organiques.^[54,55,485,486] Le développement de son utilisation ainsi que son accessibilité commerciale en ont fait un acide de Lewis de choix, notamment dans les stratégies FLP.^[53,56,487] La synthèse du tris(pentafluorophényl)borane est décrite à l'échelle de la dizaine de grammes.^[488] Du fait de son importante acidité de Lewis et de sa sensibilité à l'hydrolyse, la préparation et l'utilisation de $B(C_6F_5)_3$ requièrent des conditions strictement anhydres. Parallèlement à son acquisition auprès de différents fournisseurs commerciaux à un coût non négligeable, nous nous sommes intéressés à sa préparation. Celle-ci repose sur la génération du réactif de Grignard à partir du bromopentafluorobenzène et de son addition sur un trihalogénure de bore. La qualité du bromopentafluorobenzène commercial ne permet pas de l'employer tel quel pour accéder au borane perfluoré souhaité ; cependant une distillation fraîchement réalisée sur P_2O_5 a permis d'observer sa formation. L'isolement dudit composé a cependant été problématique, car $B(C_6F_5)_3$ cristallise en fines particules difficilement isolables par filtration. Néanmoins, l'addition d'éther diéthylique en fin de synthèse, associée à un séjour à $-30\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 16 h, permet de former le complexe $(Et_2O) \cdot B(C_6F_5)_3$ cristallisant en maille cubique en plus gros cristaux. Après sublimation, $B(C_6F_5)_3$ (**10**) est isolé avec un rendement de 30% (Schéma III-1).

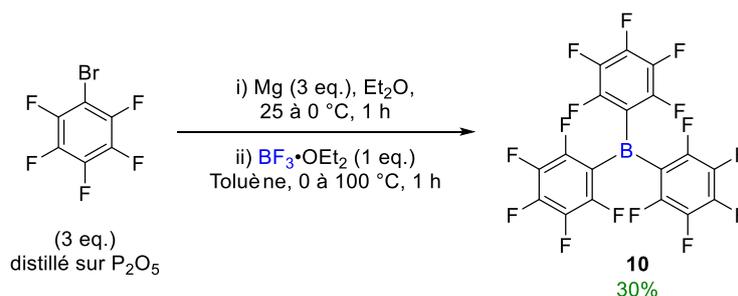


Schéma III-1 : Synthèse du tris(pentafluorophényl)borane

Synthétisé en 1995, le bis(pentafluorophényl)borane $HB(C_6F_5)_2$, ou plus communément borane de Piers, s'est démarqué par son activité en réaction d'hydroboration. Ces mêmes réactions d'hydroboration ont été particulièrement développées, car considérées comme des méthodes de choix pour l'introduction du groupement $-B(C_6F_5)_2$, hautement acide de Lewis, sur des structures complexes. L'accès au borane de Piers est décrit selon plusieurs voies synthétiques, mais deux approches se démarquent nettement.^[489] $HB(C_6F_5)_2$ peut être préparé par traitement du chloroborane $ClB(C_6F_5)_2$ par $Me_2Si(Cl)H$ (Schéma III-2, a).^[230,490] $ClB(C_6F_5)_2$ est lui-même un borane fortement électrophile non disponible commercialement et doit être préparé par transmétallation entre le trichloroborane et le $SnMe_2(C_6F_5)_2$.^[230,491,492] Alternativement, $HB(C_6F_5)_2$ est décrit comme directement accessible en une étape à partir du $B(C_6F_5)_3$ par hydrodésarylation en présence d' Et_3SiH (Schéma III-2, b).^[230] Plus

récemment, Lancaster a décrit une variante de cette seconde approche en remplaçant le triéthylsilane comme réducteur par $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ et en utilisant directement $(\text{Et}_2\text{O})\cdot\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$.^[493]

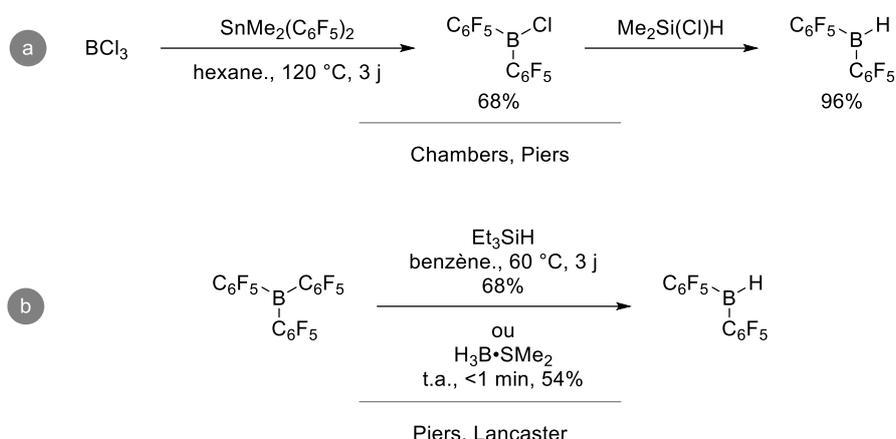
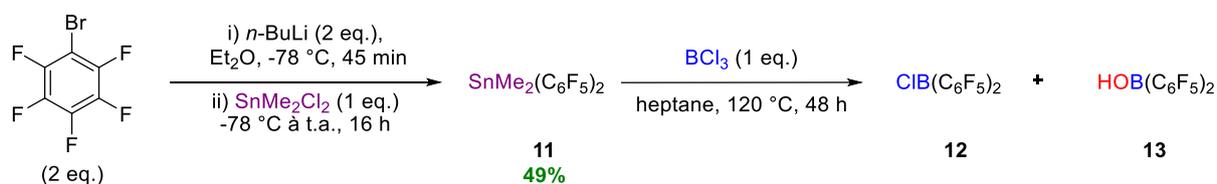


Schéma III-2 : Voies d'accès usuelles au borane de Piers

Le tris(pentafluorophényl)borane étant en effet un réactif commercialement accessible, mais à un coût de l'ordre de la centaine d'euros par gramme, la stratégie de synthèse du borane de Piers en une étape n'avait pas été retenue en première approche. Ainsi afin de préparer le chloroborane, lui-même un réactif récurrent pour la synthèse de FLP intramoléculaire, la synthèse du sel d'étain $\text{SnMe}_2(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ a été réalisée par génération du pentafluorophényllithium sur lequel SnMe_2Cl_2 est ajouté. Le dérivé d'étain **11** issu de la transmétallation a été isolé avec un rendement de 49%. Cependant la synthèse du chloroborane **12** n'a pas abouti après de multiples essais. Les sublimations successives et l'étanchéité du système ont sans doute eu raison du chloroborane puisque l'acide borinique $\text{HOB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ **13** a pu être isolé, soit en qualité de seule espèce, soit en mélange avec le chloroborane **12** dans un ratio (1 : 3) (Schéma III-3). L'utilisation du chloroborane **12** en mélange avec une fraction hydrolysée pour former de nouvelles espèces hautement sensibles à l'hydrolyse ne nous a pas semblé judicieuse.



Entrée	Cl-B(C ₆ F ₅) ₂	HO-B(C ₆ F ₅) ₂
1	0%	24%
2	Mélange 1 : 3	

Schéma III-3 : Synthèse du Cl-B(C₆F₅)₂

Cette approche n'ayant pas porté ses fruits, l'hydrodésarylation du tris(pentafluorophényl)borane **10** a été réalisée avec un lot de substrat commercial (Schéma III-4). Placé dans un tube scellé à 60 °C pendant trois jours, aucune précipitation de ce qui devrait être $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ n'est observée, et ce, à des concentrations jusqu'à deux fois inférieures (0.05 M) à celles décrites. Les analyses spectroscopiques indiquent la formation du borane de Piers, mais qui coexiste avec une quantité non négligeable du substrat de départ, que ce soit après trois ou cinq jours de réaction. La quantification de cette conversion n'a pas été réalisée. Une approche séquentielle avec ajout d'un nouvel équivalent de triéthylsilane a été réalisée, menant cependant à la complexification du milieu réactionnel duquel le borane de Piers n'a pu être isolé.



Schéma III-4 : Synthèse du borane de Piers à partir du tris(pentafluorophényl)borane

Cette incapacité à préparer le chloroborane $\text{ClB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ ainsi que le borane de Piers $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$, deux intermédiaires clés pour la préparation de nombreuses FLP intramoléculaires, a été une réelle limitation à la réalisation du projet. Utiliser des FLP dont le champ d'applications est déjà connu et dont les réactivités sur certains systèmes ont déjà pu être comparées aurait été une base pertinente pour activer les cycles contraints.

B. Acides de Lewis forts tolérants à l'humidité

Dans un effort de se soustraire à l'utilisation de boranes présentant une forte acidité de Lewis et une forte sensibilité à l'hydrolyse et afin de rester au plus près du $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, acide de Lewis de référence en chimie des FLP, nous nous sommes intéressés aux boranes présentant une acidité de Lewis élevée tout en étant plus tolérants à l'humidité et dont l'usage en chimie des FLP a déjà été corroboré.^[364,365] Cependant il est à noter que des alternatives métalliques ou dérivés d'éléments d'autres groupes, moins sensibles à l'humidité et compatibles avec une réactivité de type FLP ont également été développées.^[494]

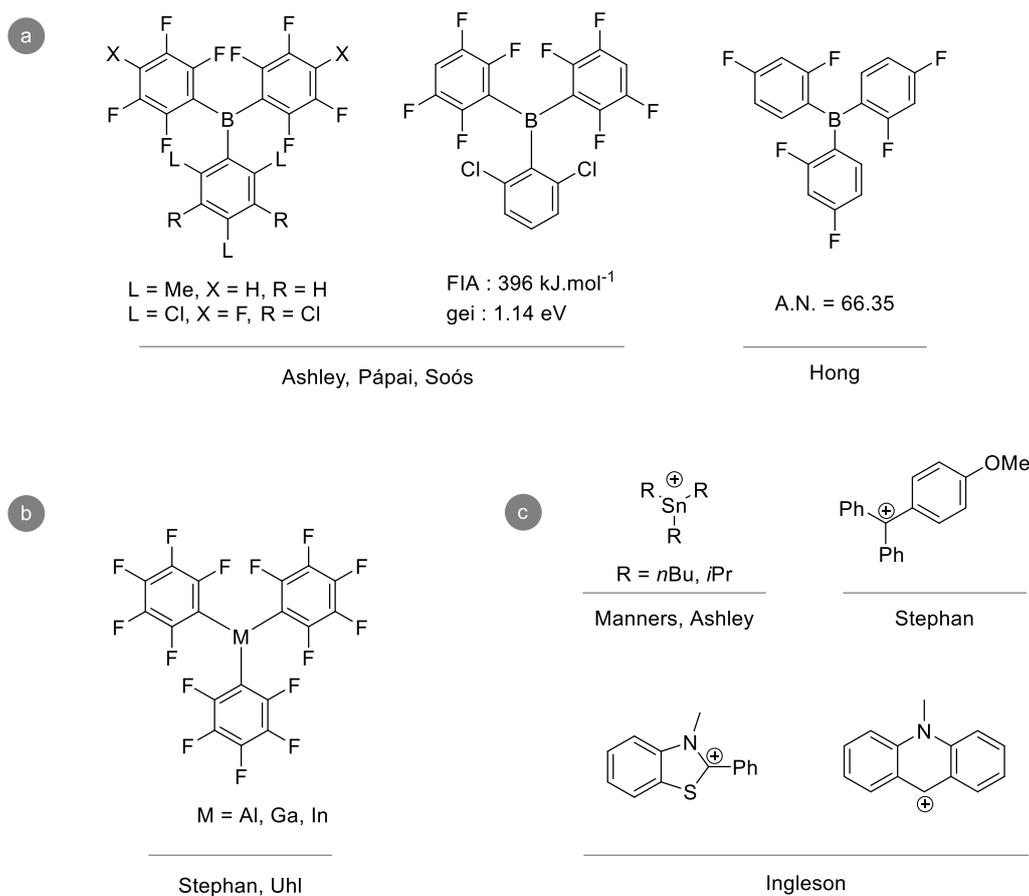


Schéma III-5 : Exemples non exhaustifs d'acides de Lewis actifs en chimie des FLP et stables à l'air et/ou l'humidité : a) dérivés borés ; b) autres dérivés du groupe 13 ; c) dérivés du groupe 14

Pápai et Soós ont développé le borane $B(C_6F_5)_2(2,6-Cl_2C_6H_3)$, borane triarylé polyfluoré stable à l'humidité dont l'acidité de Lewis le place dans la catégorie des acides de Lewis forts (FIA = 396 kJ.mol^{-1} avec pour comparaison FIA $B(C_6F_5)_3 = 453 \text{ kJ.mol}^{-1}$ [42] ; A.N. $B(C_6F_5)_3 = 77.49$ [365] et FIA $SbF_5 = 506 \text{ kJ.mol}^{-1}$ [495]) et présentant une activité en hydrogénation en tant que partenaire de FLP. [208] D'une forte acidité de Lewis, stériquement encombré et ne possédant pas de groupement fluoré en *para* des aryles, ce dérivé boré a été choisi comme substitutif au tris(pentafluorophényl)borane.

À partir du 1,3-dichlorobenzène, une lithiation puis un piégeage par le borate de triméthyle, suivis d'une hydrolyse acide ont conduit à l'obtention de l'acide boronique **14** avec un rendement de 85%. L'obtention du sel de trifluoroborate **15** est réalisée avec 87% de rendement. L'addition du réactif de Grignard sur le sel de potassium **15** conduit à l'obtention d'un résidu biphasique composé d'un solide amorphe parsemé de cristaux. Les analyses spectroscopiques indiquent la présence du borane **16** attendu. Cependant les multiples tentatives de purification (extraction dans le toluène à chaud, lavage à l'hexane, recristallisation, etc.) n'ont pas conduit à son isolement (Schéma III-6). Des efforts supplémentaires au niveau de l'optimisation du nombre d'équivalents lors de la synthèse ou de la purification conduiraient vraisemblablement à l'isolement du borane désiré.

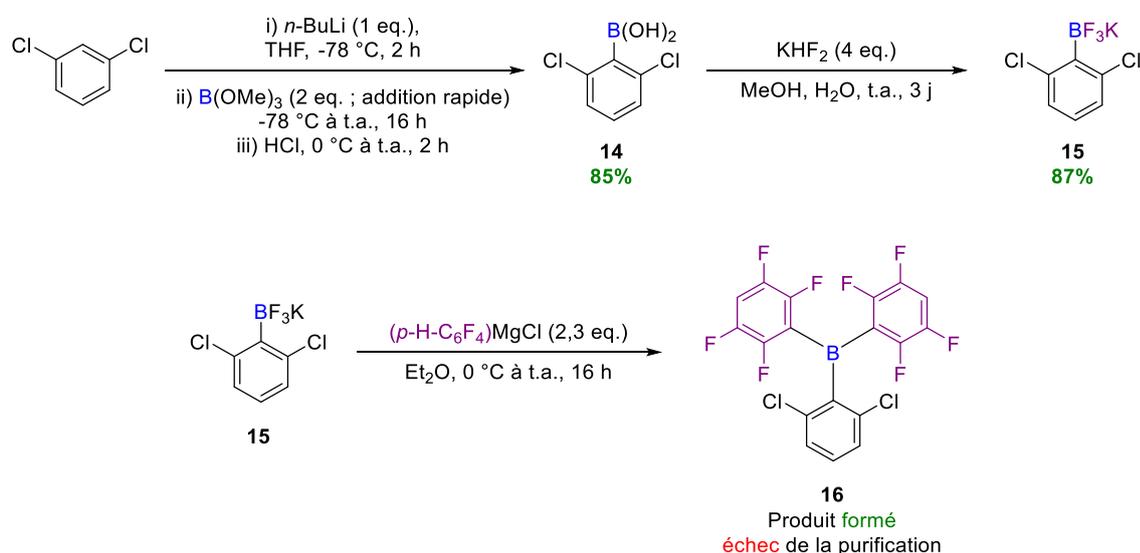


Schéma III-6 : Schéma réactionnel pour la préparation du borane **16**.

2. Accès aux FLP intramoléculaires

A. FLP intramoléculaires basées sur le phosphore et le bore

a. FLP intramoléculaires dérivées de cycles aromatiques bifonctionnalisés

Comme mentionné précédemment, l'impossibilité de préparer le borane de Piers et le chlorobis(pentafluorophényl)borane dans une qualité acceptable a considérablement limité les options disponibles pour préparer des FLP intramoléculaires. Cependant la synthèse de certaines FLP reposant sur le bore peut également se passer de l'utilisation d'hydroboranes ou de chloroboranes et utiliser des halogénoboranes commerciaux. Dans un premier temps nous nous sommes intéressés aux FLP intramoléculaires reposant sur une structure aromatique (Schéma III-7).

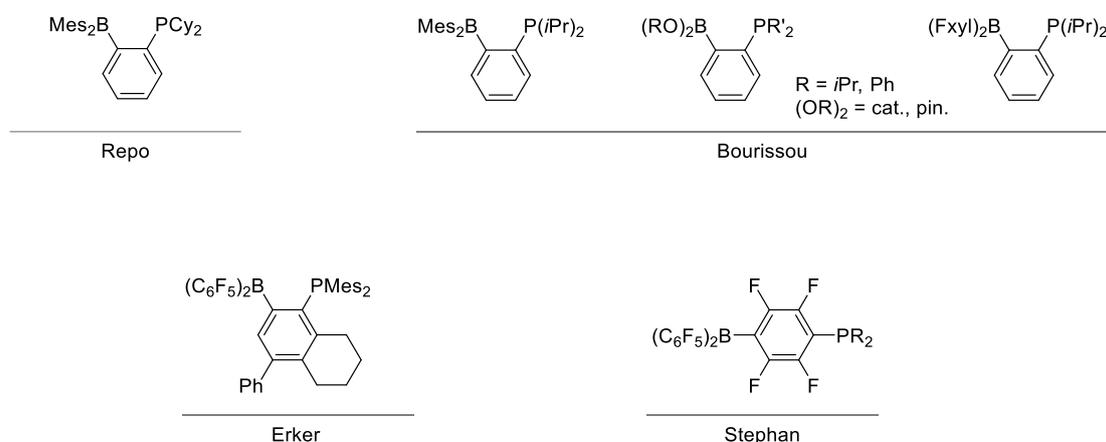


Schéma III-7 : Exemples de FLP intramoléculaire phosphino-borée basée sur un cycle aromatique.

On peut noter que la première synthèse d'*o*-boranylphénylphosphines par métallation d'une 2-halogénophénylphosphine et substitution nucléophile concomitante sur un halogénoborane peut être datée des travaux de 1991 d'Arbuzov.^[496] En 2007, dans une démarche d'identification des phosphazotures, intermédiaires jusqu'alors non-isolés de la réaction de Staudinger, Bourissou utilise des dérivés de type arylphosphines *ortho*-borées, récemment présentés comme de nouveaux ligands amphiphiles pour les métaux de transitions, car ces derniers ont la particularité de posséder un groupement boré pouvant stabiliser l'amine en α du phosphore.^[497] Ces travaux peuvent être considérés comme le premier développement d'une réactivité de type FLP sur cette famille de dérivés de phosphines *o*-borées.

La synthèse de dérivés de cette famille afin d'utiliser leurs propriétés de catalyseurs FLP a alors été entreprise. Dans un premier temps, plusieurs conditions décrites pour la synthèse de la (2-bromophényl)diphénylphosphine **17** ont été essayées avant d'obtenir la phosphine *o*-bromée (Schéma III-8). Les conditions décrites par César, basées sur l'échange halogène-métal par le *n*-Buli en conditions stœchiométriques à -110 °C suivi du piégeage de l'intermédiaire lithié à l'aide de la chlorodiphénylphosphine n'ont ici conduit qu'à l'obtention d'un milieu réactionnel complexe dans lequel seules des traces de l'*ortho*-bromophosphine **17** ont pu être détectées (Schéma III-8, a). Deux approches alternatives auront permis d'accéder à la (2-bromophényl)diphénylphosphine (**17**) désirée, avec des rendements variables : l'échange halogène-métal par l'*i*PrMgCl et le piégeage par la chlorophosphine permet l'isolement du produit avec un rendement de 79% alors que l'application de conditions de Buchwald^[498] pour réaliser la formation de la liaison C-P par catalyse au cuivre n'a conduit qu'à un rendement isolé de 23% (Schéma III-8, b).

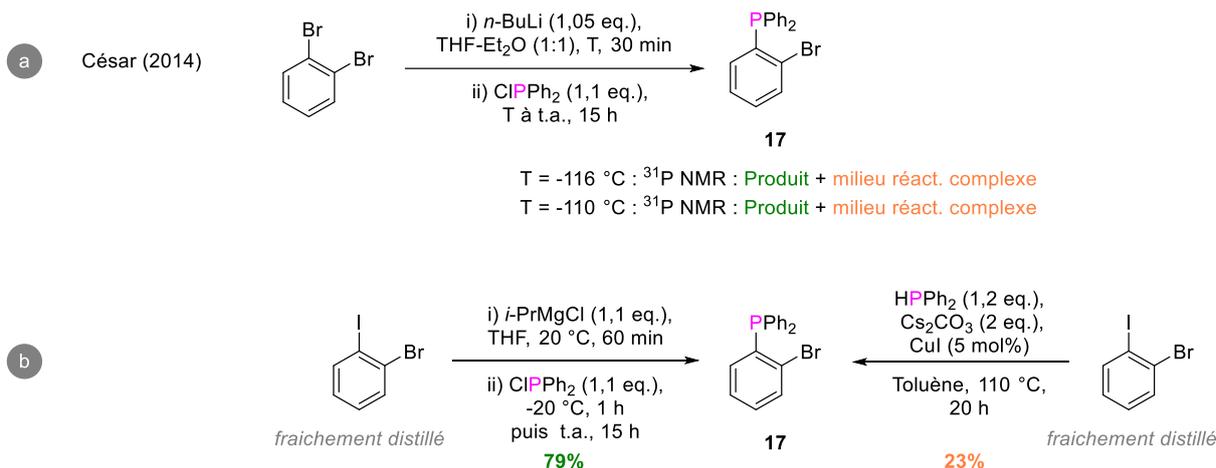


Schéma III-8 : Synthèse de la (2-bromophényl)diphénylphosphine (17)

L'introduction de groupes borés en *ortho* du phosphore a alors pu être envisagée. La méthode la plus répandue repose sur la génération d'un intermédiaire lithié par échange brome-lithium suivi du piégeage par un bore électrophile. Deux approches pour la synthèse de l'intermédiaire lithié sont décrites : la précipitation du dérivé lithié dans Et₂O suivie de son utilisation directe ou de son isolement ; ou la génération de l'espèce lithiée *in situ* à basse température dans le THF et sa fonctionnalisation concomitante.

Au sein de cette première approche, la précipitation du sel de lithium est décrite comme réalisable soit à température ambiante^[499], soit à 0 °C^[500]. Les deux protocoles ont été suivis, conduisant à la précipitation de solides dans un milieu réactionnel de couleur jaune (Schéma III-9, a). Cependant, l'addition de fluorodiméthylborane dans les conditions décrites n'a jamais permis d'observer la formation de la phosphine borée attendue. Ces travaux ont été dupliqués avec de nouveaux lots de solvants fraîchement distillés, mais sans succès. La formation de l'intermédiaire lithié a alors été contestée bien que ce dernier ait en effet été isolé dès 1991 et est communément préparé à l'échelle de la millimole.^[501] Réalisé à température ambiante, le solide issu de l'addition de *n*-BuLi sur (2-Br-C₆H₄)PPh₂ (17) a alors été purifié par lavages successifs à l'éther diéthylique. Une fois séché à la rampe et introduit en boîte à gant, le solide blanc obtenu a été analysé, ne révélant que la présence de la triphénylphosphine. Les analyses spectroscopiques ont été réalisées dans le C₆D₆ au lieu du d₈-THF qui est le solvant deutéré décrit pour la caractérisation de cette espèce même si ce lithien tend à se décomposer dans le THF au-dessus de -20 °C.^[501] Aucune formation du produit n'a pu être observée dans le d₈-THF. La réaction a été dupliquée avec nouveau lot de Et₂O fraîchement distillé et de phosphine recristallisée. Ces essais se sont soldés par cette même conclusion : la lithiation a été réalisée avec succès, mais l'intermédiaire lithié n'a pu être isolé.

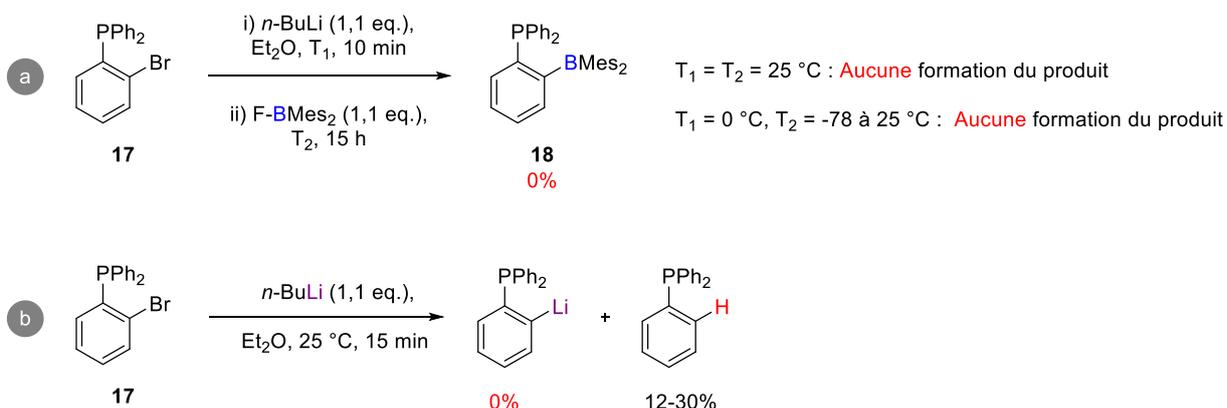


Schéma III-9 : Synthèse de phosphines *ortho*-borées par précipitation d'un sel de lithium dans le Et₂O

Cette approche n'ayant pas été couronnée de succès, la génération *in situ* à froid dans le THF a alors été tentée dans des conditions décrites.^[502] L'utilisation de triméthoxyborane de qualité commerciale n'a pas permis d'observer la formation du produit **19** attendu. Cependant la purification du triméthoxyborane par distillation sur sodium et son utilisation immédiate aura permis d'observer la formation de la phosphine borée en tant que produit majoritaire. Contraint par la sensibilité de ces espèces, le dérivé de diméthoxyborane **19** n'a malheureusement pas pu être isolé.

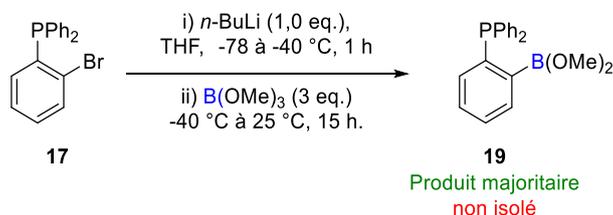


Schéma III-10 : Synthèse de phosphines ortho-borées par synthèse *in situ* de l'intermédiaire lithié à froid.

Une dernière approche aura été investiguée, reposant cette fois sur la borylation de la triphénylphosphine en *ortho* du phosphore par activation C-H catalysée par le rhodium.^[503] Dans cette méthode, la phosphine *ortho*-fonctionnalisée par un groupe pinacolboranyl est protégée en fin de réaction par un équivalent de borane pour assurer sa stabilité vis-à-vis de l'oxydation par l'air et permettre sa purification par chromatographie sur gel de silice. Bien que la formation de la phosphine *ortho*-borylée ait bien été observée dans le brut réactionnel, les purifications successives réalisées (chromatographie sur gel de silice et recristallisation) ont conduit à la dégradation du produit (Schéma III-11). De plus, l'introduction du groupement boré pinacolique impliquerait la nécessité du développement de post-fonctionnalisations du borane afin de l'encombrer stériquement et de se rapprocher des boranes encombrés typiques des FLP.

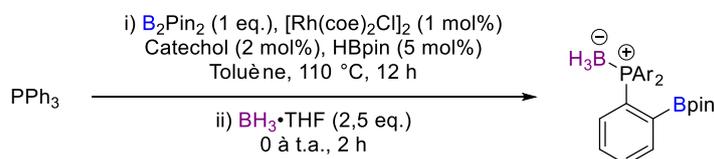


Schéma III-11 : Borylation par activation C-H de la triphénylphosphine, dans les conditions de Shi.

La synthèse de FLP ou de structures apparentées bifonctionnelles de type phosphine/borane s'appuyant sur une plateforme arylique n'a pas été réalisée avec succès. La haute sensibilité de la phosphine à l'oxydation étant un facteur à ne pas négliger, la préparation d'autres FLP considérées comme plus stables a été envisagée.

B. FLP intramoléculaires basées sur l'azote et le bore

a. FLP intramoléculaires dérivées de l'aniline.

De nombreuses FLP intramoléculaires basées sur l'azote et le bore ont également été développées. On peut notamment citer les 2-boryl-*N,N*-dialkyl- ou diarylanilines, développées et étudiées par Repo^[504,505], Fontaine^[506,507] ou Piers^[508] (Schéma III-12).

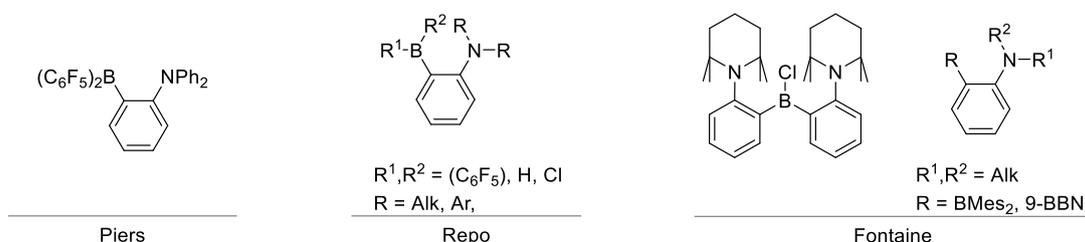


Schéma III-12 : Exemples de FLP intramoléculaires basées sur l'aniline et le bore

Limités par l'utilisation d'halogénoboranes commerciaux, nous avons donc, dans un premier temps, dupliqué les travaux de Stephan et Fontaine afin de synthétiser une FLP à partir du fluorodimésitylborane commercial. La lithiation de la 2-bromo-*N,N*-diméthylaniline **20** a été réalisée à 0 °C avec un bon rendement. La borylation du composé lithié avec le fluorodimésitylborane a permis d'isoler l'ambiphile N/B **21** avec un rendement pratiquement quantitatif. Fontaine et Stephan ont notamment déjà montré le potentiel du composé **21** comme FLP pour l'activation de CO₂ et de H₂ à 80 °C.^[506]

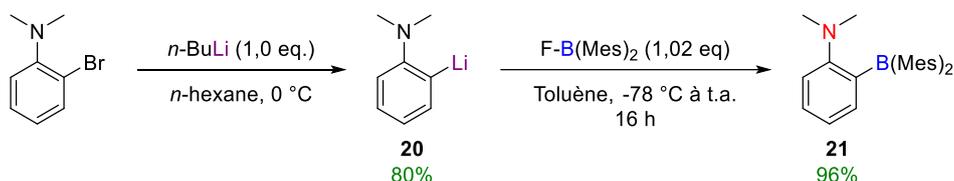
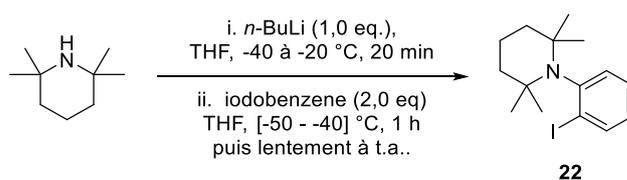


Schéma III-13 : Synthèse de FLP intra **21**

Une diversification de la structure a alors été entreprise en modifiant les groupements alkyles de l'aniline. La 1-(2-iodophényl)-2,2,6,6-tetraméthylpipéridine **22**, déjà utilisée à des fins de synthèse de FLP, s'est imposée comme la prochaine étape logique. L'action du tétraméthylpipéridure de lithium (LTMP), généré par addition de *n*-BuLi sur la tétraméthylpipéridine à basse température, sur un iodoaryle induit la génération du benzyne correspondant qui, à son tour, peut réagir avec la LTMP par addition nucléophile et former le dérivé d'aniline *ortho*-lithié. Ce dernier est alors piégé par l'atome d'iode d'une molécule d'iodoarène pour former la 1-(2-iodophényl)-2,2,6,6-tetraméthylpipéridine **22** attendue.^[504,509] Les essais effectués ont conduit à la formation du produit au sein d'un mélange complexe (Schéma III-14). Que ce soit par purification par chromatographie sur gel de silice ou par distillation *via* l'utilisation d'un Kugelrohr, le produit n'a pu être isolé, car systématiquement dégradé lors de distillations successives.



22
Dégradation par purification

Schéma III-14 : Synthèse de la 1-(2-iodophényl)-2,2,6,6-tetraméthylpipéridine

Une optimisation des conditions réactionnelles serait pertinente afin de limiter les sous-produits de cette voie de synthèse. Cependant la FLP **21** ayant été préparée avec succès, elle servira de premier jalon pour estimer le potentiel de cette famille de FLP sur l'activation de cycle contraint (Chapitre II).

b. FLP intramoléculaires dérivées de la pyridine

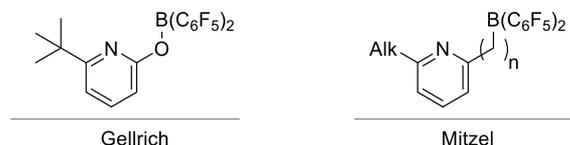


Schéma III-15 : Exemples de FLP dérivées de la pyridine et du bore

Inspiré par les travaux de Repo, Mitzel a souligné que l'introduction d'un groupement donneur mésomère en *para* de l'azote de la pyridine augmente la nucléophilie de l'azote. Cependant avec le groupe $-B(C_6F_5)_2$, les composés ambiphiles N/B dérivés des pyridines **26** et **27** ne sont pas frustrés, au contraire, car la liaison N-B est trop forte.^[510] Bien que Mitzel ait montré que l'introduction d'un groupe encombrant en *ortho* de la pyridine, associé à un éloignement des deux sites, puissent rétablir une activité catalytique typique d'une FLP, nous envisageons une autre approche. En substituant le groupe $-B(C_6F_5)_2$ par un borane moins acide de Lewis, la liaison N-B serait fragilisée, ce qui pourrait rétablir une activité duale de type FLP. L'introduction du groupe $-B(C_6F_5)_2$ ne pouvant pas être réalisée à partir d'une source commerciale, l'utilisation de fluoroborane commerciaux permettrait de résoudre tous ces problèmes de manière simultanée : préparer une FLP catalytiquement active et facilement synthétisable.

Nous avons réalisé la préparation de pyridines *para*-fonctionnalisées à partir de la lutidine (Schéma III-16). Les formations de l'oxide de pyridinium **23** puis du chlorhydrate **24** permettent de réaliser la *para*-chloration de la lutidine, nécessaire à l'introduction du groupement donneur mésomère, ici une amine, en *para*. Lors de la chloration et de manière classique, un mélange des produits issus de la *para*-chloration de la pyridine et de la chloration du méthyle est obtenu. La différence de réactivité des groupements chlorés des deux dérivés est telle qu'un traitement du mélange par la triéthylamine permet de sélectivement former le sel d'alkylammonium du sous-produit chlorométhylé.^[511] La substitution nucléophile aromatique du chlore aura été réalisée avec la pipéridine et la diméthylamine, sans solvant et dans des tubes scellés, formant respectivement les composés **26** et **27**. Différents tubes scellés ont été utilisés (*p. ex.* tubes micro-ondes Biotage avec septum sertis, tubes ACE), mais chaque itération s'est soldée par la destruction du joint. L'augmentation de l'espace de tête du réacteur n'a pas permis d'éviter ces accidents. La duplication et surtout la montée en échelle de cette étape devraient être réalisées avec les plus grandes précautions.

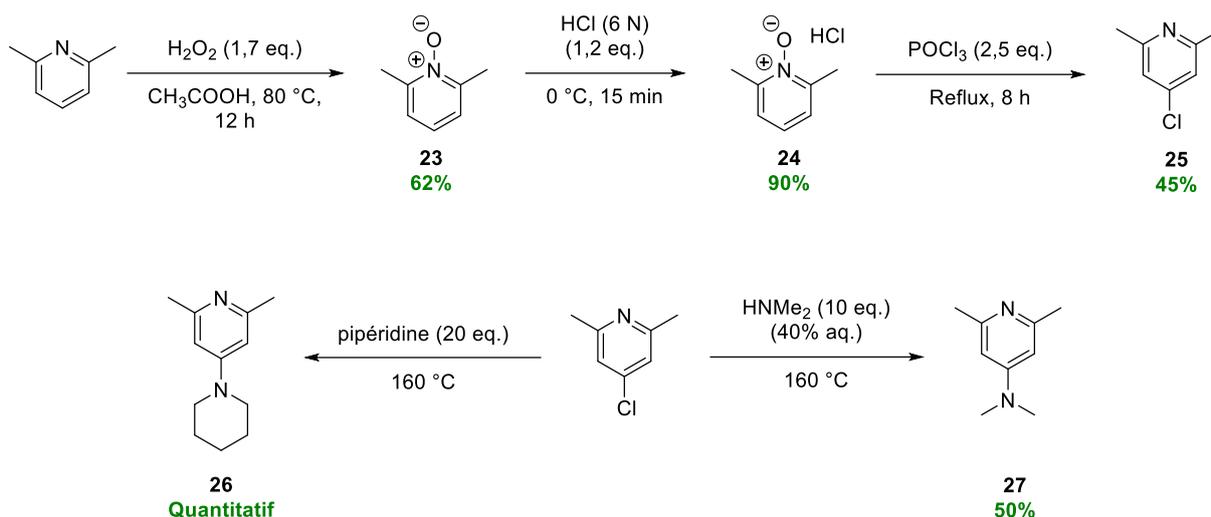


Schéma III-16 : Synthèse de pyridines *para*-fonctionnalisées

La lithiation latérale et la fonctionnalisation ont alors été investiguées sur ces deux 2,6-diméthylpyridines *para*-aminées. La déprotonation du dérivé de la pipéridine **26** a conduit à l'obtention d'un mélange entre le substrat et le dérivé lithié **29** (respectivement 45% et 32%) (Schéma III-17, a). Ce même protocole appliqué au dérivé *N,N*-diméthylé (**27**) ne permet pas d'isoler le dérivé lithié correspondant, seulement de récupérer le substrat. L'absence d'isolement n'induisant pas forcément l'absence de génération, une tentative de piégeage par du méthanol deutéré a été réalisée. Le produit de deutération **30** n'a pas pu être observé dans les conditions réactionnelles testées, appuyant l'hypothèse d'une absence de lithiation (Schéma III-17, b). L'ajout de fluorodimésitylborane au dérivé lithié **29** a alors été réalisée dans les conditions standard décrites par Mitzel, menant à l'obtention d'un milieu réactionnel complexe dans lequel aucune trace du composé amino-boré **30** n'a pu être détectée (Schéma III-17, c).

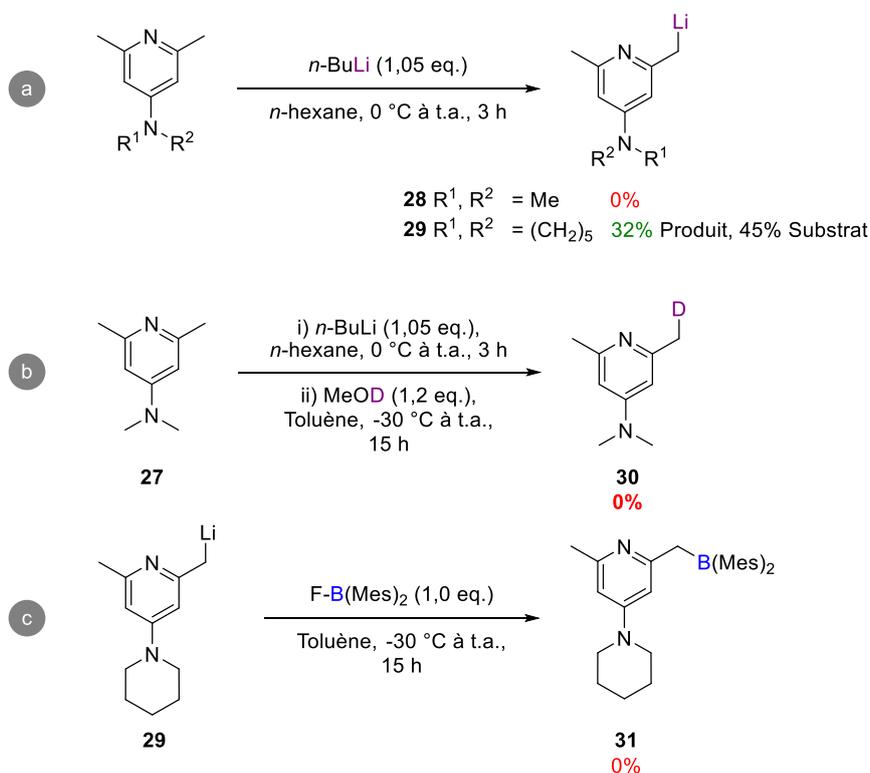


Schéma III-17 : Lithiation latérale des dérivés de pyridine et post-fonctionnalisation par un électrophile boré.

Il est à noter que le fluorodimésitylborane n'a jamais été décrit comme un électrophile pertinent pour accéder à des FLP dérivées de la lutidine, seulement le chlorobis(pentafluorophényl)borane. Ainsi aucune FLP n'a pu être obtenue par cette voie de synthèse.

II. Intérêt de la structure cyclopropyle – un nouveau « type » de chiralité ?

1. Contextualisation

L'activation des cycles contraints est une composante majeure de ces travaux de recherche avec notamment une section dédiée à l'activation de cyclopropanes par l'action conjointe d'un acide et d'une base de Lewis (Chapitre II). Alors même que nous avons utilisé les cyclopropanes comme des synthons voués à perdre leur géométrie et propriétés particulières par ouverture ou agrandissement du cycle, nous avons décidé de prendre à contre-pied cette approche en repensant l'utilisation du motif cyclopropyle. Attentifs au développement de FLP géminales, il n'existe à notre connaissance aucun catalyseur de type FLP développé sur une structure de type cyclopropyle (Schéma III-18).^[512–521] Plus largement, l'introduction de fonctions acides (dérivés du bore) et bases de Lewis (dérivées de l'azote ou du phosphore) de manière géminale sur cette structure est extrêmement peu commun (Schéma III-19).^[522–525] La résistance des cyclopropanes aux FLP, montrée dans le Chapitre II, illustre la stabilité de cette charpente ce qui pourrait permettre d'éviter une autodestruction de la FLP.

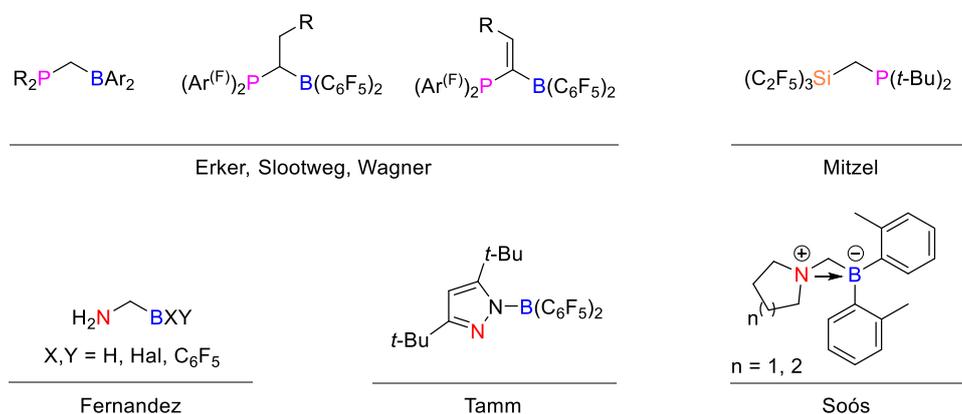


Schéma III-18 : Sélection représentative de FLP géminées

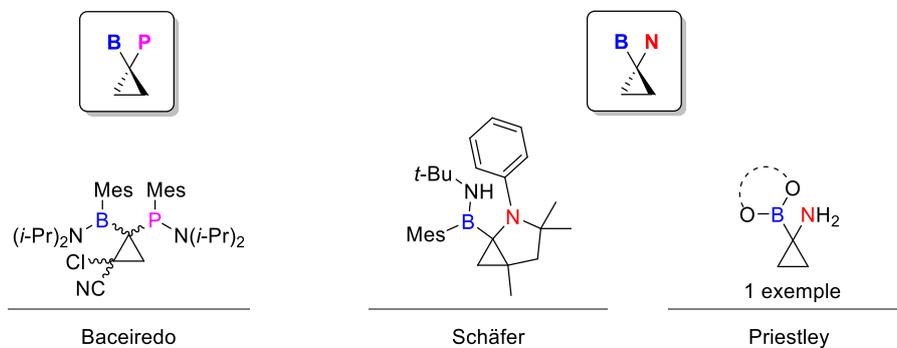
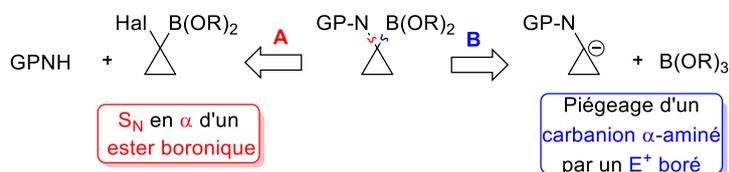


Schéma III-19 : Sélection de structures possédant des groupes borés et aminés / phosphorés en position géminale sur une charpente cyclopropane

Cette lacune dans la littérature nous a alors poussé à nous intéresser à la difonctionnalisation gémérale de cyclopropane par un acide et une base de Lewis. Ce faisant, nous cherchons à développer l'accès à ces structures originales et à estimer leurs propriétés catalytiques. En cas de succès, des FLP chirales pourront être ensuite synthétisée en s'appuyant sur une charpente cyclopropane chirale. Afin de s'affranchir de la sensibilité des phosphines à l'oxydation, seuls les dérivés amino-borés gémérés seront considérés dans un premier temps.

En réalisant une analyse rétro-synthétique pour accéder à cette famille de composés, nous pouvons nous apercevoir que seules deux approches se démarquent : l'introduction d'une fonction amine sur un cyclopropane boré ou, inversement, l'introduction d'une fonction borée sur un dérivé de type cyclopropylamine (Schéma III-20). L'introduction de la fonction amine par substitution d'un groupement partant géméré du bore semble compromise : la réalisation d'une stratégie de type homologation de Matteson^[526-528], bien que documentée sur des carbones quaternaires^[529], n'a jamais été décrite sur un cyclopropane. Des recherches en ce sens semblent néanmoins avoir été réalisées comme le rapporte Priestley, mais sans succès.^[524] Alternativement, le piégeage d'un électrophile boré par un carbanion en α d'un azote semble beaucoup plus accessible.^[530]



GP : groupe protecteur

Schéma III-20 : analyse rétro-synthétique pour accéder aux cyclopropanes amino-borés de manière gémérale

Les travaux de Priestley *et al.*^[524] sur la synthèse de peptidomimétiques, de type dérivés aminés d'esters cyclopropaneboroniques, donnent une base solide pour le développement de ce genre d'espèce (Schéma III-21, a). S'appuyant sur les travaux de Schollkopf^[531] sur la métallation d'isonitriles et avec la déprotonation de l'isonitrile de cyclopropane déjà décrite^[532], Priestley a introduit le triisopropyl borate en α du groupement isonitrile qui a ensuite été hydrolysé en acide boronique. Souhaitant protéger cette fonction, le pinanediol a été choisi pour former le dialcoxyborane correspondant. À ce jour seuls deux publications et un brevet décrivent la préparation d'esters boroniques en α d'un isonitrile.^[533,534] Cependant, pour le développement de catalyseurs de type FLP, deux possibilités s'offrent à nous. D'une part la fonction isonitrile pourra être exploitée pour réaliser l'introduction du groupement boré (dans la continuité des travaux de Priestley) puis transformée en amine tertiaire ; cette transformation pourra être effectuée par réduction de l'isonitrile puis aminations réductrices successives, couplage de Chan-Lam ou encore réaction de Buchwald-Hartwig. D'autre part, nous pourrions préférer l'introduction de la fonction aminée désirée en début de synthèse pour ensuite introduire le groupement boré comme dernière étape de fonctionnalisation (Schéma III-21, b). Les deux approches seront investiguées.

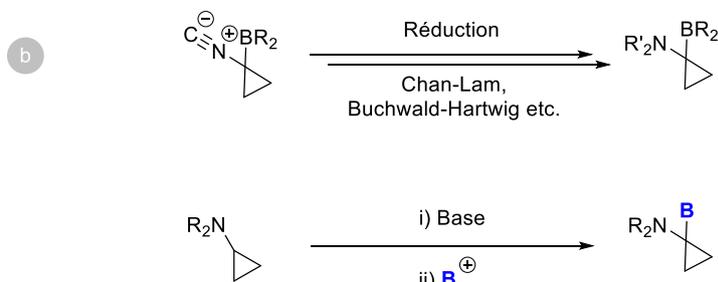
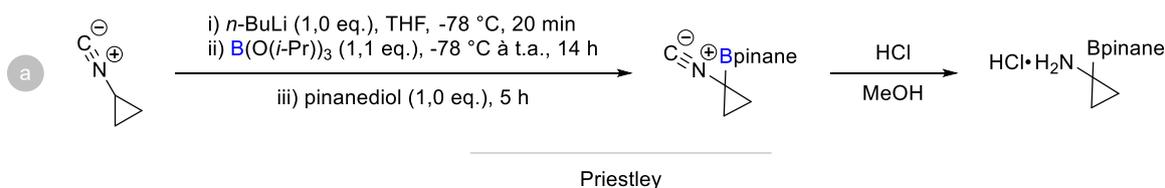
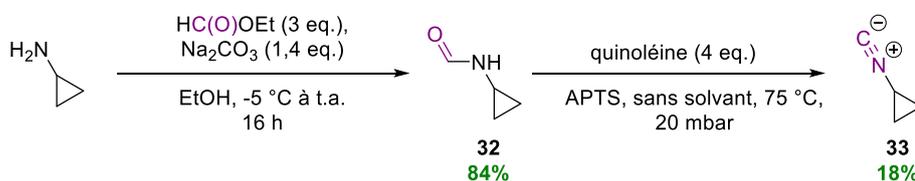


Schéma III-21 : a) Synthèse d'ester α -aminocyclopropaneboronique par Priestley ; b) Ajustement de la stratégie synthétique pour accéder à des structures typiques de FLP

2. Synthèse de FLP dont les fonctions acide et basique sont en positions géminées d'un cyclopropane via la génération d'un carbanion α aminé

A. En α d'un isonitrile

Dans un premier temps, nous nous sommes concentrés sur la synthèse de l'isonitrile, substrat primordial pour effectuer la déprotonation en α de l'isonitrile, sur le carbone tertiaire du cyclopropane. La préparation du *N*-cyclopropylformamide **32** à partir de la cyclopropylamine et du formiate d'éthyle a été réalisée avec un rendement allant jusqu'à 84% (Schéma III-22). Reprenant les conditions de Schöllkopf^[535], elles-mêmes tirées des travaux précurseurs d'Hertler et de Corey^[536], la déshydratation du *N*-cyclopropylformamide a été réalisée à 75 °C en présence de quinoléine et d'APTS. L'ajout goutte à goutte du formamide dans le réacteur chauffé sous pression réduite (~20 mbar) permet de distiller et de collecter l'isonitrile **33** dans une tubulure réfrigérée dans un bain acétone-CO_{2(s)}. L'isonitrile a été obtenu avec un rendement de seulement 18% et toute tentative de montée en échelle de l'ordre du gramme a fait chuter le rendement à 12%, ne permettant d'obtenir qu'une fraction d'une centaine de mg par expérience, fraction contaminée par environ 5% de quinoléine. De plus l'isonitrile **33**, collecté sous atmosphère protectrice en tant que liquide incolore, devient opaque et se dégrade après quelques heures.



Echelle du gramme : 12%
Contamination par quinoline
Instabilité en quelques heures

Schéma III-22 : Préparation de l'isonitrile **33** par déshydratation du formylcyclopropane, méthode de Hertler et Corey.

Cependant de nombreuses alternatives pour synthétiser les isonitriles existent (Schéma III-23).^[537-541]

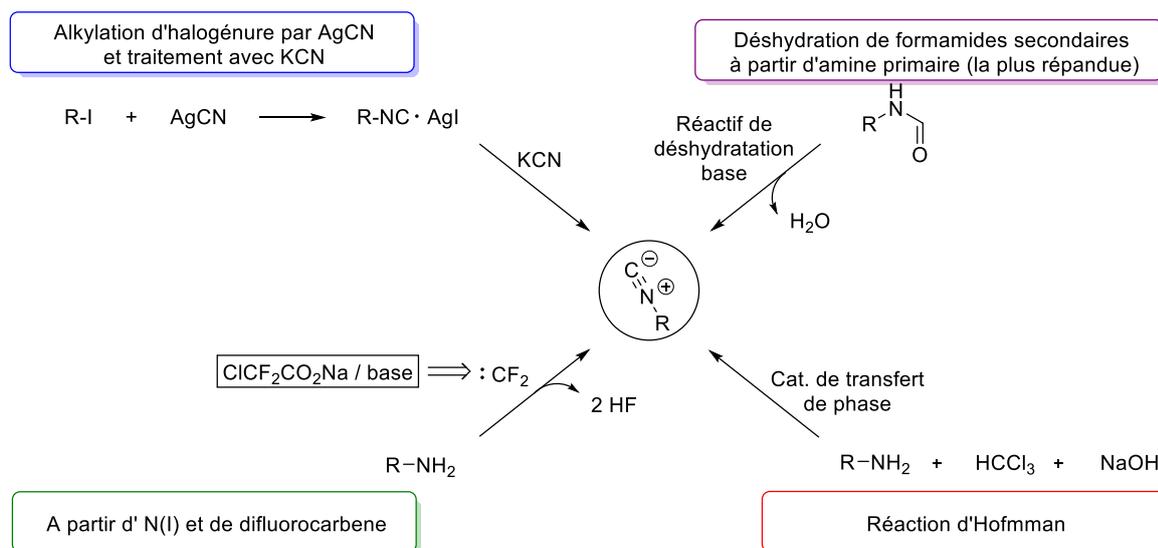


Schéma III-23 : Sélection de réactions pour la synthèse d'isonitriles

D'autres conditions réactionnelles pour réaliser la déshydratation du formamide **32** ont été tentées : l'utilisation du réactif de Burgess n'a pas conduit à l'observation de la formation de l'isonitrile **33** (Schéma III-24, a). L'utilisation de P_4O_{10} , desséchant bien connu pour la purification des isonitriles, a permis d'observer la formation d'un mélange formamide-isonitrile avec un ratio de (65 : 35), cependant l'augmentation de la température ou du temps de réaction n'a pas modifié cet équilibre. De plus l'isolement de l'isonitrile n'a pas pu être réalisée : l'isocyanure de cyclopropane, volatil, est soit perdu lors de la concentration de la phase organique, soit perdu lors de la distillation réalisée sur le brut réactionnel (Schéma III-24, b). L'utilisation de triphosgène associé à la *N*-méthylmorpholine a bien conduit à la formation de l'isonitrile, cependant ce dernier, soluble en milieux aqueux, n'a pas pu être isolé.

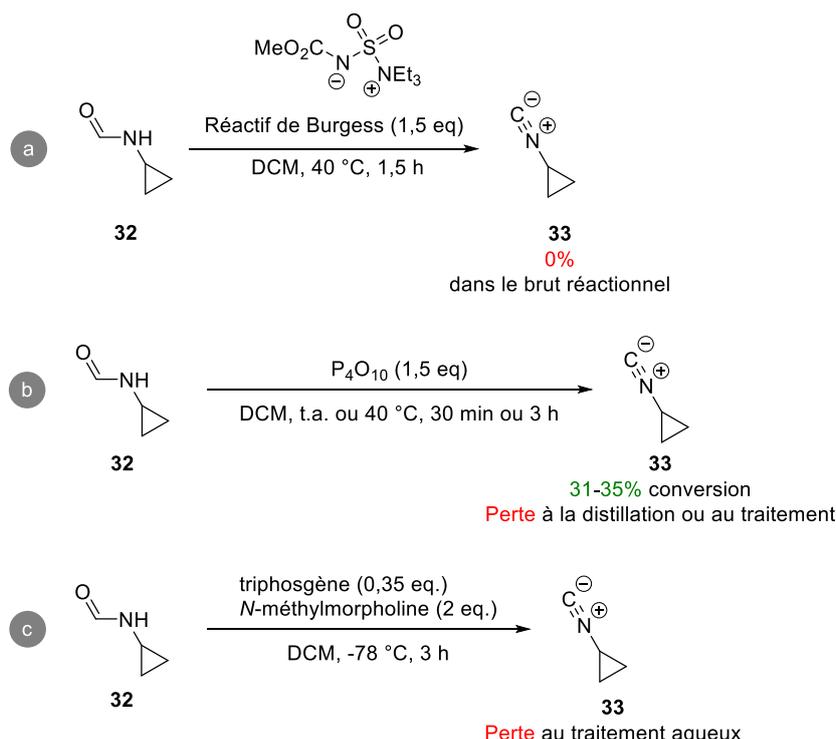


Schéma III-24 : Synthèse de **33** par déshydratation du formamide **32**

Une réaction d'Hoffmann a été réalisée, menant à la formation de l'isonitrile, mais l'isolement du produit **33**, partagé entre le milieu aqueux et la phase organique n'a pu être réalisé avec succès.

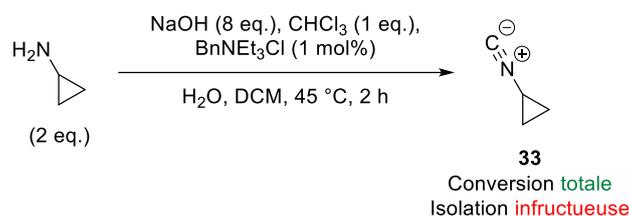


Schéma III-25 : Réaction d'Hoffmann pour la préparation d'isocyanocyclopropane **33**

Concernant la stratégie de type Gautier, elle présente une limite majeure : l'accès au iodocyclopropane qui n'est pas trivial (Schéma III-26). La formation du iodocyclopropane peut en effet être réalisée par échange brome-lithium et piégeage par une solution de diiode.^[542] Cependant l'utilisation de *n*-BuLi à la place de lithium élémentaire n'a pas permis d'observer la formation du iodocyclopropane. La réaction de Finkelstein avec KI induit une conversion totale du bromocyclopropane, mais l'isolement du iodocyclopropane par distillation fut un échec.

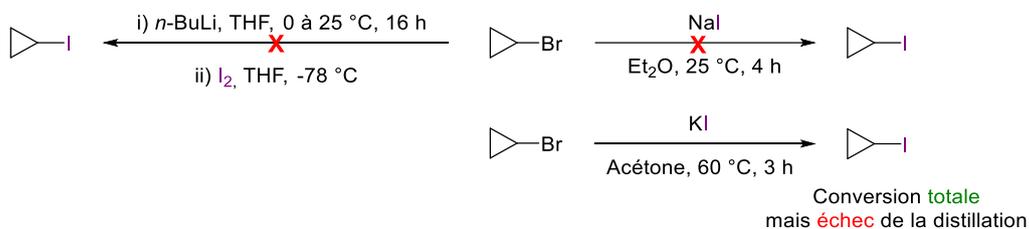


Schéma III-26 : Synthèse du iodocyclopropane par échange halogène-métal ou réaction de Finkelstein

Ainsi, l'isocyanure de cyclopropane **33** n'a pas pu être préparé ou isolé sur une quantité significative et sa stabilité est remise en question ; nous n'avons donc pas pu tester la transformation de l'isocyanure de cyclopropane en une amine, conformément à notre objectif d'accéder à une FLP. Nous avons donc souhaité développer l'autre voie d'accès à ces structures, en l'occurrence celle où une amine encombrée serait présente avant l'introduction du groupement acide de Lewis.

B. En alpha d'un N(III)

La déprotonation de l'isocyanure de cyclopropane est décrite, cependant la déprotonation en α d'une amine tertiaire, notamment sur le cyclopropane, est une approche moins facile à mettre en œuvre. Il faut alors considérer l'acidité d'un proton de cyclopropane. Le pKa d'un cyclopropane « nu » C_3H_6 a été estimée à 46 par Streitwieser *et al.* mais est généralement appréciée à une valeur de 51 ± 5 .^[303] Les protons du cyclopropane sont plus acides que ceux d'autres alcanes cycliques ou linéaires (pKa_{n-alcanes} \in [60-70]). L'introduction de substituants sur le cyclopropane, notamment des groupements accepteurs d'électrons, augmente encore l'acidité du proton géminal (Schéma III-27).

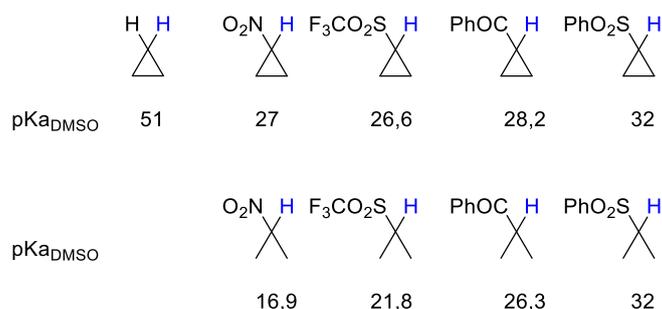


Schéma III-27 : pKa de cyclopropanes fonctionnalisés et de leurs analogues acycliques

En ne possédant pas un groupement électroattracteur fort sur le cyclopropane, la déprotonation en α d'une amine générerait alors un carbanion α aminé déstabilisé. Une première approche permettant de favoriser cette déprotonation résiderait dans l'utilisation d'un groupement directeur susceptible de complexer le métal (*p. ex.* l'introduction d'une formamidine ou d'un groupement alcoxy sont notamment deux stratégies connues pour favoriser la formation de ces anions en α d'une amine). Une seconde approche serait de complexer l'amine avec un acide de Lewis, limitant l'effet +M susceptible de déstabiliser le carbanion (Schéma III-28). Néanmoins, la première approche augure de futurs problèmes : une fois le bore électrophile installé, toute transformation de la fonction azotée risque de complexer ou d'altérer la fonction borée ; nous contraignant à partir de la fonction azotée sous sa forme définitive en vue d'une utilisation comme FLP. La seconde approche, quant à elle, de par la présence d'un groupement alcoxy qui est également une base de Lewis, présenterait un risque parasite potentiel pour la formation d'une FLP. De plus nous souhaitons former une preuve de concept sur une structure relativement simple pour pouvoir extrapoler ces résultats.



X = groupe susceptible de complexer le métal
Y = halogène

Schéma III-28 : Génération d'un carbanion stabilisé en alpha d'une amine

Ainsi seule la formation d'alpha-aminocarbanions non-stabilisés, par modulation de la base, sera investiguée ici. De nombreuses conditions réactionnelles ont déjà été développées pour générer ces espèces.^[530] Les bases lithiées sont des réactifs de choix pour ces déprotonations (Schéma III-29, a, b). Les travaux de Kessar et de Simpkins font état de l'utilisation d'acide de Lewis boré pour complexer l'amine et faciliter la déprotonation (Schéma III-29, c). Une des approches pleinement développées dans la littérature est la transmétallation de dérivés d'étain par un lithien (Schéma III-29, d). Bien que cette approche puisse sembler prometteuse, indépendamment de la difficulté de séparation des sous-produits d'étain, une telle méthodologie trouve ses limites dans la génération de carbanion tertiaires, ce qui est le cas ici.

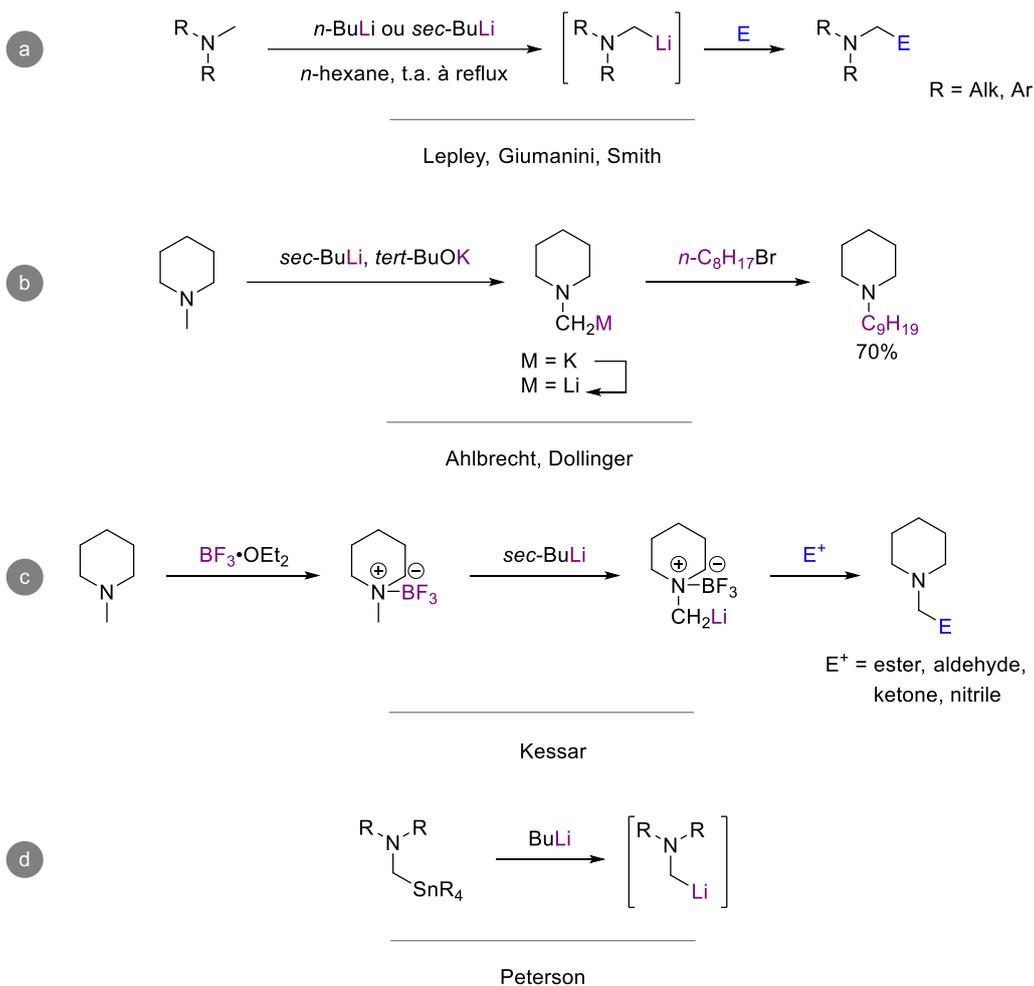


Schéma III-29 : Sélection de méthodes historiques pour la formation d'alpha-aminocarbanions non-stabilisés.

Le premier dérivé aminé que nous avons considéré est un dérivé d'indole 2,3-dialkylé. L'indole est 2,3-dialkylé afin de limiter les habituelles fonctionnalisations en positions C-2 et C-3. Le 2,3-diméthylindole **34** est obtenu avec un rendement de 90% par la stratégie de Fischer. Cependant l'incorporation du motif indolique sur le cyclopropane, que ce soit par déprotonation de l'azote de l'indole et substitution nucléophile sur un bromocyclopropane, ou par couplage de Chan-Lam sur l'acide cyclopropaneboronique, n'a jamais conduit à l'indole *N*-cyclopropylé **35** souhaité.^[543]

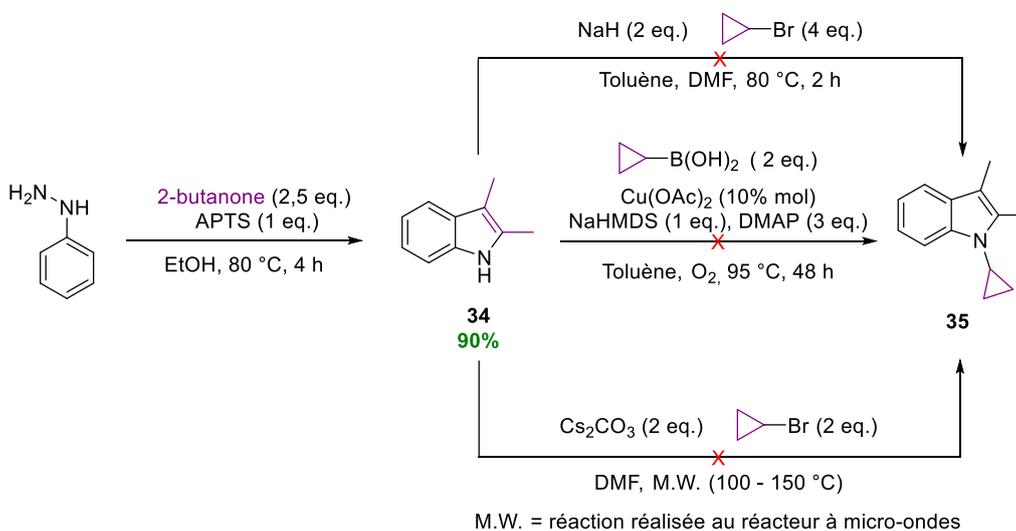


Schéma III-30 : Synthèse d'indole *N*-cyclopropylé **35**

Une autre stratégie pour accéder à cette structure peut être imaginée : formyler l'indole **34** en présence d'acide formique^[544] puis générer le cyclopropane dans les conditions de Kulinkovich-De Meijere^[545] (Schéma III-31, a). Les conditions de Bose ont été appliquées sur l'indole **34**, cependant aucune formation du produit *N*-formylé **36** n'a été observée (Schéma III-31, b). Cette méthode n'avait pas été décrite sur des indoles 2,3-dialkylés. De plus amples investigations devront être réalisées pour vérifier si ces indoles sont compatibles avec cette méthode.

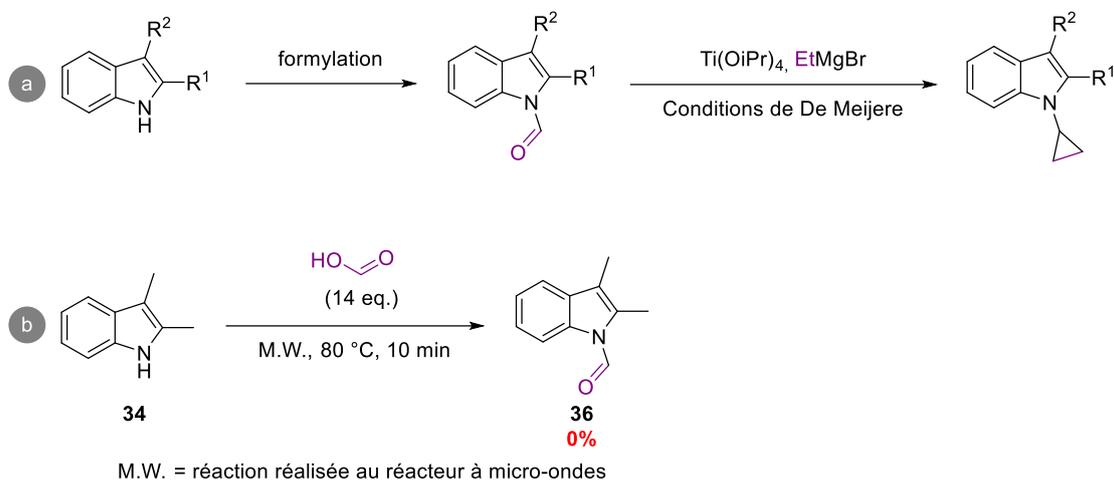
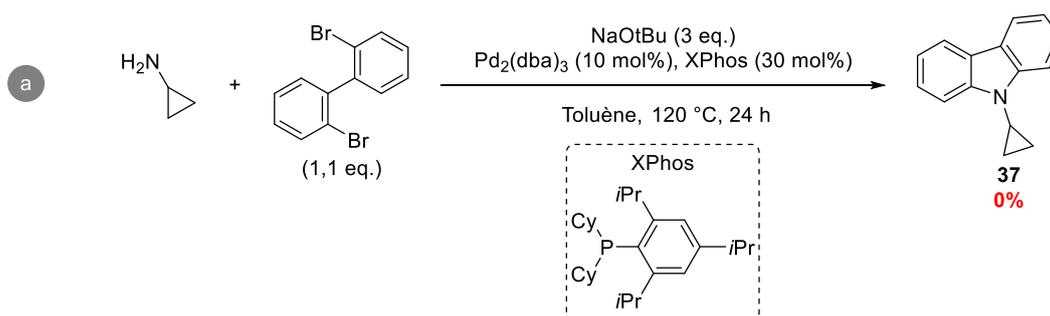


Schéma III-31 : a) Stratégie alternative pour la synthèse d'indoles *N*-cyclopropylés ; b) formylation de l'indole **34** dans les conditions de Bose

La préparation de l'indole *N*-cyclopropylé n'ayant pas été possible, la synthèse d'une autre *N*-cyclopropylamine encombrée a été réalisée, en l'occurrence un dérivé de carbazole. Le couplage de Buchwald-Hartwig n'a pas mené à l'obtention du cyclopropane **37** (Schéma III-32, a). Cette absence de réactivité est surprenante en considérant les travaux de Chida dans lesquels l'utilisation de *tert*-butylamine ou de cyclohexylamine ont conduit à l'obtention des dérivés de carbazole.^[546] Cependant, une réaction de Chan-Lam a finalement permis de former et d'isoler le carbazole *N*-cyclopropylé **37** avec un rendement de 33% (Schéma III-32, b).

Buchwald-Hartwig



Chan-Lam

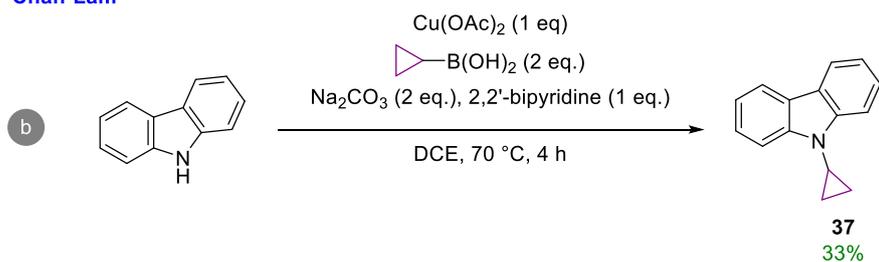


Schéma III-32 : Synthèse du carbazole *N*-cyclopropylé **37**

Le cyclopropane **37** obtenu, les premiers essais de déprotonation suivie du piégeage par un trialkoxyborane ont été réalisés (Schéma III-33). Dans les conditions utilisées sur l'isocyanure de cyclopropane (*n*-BuLi à -78 °C et piégeage à cette même température), seul le substrat est récupéré. En utilisant la superbasse de Schlosser dans les conditions d'Ahlbrecht^[547], aucune formation du cyclopropane borylé **38** n'a pu être observée. Souhaitant vérifier si la qualité de l'électrophile devait être remise en cause ou le processus de déprotonation, chaque test a été dupliqué en utilisant le méthanol deutéré comme électrophile. Cependant aucune deutération du cyclopropane n'a pu être observée. Ainsi il semble que ces deux conditions ne soient pas adéquates pour réaliser la déprotonation en α du dérivé de carbazole.

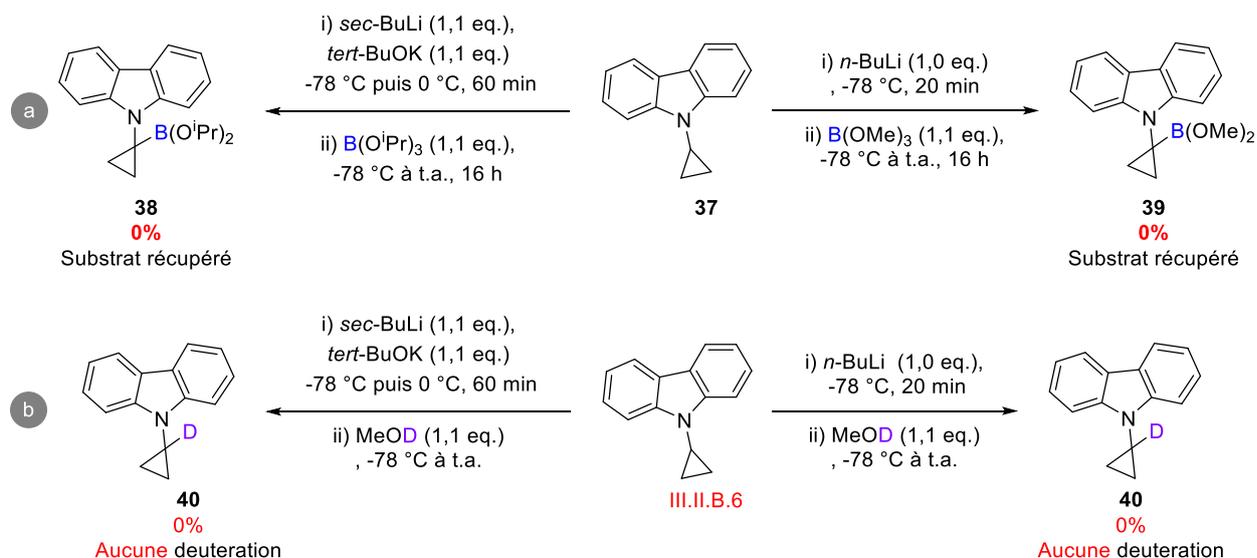


Schéma III-33 : a) Tests de déprotonation en α du carbazole *N*-cyclopropylé et piégeage par un électrophile boré ; b) déprotonation de **37** et piégeage par un deutérium

D'autres conditions pour réaliser la déprotonation directe pourraient être investiguées, par exemple l'emploi d'une base lithiée à reflux dans l'hexane, ou la complexation de l'amine du cyclopropane **37** par un acide de Lewis qui devrait faciliter la déprotonation. Cependant l'ajout d'un équivalent de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ne mène à aucune formation du complexe **41**, comme pouvait le suggérer la faible basicité de Lewis de l'azote du carbazole (Schéma III-34).

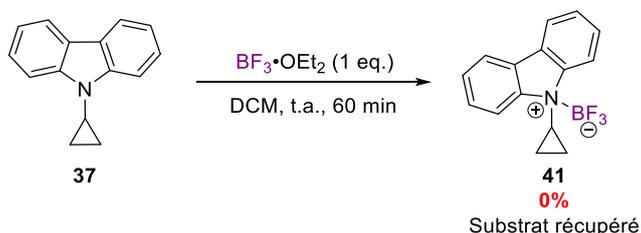


Schéma III-34: Tentative de formation d'un complexe amine-borane à partir du *N*-cyclopropylcarbazole **37**

La préparation d'une nouvelle famille de cyclopropanes fonctionnalisés de manière géminal par un acide et une base de Lewis aura rencontré de nombreux problèmes synthétiques.

La première approche, reposant sur une extension de la méthodologie de Priestley à partir de l'isocyanure de cyclopropane n'a pu être dupliquée du fait de l'impossibilité de préparer l'isonitrile correspondant sur une quantité, une pureté et une stabilité suffisantes pour les étapes de post-fonctionnalisations désirées.

Le second axe de développement, reposant sur l'introduction d'une amine tertiaire en début de synthèse s'est également heurté à de nombreux défis. Seul le cyclopropane dérivé du carbazole a pu être préparé, mais les différents tests de déprotonation en α de l'amine tertiaire n'ont donné aucun résultat concluant. La basicité de Lewis des atomes d'azote des cyclopropanes dérivés de l'indole et du carbazole sont vraisemblablement faibles et leurs potentiels en tant que FLP compromis, mais ces structures ont été pensées comme une première approche pour démontrer la faisabilité de la déprotonation en α d'une amine encombrée sur une plateforme cyclopropane.

III. Conclusions et perspectives

Ce chapitre III concentre les différentes tentatives réalisées afin de préparer les synthons incontournables à la synthèse de FLP, la synthèse de FLP déjà décrite et les travaux exploratoires afin de développer une nouvelle famille de cyclopropanes bifonctionnalisés de manière géminal.

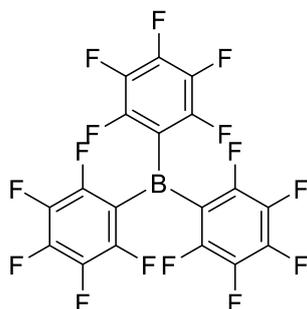
La préparation des synthons incontournables, principalement des acides de Lewis forts et sensibles à l'hydrolyse, aura connu un succès mitigé. Le tris(pentafluorophényl)borane a été préparé avec des rendements moyens (30%), mais aucun des dérivés borés (*p. ex.* le borane de Piers ou le ClB(C₆F₅)₂) n'auront pu être isolés. Or ces composés sont critiques pour la synthèse de la plupart des FLP basées sur le bore. Ces difficultés auront considérablement limité les tests entrepris dans le Chapitre II.

Passant outre ces intermédiaires, la synthèse d'autres FLP ne reposant pas exclusivement sur l'utilisation de ces intermédiaires borés a été tentée. Limités par l'utilisation d'halogénoboranes commerciaux, seule la FLP dérivée de la *N,N*-diméthylaniline a pu être préparée.

Le développement de nouvelles structures de cyclopropanes difonctionnalisés de manière géminal a été réalisé. La stratégie pour l'introduction d'un acide de Lewis et d'une base de Lewis en positions géminées repose sur la formation de carbanions α -aminés non-stabilisés. L'accès aux structures cyclopropyliques a représenté un premier défi et les premiers travaux sur l'étape de déprotonation n'ont pas encore montré de résultats significatifs. D'autres structures de cyclopropanes aminés et de nouveaux systèmes pour réaliser la déprotonation sont à considérer.

IV. Experimental part

Tris(pentafluorophenyl)borane (**10**)



The product was prepared following the literature procedure.^[488]

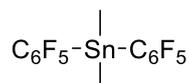
In a flame-dried glassware under argon, magnesium turnings (3 eq., 0.57 g, 24 mmol) were suspended in diethyl ether (40 mL) at room temperature. Freshly distilled (over P₂O₅) bromopentafluorobenzene (3 eq., 3.0 mL, 24 mmol) was added dropwise. The solution developed a grey turbid appearance. The reaction was cooled with an ice bath and the dropping rate was adjusted to ensure that the solution did not reflux. The reaction mixture was stirred for an additional hour. The resulting dark brown-black solution was then added via a cannula to a solution of boron trifluoride etherate (1 eq., 1 mL, 7.9 mmol) in toluene (16 mL) at 0 °C under vigorous stirring. After addition the resulting solution was allowed to warm up to room temperature. Approximately 40 mL of solvent were removed under reduced pressure. A reflux condenser was fitted and the solution was heated to 95 °C for one hour. During this time glassy solids precipitated. All volatiles were removed under vacuum until a dry brown cake was obtained. The product was isolated by extracting this cake with warm (45 °C) hexanes (50 mL). As the hexane solution cooled down, very fine crystals formed. Cooling to -30 °C caused further crystallisation. The very fine crystals of B(C₆F₅)₃ obtained were difficult to separate by filtration from the mother liquor. 3 mL of diethyl ether were added to the collection flask before filtration and cubic crystals of (Et₂O)•B(C₆F₅)₃ form under cooling. These larger crystals were separated by filtration. Pure B(C₆F₅)₃ was obtained by sublimation of (Et₂O)•B(C₆F₅)₃ (<0.1 mmHg, 100 °C). The title product was obtained as a colorless solid (1.2 g, 2.4 mmol, 30%).

¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂) δ 48.25.

¹⁹F NMR (471 MHz, CD₂Cl₂) δ -129.54 (6F, *o*-F), -148.00 (3F, *p*-F), -161.88 (6F, *m*-F).

These data match previously reported values.^[488]

Dimethylbis(2,3,4,5,6-pentafluorophenyl)stannane (**11**)



The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[491]

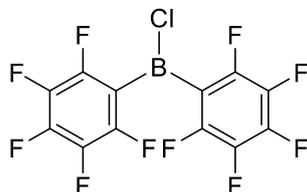
In a flame-dried glassware under argon, a solution of bromopentafluorobenzene (2 eq., 0.90 mL, 6.8 mmol) in Et₂O (4 mL) was cooled down to -78 °C under stirring. *n*-BuLi (2.42 M solution in hexanes, 2 eq., 2.8 mL, 6.8 mmol,) was added dropwise. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 45 min. Dichlorodimethyltin (1 eq., 0.75 g, 3.4 mmol) was added as a solid. The reaction mixture was stirred at -78 °C for another 15 min then the cold bath was removed and the reaction mixture was left to warm to r.t. overnight. A small volume of untreated, reagent grade hexanes (1 mL) was added to the white suspension to quench any unreacted C₆F₅Li. The solvent was removed under reduced pressure, and the solid was brought into the glovebox and extracted with dry hexane. The solvent was removed under vacuum and the residue was distilled under reduced pressure (165 °C, 0.44 mbar) which gave the title product as a metastable colorless liquid (0.79 g, 1.6 mmol, 48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (s, 6H).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ -118.79 – -123.95 (m, 4F, *o*-F), -150.26 (t, ³J_{F-F} = 19.5 Hz, 2F, *p*-F), -155.69 – -165.48 (m, 4F, *m*-F).

These data match previously reported values.^[230,548]

Chlorobis(pentafluorophenyl)borane (**12**)



The product was prepared following the literature procedure.^[230]

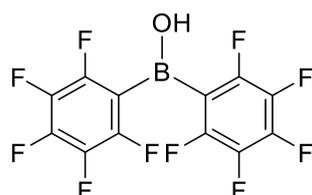
In an oven-dried ACE tube flushed with Ar, dimethylbis(pentafluorophenyl)stannane (1 eq., 0.59 g, 1.2 mmol) was weighed and vacuum/Ar cycles were performed. BCl₃ (1 eq., 1 M, 1.2 mL, 1.2 mmol) in *n*-hexane was added dropwise under Ar. The tube was sealed and the reaction mixture was heated to 120 °C for 48 h. After cooling to rt, Me₂SnCl₂ crystallised and the supernatant was transferred into an oven-dried round-bottom flask flushed with Ar using a filtrating cannula. The resulting clear ambered solution was cooled to -60 °C, which caused apparition of a precipitate (Precipitate 1). The supernatant was then removed by canula and was then cooled to -60 °C to check if some precipitate had appeared (no precipitate appeared). The flask containing Precipitate 1 was placed under the Schlenk line vacuum. Once the solid had been dried, the flask was equipped with an oven-dried sublimation apparatus, and the system was then purged by vacuum/Ar cycles and the crude was submitted to a first sublimation at 40 °C under atm. pressure to remove the remaining Me₂SnCl₂. If a solid was obtained, the apparatus was then cooled to rt, put under vacuum, sealed and transferred into a glovebox while the cold finger was cleaned. The apparatus was then closed in the glovebox and put out of it. Back to the Schlenk line, the sublimation apparatus was put under full vacuum (0.3 mbar) at 70 °C. After 1 h, a first fraction was obtained (92 mg) and collected in the glovebox. The colorless crystalline solid contained a mixture of the title product and bis(pentafluorophenyl)borinic acid in ratio 1:3.

¹⁹F NMR (471 MHz, CD₂Cl₂) δ -121.98 (d, ³J_{F-F} = 28.2 Hz, 4F, *o*-F), -151.60 (bs, 2F, *p*-F), -160.63 (t, ³J_{F-F} = 25.6 Hz, 4F, *m*-F).

¹¹B NMR (160 MHz, CD₂Cl₂) n. d.

These data match previously reported values.^[230]

Bis(pentafluorophenyl)borinic acid (**13**)



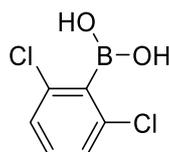
The title product was obtained as a side product from the synthesis of chlorobis(pentafluorophenyl)borane. Bis(pentafluorophenyl)borinic acid was obtained as a colorless solid (0.11 g, 0.3 mmol, 24%)

¹⁹F NMR (377 MHz, C₆D₆) -133.04 (d, ³J_{F-F} = 22.9 Hz, 4F, *o*-F), -148.01 (t, ³J_{F-F} = 22.0, 2F, *p*-F), -161.10 (td, ³J_{F-F} = 22.6, 9.6 Hz, 4F, *m*-F).

¹¹B NMR (128 MHz, C₆D₆) δ 40.60.

These data match previously reported values.^[549]

2,6-Dichlorophenylboronic acid (**14**)



The product was prepared following the literature procedure.^[208]

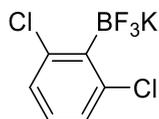
At -78 °C, 1,3-dichlorobenzene (1 eq., 2.4 mL, 20.9 mmol) was added to a solution of *n*-BuLi (1.54 M solution in *n*-hexane, 1.1 eq., 15.0 mL, 23.0 mmol) in THF (30 mL). After a few minutes the 2-lithio-1,3-dichlorobenzene precipitated as a white solid from the solution. After 2 h stirring at this temperature, the reaction mixture was treated with trimethyl borate (2.11 eq., 5 mL, 44.2 mmol). The mixture was slowly allowed to warm to rt. and stirred overnight. After 16 h, 1M HCl (30 mL) was added to the reaction mixture at 0 °C. After 2 h of stirring at r.t., phases were separated and the aqueous phase was washed with diethyl ether. The combined organic layer was washed with brine three times, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and evaporated to dryness. The resulted amorphous solid was washed with hexane and dried. The title product was obtained as a colorless solid (3.38 g, 17.7 mmol, 85%).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.59 (s, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 138.9, 135.9, 130.7, 126.8.

These data match previously reported values.^[208]

Potassium (2,6-dichlorophenyl)trifluoroborate (**15**)



The product was prepared following the literature procedure.^[208]

MeOH (20 mL) was added to 2,6-dichlorophenylboronic acid (1 eq., 2.5 g, 13.1 mmol) in a polyethylene-flask. The solution was treated with potassium bifluoride (4 eq., 4.1 g, 52.4 mmol) dissolved in distilled water (15 mL). The resulting suspension was stirred overnight. Next day, acetone was added to the suspension, decanted from the solid residue and evaporated to dryness. The resulting white solid was dried on rotary evaporator at 60 °C. The formed white solid was dissolved in acetone, filtered off and evaporated to dryness. It was triturated with hexane, filtered, washed three times with hexane and dried under high vacuum at 70 °C overnight. The title product was obtained as colorless solid (2.9 g, 11,4 mmol, 87%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10-7.05 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H).

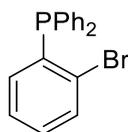
¹¹B NMR (128 MHz, DMSO-d₆) δ 2.00 (q, *J* = 47.1 Hz).

¹⁹F NMR (377 MHz, DMSO-d₆) δ -132.1 (dd, *J* = 91.6, 42.5 Hz).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 139.7, 128.5, 128.5. The signal of the carbon atom attached to boron could not be observed.

These data match previously reported values.^[208]

(2-Bromophenyl)diphenylphosphane (**17**)



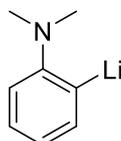
The product was prepared following the literature procedure.^[550]

A flamed-dried Schlenk flask under argon containing a magnetic rod was charged with freshly distilled 2-bromiodobenzene (1 eq., 1 mL, 7.8 mmol). Then dry THF (20 mL) was added and the solution was cooled to -20 °C. Isopropylmagnesium chloride (1.1 eq., 4.7 mL, 1,84 M in THF, 8.6 mmol) was added dropwise and the mixture was held for 1 h at -20 °C. After that, chlorodiphenylphosphine (1.1 eq., 1.5 mL, 8.6 mmol) was added and the mixture was held at constant temperature for 1 h again. It was then allowed to warm to room temperature under stirring overnight. Then a sat. aq. NH₄Cl solution was carefully added and the mixture was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The combined organic phase was washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The analytically pure title product was obtained as a colorless solid after recrystallisation from MeOH (2.1 g, 6.1 mmol, 79%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.58 (m, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 10H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 6.81 – 6.71 (m, 1H).

³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ -5.08.

These data match previously reported values.^[551]

2-Lithio-*N,N*-dimethylaniline (**20**)



The product was prepared following the literature procedure.^[504]

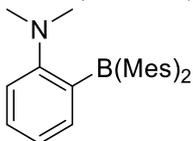
2-Bromo-*N,N*-dimethylaniline (1 eq., 2 mL, 13.9 mmol) and *n*-hexane (11 mL) were placed in a flame-dried Schlenk tube. The reaction mixture was cooled in an ice bath (0 °C) and *n*-BuLi (2.41 M solution in *n*-hexane, 1 eq., 5.8 mL, 13.9 mmol) was added dropwise over a 15 min period. The mixture was stirred with ice bath cooling for another 3 h. Hexane was evaporated in vacuo almost to dryness leaving a white slurry which was transferred to a glass fritted filter and thoroughly washed with 4-6 ml portions of hexane. The resulting solid was dried in vacuo. The title product was obtained as a yellow solid (1.4 g, 11 mmol, 80%).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 8.27 (s, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 2.07 (br. s, 6H).

⁷Li NMR (156 MHz, C₆D₆) δ 3.63.

These data match previously reported values.^[504]

2-[Bis(2,4,6-trimethylphenyl)boranyl]-*N,N*-dimethylaniline (**21**)



The product was prepared following the literature procedure.^[506]

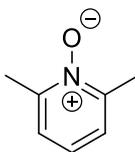
In flame-dried Schlenk flasks under Ar, a solution of dimesitylboron fluoride (1.02 eq., 0.75 g, 2.8 mmol) in toluene (2.5 mL) was cannulated onto a cold (-78 °C) solution of 2-lithio-*N,N*-dimethylaniline (1 eq., 0.35 g, 2.75 mmol) in toluene (5 mL). The resulting mixture was then left to warm to r.t. and stirred for 16 hours. Upon reaction completion the solution was orange with fluorescent green glint. The solution was concentrated under vacuum which gave an orange residue with green deposit on the walls. The residue was taken up in a minimum of toluene and a large volume of *n*-hexane. The green supernatant was collected, the orange residue was washed twice with *n*-hexane. The green filtrate was concentrated under vacuum which gave the title product as a green solid (0.98 g, 2.7 mmol, 96%).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆) δ 7.58 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 6.78 (s, 4H), 6.75 – 6.69 (m, 1H), 6.67 – 6.59 (m, 1H), 2.48 (s, 6H), 2.19 (s, 6H), 2.17 – 2.11 (m, 12H).

¹¹B NMR (128 MHz, C₆D₆) δ 70.3.

These data match previously reported values.^[552]

Lutidine-*N*-oxide (**23**)



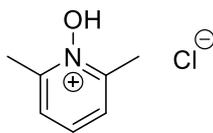
The product was prepared following the literature procedure.^[553]

A mixture containing 2,6-lutidine (1.0 eq., 20 mL, 0.17 mol), acetic acid (100 mL), H₂O₂ (30% aqueous solution, 1.0 eq., 17.2 mL, 0.17 mol) was heated at 70-80 °C for 3 hours. An additional amount of H₂O₂ (30% aqueous solution, 0.69 eq., 12 mL, 0.12 mol) was then added and the resulting mixture was heated at 70-80 °C for another 9 hours. The mixture was then concentrated to a volume of 20 mL and an equal volume of water was added. The solution was again concentrated to a volume of 20 mL (steam distillation under reduced pressure was used to remove traces of acetic acid and hydrogen peroxide). The residue was taken up in 50 mL of chloroform and shaken with an aqueous paste of potassium carbonate until no further carbon dioxide evolved. The chloroform layer was then removed, dried and concentrated under reduced pressure. The residual oil was distilled (b.p. 123-124 °C at 15 mmHg) to give lutidine-*N*-oxide as a metastable colorless solid (13 g, 0.11 mol, 62%), which crystallized on standing to a low-melting solid; however, on exposure to the atmosphere, the highly hygroscopic solid immediately liquefied.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (m, 2H), 6.97 – 6.89 (m, 1H), 2.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 6H).

These data match previously reported values.^[554]

2,6-Dimethylpyridin-1-ium-1-olate hydrochloride (**24**)



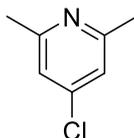
The product was prepared following the literature procedure.^[511]

To a stirred 6N HCl aqueous solution (1.15 eq., 20 mL, 0.12 mol) cooled in an ice bath was added lutidine-*N*-oxide (1 eq., 13 g, 0.11 mol) over a short period (20 g/min). The reaction was stirred for 15 min. The resulting solution was concentrated to dryness under vacuum. The residue was digested with 2-propanol, filtered and dried to yield an off-grey solid (15.3 g, 0.96 mol, 90%).

m.p. = 218-220 °C

These data match previously reported values.^[511]

4-Chloro-2,6-dimethylpyridine (**25**)



The product was prepared following the literature procedure.^[511]

To a stirred solution of POCl₃ (2.5 eq., 15 mL, 0.16 mol) was added 2,6-dimethylpyridin-1-ium-1-olate hydrochloride (1 eq., 10 g, 63 mmol). The resulting mixture was heated under reflux for 8 h. After cooling to room temperature, most of the unreacted phosphoryl chloride was removed in vacuo and the residual dark oil was poured slowly into a vigorously stirred slurry of aqueous solution of K₂CO₃ (1.8 eq., 15 g, 0.11 mol) in ice. The reaction mixture was kept cold and basic by adding more ice and solid potassium carbonate during the addition. After the reaction mixture had reached room temperature, the oil product was extracted with chloroform (2x 20 mL). The chloroform extract was treated with charcoal and then concentrated on a rotary evaporator below 50 °C to give a dark oil containing a mixture of both the title product and the 2-(chloromethyl)-6-methylpyridine.

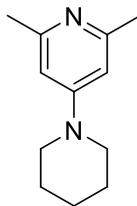
A solution of the above-mentioned dark oil, Et₃N (0.45 eq., 3.9 mL, 28 mmol) and EtOH (15 mL) was heated under reflux for 24 h. The unreacted triethylamine and ethanol were distilled off at atmospheric pressure leaving a residual mixture which was partitioned between Et₂O (20 mL) and H₂O (15 mL). The ether extract was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The resulting residue was distilled (71-73 °C at 15 mmHg) to afford the title product as a colorless liquid (3.96 g, 28 mmol, 45%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.98 (s, 2H), 2.50 (s, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 159.4, 144.3, 120.6, 24.5.

These data match previously reported values.^[511]

2,6-Dimethyl-4-(piperidin-1-yl)pyridine (**26**)



The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[510]

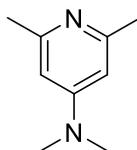
An ACE vial was filled with 4-chloro-2,6-dimethylpyridine (1 eq., 0.75 g, 5.3 mmol) and piperidine (20 eq., 10 mL, 0.1 mol) and the colourless suspension was stirred at 160 °C for 2 days. The reaction mixture was concentrated under vacuum. The residue was recrystallised in *n*-hexane. The supernatant was collected and the orange solid was extracted with *n*-hexane. The gathered organic phase was concentrated under vacuum and offered the title product as an orange solid (1.0 g, 5.3 mmol, 99%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.37 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 1.63 (m, 6H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 156.3, 105.2, 47.6, 25.3, 24.9, 24.6.

These data match previously reported values.^[510]

N,N,2,6-Tetramethylpyridin-4-amine (**27**)



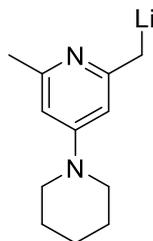
The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[510]

An ACE vial was filled with 4-chloro-2,6-dimethylpyridine (1 eq., 0.75 g, 5.3 mmol) and Me₂NH (10 eq., 7 mL, 53 mmol) and the colorless suspension was stirred at 140 °C for 3 hours before the seal broke (CAUTION!). Water was added at room temperature and the aqueous phase extracted three times with dichloromethane. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to yield the title product as a slightly orange liquid that crystallized in the fridge (0.4 g, 2.7 mmol, 50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.22 (s, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.42 (s, 6H).

These data match previously reported values.^[510]

2-(Lithiomethyl)-6-methyl-4-(piperidin-1-yl)pyridine (**29**)



The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[510]

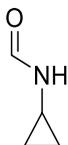
To a solution of 2,6-dimethyl-4-(piperidin-1-yl)pyridine (1 eq., 0.2 g, 1.1 mmol) in freshly distilled *n*-hexane (2.4 mL) was added *n*-BuLi (2.39 M solution in *n*-hexane, 1.05 eq., 0.47 mL, 1.1 mmol) within 15 minutes at 0 °C. The resulting yellow suspension was stirred at ambient temperature for 2 h. The yellow solid was filtered off, washed with *n*-hexane and dried in vacuo to yield a yellow solid containing the desired lithiated product (65 mg, 0.33 mmol, 43%) as well as the starting material.

¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈) δ 5.10 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.32 (s, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.55-1.44 (m, 6H).

⁷Li NMR (156 MHz, THF-*d*₈) δ 0.33.

These data match previously reported values.^[510]

N-Cyclopropylformamide (**32**)



The product was prepared following the literature.^[555]

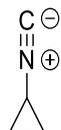
In a flame-dried flask, cyclopropylamine (1 eq., 6.7 mL, 96 mmol) was added to a mixture of ethyl formate (3 eq., 24 mL, 0.3 mol), anhydrous Na₂CO₃ (1.4 eq., 14.4 g, 0.14 mmol) and anhydrous EtOH (24 mL) at -5 °C. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 20 h, then concentrated under vacuum and the residue was distilled to afford the title product as a colorless liquid (6.84 g, 80 mmol, 84%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.37H, CHO (*E*)), 8.12 (s, 0.60H, CHO (*Z*)), 2.72 (tq, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 0.61H, cyclopropyl C-H (*Z*)), 2.63 (ttd, *J* = 7.0, 3.6, 1.2 Hz, 0.38H, cyclopropyl C-H (*E*)), 0.85 – 0.75 (m, 2H), 0.67 – 0.61 (m, 1H), 0.58 – 0.51 (m, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.7 (CHO (*E*)), 162.6 (CHO (*Z*)), 22.9 (CHN (*E*)), 21.6 (CHN (*Z*)), 6.7.

These data match previously reported values.^[555]

Isocyanocyclopropane (**33**)



The preparation of this compound was adapted from the literature procedure.^[556]

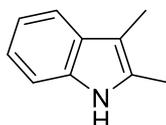
In a three-necked flask equipped with a thermometer and a receiver trap were placed quinoline (4 eq., 1.9 mL, 16 mmol) and *p*-toluenesulfonyl chloride (1.5 eq., 1.2 g, 6 mmol). The solution was heated to 75 °C by an oil bath and the system evacuated to a pressure of 15 mmHg. The receiver was cooled in a bath of dry ice in acetone. While the solution was vigorously stirred and maintained at this temperature, *N*-cyclopropylformamide (1 eq., 0.33 mL, 4 mmol) was added dropwise to maintain a smooth distillation rate.

The vile-smelling colorless liquid which collected in the receiver was the title compound with 5% of quinoline. The liquid turned slightly yellow after a few minutes (48 mg, 0.7 mmol, 18%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.70 (tt, *J* = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.02 – 0.91 (m, 2H), 0.89 – 0.83 (m, 2H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (t, *J* = 6.1 Hz, C isonitrile), 21.6 (t, *J* = 11.8 Hz, CH), 8.4.

2,3-Dimethyl-1*H*-indole (**34**)



The product was prepared following the literature.^[557]

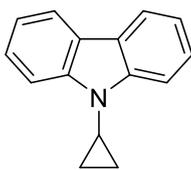
2-Butanone (2.5 eq., 6.8 mL, 76 mmol) was added to a solution of phenylhydrazine (1 eq., 3 mL, 30 mmol) in EtOH (60 mL) and stirred for 10 min at room temperature. *p*-Toluenesulfonic acid monohydrate (1 eq., 5.75 g, 30 mmol) was added and the solution was heated to reflux for 4 h. The solution was then allowed to cool, and concentrated in vacuo to remove the solvent, before diluting in water (50 mL) and extracting with dichloromethane (50 mL). The organic layer was washed with water (50 mL), a saturated ammonium chloride solution (50 mL) and then a saturated sodium hydrogen carbonate solution (50 mL). The organic layer was then dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to render the crude indole product. The indole was purified by recrystallisation (ethanol/water). The title product was obtained as a white solid. (3.96 g, 27 mmol, 90%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 7.20 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.05 – 6.84 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 135.2, 131.3, 128.9, 119.9, 117.9, 117.3, 110.2, 105.0, 11.2, 8.4.

These data match previously reported values.^[557]

9-Cyclopropyl-9H-carbazole (**37**)



The product was prepared following the literature.^[558]

To a suspension of cyclopropaneboronic acid (2 eq., 0.27 g, 3.2 mmol), carbazole (1 eq., 0.27 g, 1.6 mmol) and Na₂CO₃ (2 eq., 0.34 g, 3.2 mmol) in DCE (5 mL) was added a suspension of cupric acetate (1 eq., 0.3 g, 1.6 mmol) and 2,2'-bipyridine (1 eq., 0.25 g, 1.6 mmol) in hot DCE (10 mL). The mixture was warmed to 70 °C and stirred for 4 h. The resulting mixture was cooled to room temperature and an aqueous HCl solution was added (1N, 10 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted 3 times with DCM. The combined organic layers were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography on silica gel afforded the desired pure product as a colorless solid (108 mg, 0.52 mmol, 33%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (dt, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 2H), 7.65 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 2H), 7.46 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 2H), 7.23 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.0 Hz, 2H), 3.30 (tt, *J* = 6.7, 3.8 Hz, 1H), 1.31 – 1.19 (m, 2H), 1.11 (tdd, *J* = 4.7, 4.0, 1.9 Hz, 2H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 141.6, 125.7, 123.1, 120.3, 119.3, 110.3, 24.1, 7.0.

These data match previously reported values.^[558]

Chapitre IV

Synthèse d'acides de Lewis forts, par
Umpolung de bases de Lewis, et utilisations

SOMMAIRE

I.	Utilisation d'acides de Lewis forts non métalliques et acides de Brønsted cachés.....	190
1.	Synthèse des fluorosulfoxoniums	190
2.	Utilisation des fluorosulfoxoniums	191
A.	Annélation (n+2) sur les cycloalcanes donneur-accepteur	191
a.	Annélation (3+2) sur les cyclopropanes donneur-accepteur	193
b.	Annélation (4+2) sur les cyclobutanes donneur-accepteur	199
c.	Ouverture de la stratégie aux acides de Brønsted	202
d.	Conclusion	206
B.	Essais infructueux	206
a.	Hydrosilylation	206
b.	Cyclisation de Nazarov	210
c.	Annélation [2+2] pour l'obtention de cyclobutanes	212
II.	Conclusion et ouverture	215
III.	Experimental part	216

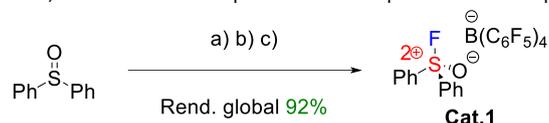
CHAPITRE IV : AVANT-PROPOS

Parallèlement au développement de nouvelles réactions catalysées par des FLP où l'énantiosélectivité reposerait sur la base de Lewis chirale, nous avons également souhaité ouvrir la voie à une catalyse reposant sur des acides de Lewis forts chiraux obtenus par *Umpolung* de bases de Lewis chirales. Cette stratégie d'*Umpolung*, développée par Stephan *et al.* en version non-asymétrique, permet notamment la conversion de phosphines ou de sulfoxides, dont les dérivés chiraux sont facilement accessibles, en sels de phosphoniums ou de sulfoxoniums. Les acidités de Lewis de ces sels ont été mesurés et situent ces composés parmi les espèces fortement acides de Lewis. Afin d'optimiser les investigations sur cet axe de recherche encore embryonnaire, la thématique a été scindée entre deux doctorants : le Dr Jordan Berreur et moi-même. Le Dr Jordan Berreur s'est intéressé à la préparation de fluorosulfoxoniums chiraux et me revenait la tâche d'investiguer les domaines d'applications potentiels pour les sels de fluorosulfoxoniums, en premier lieu en version achirale. Le Chapitre IV retrace les différentes réactions investiguées avec un sel de fluorosulfoxonium, le composé $[\text{Ph}_2\text{S}(\text{O})\text{F}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (**Cat.1**).

I. Utilisation d'acides de Lewis forts non métalliques et acides de Brønsted cachés

1. Synthèse des fluorosulfoxoniums

Dans un premier temps, nous avons cherché à explorer le champ d'application des sels de fluorosulfoxoniums en catalyse. L'activité de ces derniers a déjà été décrite notamment pour des réactions de polymérisation du THF, d'hydroarylation et d'hydrothiolation d'alcènes.^[18] $[\text{Ph}_2\text{S}(\text{O})\text{F}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ a ainsi été choisi comme catalyseur modèle. Sa forte acidité de Lewis, simulée par DFT, que ce soit par FIA ou le GEI (FIA_{Cat.1} = 630,3 kJ.mol⁻¹ ; GEI_{Cat.1} = 3.075 eV)^[42], associée à sa synthèse, maîtrisée au sein du laboratoire, en font une espèce dont le potentiel est prometteur (Schéma IV-1).



a) XeF_2 (1 eq.), NEt_4Cl (5% mol), DCM, t.a., 1 h.

b) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1.05 eq.), -78 °C, 15 min

c) $\text{KB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$ (1.02 eq.), DCM, t.a., 15 h

Schéma IV-1 : Synthèse du fluorosulfoxonium **Cat.1**

La préparation de sels de fluorosulfoxoniums débute par la fluoration oxydante du sulfoxyde par le XeF_2 , agent de fluoration particulièrement oxydant. Contrairement à la préparation de sels de fluorophosphoniums, l'utilisation d'une quantité catalytique de NEt_4Cl est nécessaire pour l'obtention de l'oxyde de difluorosulfurane de manière quantitative et *quasi* instantanée (Schéma IV-2).^[137,178-180]

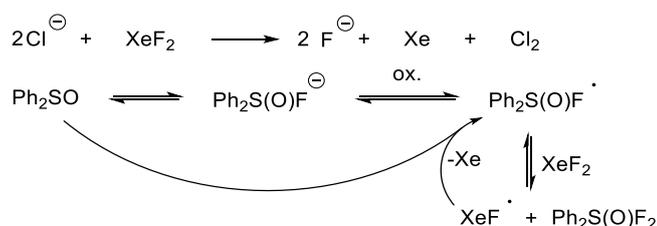
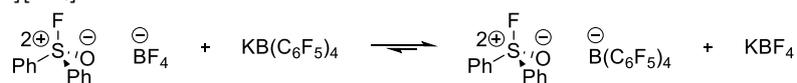


Schéma IV-2 : Rappel du mécanisme proposé pour la fluoration oxydante de Ph_2SO par XeF_2 en présence de chlorure

S'en suit la monodéfluoration du composé difluoré par l'ajout d'un acide de Lewis fort (*p. ex.* $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), formant ainsi le sel de fluorosulfoxonium. Il est bon de noter que l'activité catalytique des différents composés varie en fonction de leur structure, mais également de la nature du contre-ion utilisé.^[559] Les travaux de Stephan se concentrent presque exclusivement sur l'utilisation de sels hautement électrophiles avec $[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]^-$ comme anion, peu coordonnant et lipophile.^[560,561] De plus, dans l'unique papier décrivant la synthèse de fluorosulfoxoniums et leurs applications, l'activité catalytique du sulfoxonium présentant $[\text{BF}_4]^-$ n'est jamais discutée. L'anion $[\text{BF}_4]^-$ bien que considéré comme peu coordonnant en comparaison d'halogénures, est néanmoins connu pour se coordonner, *via* ses ligands fluorures, à des acides de Lewis forts.^[562,563]

Une étape de métathèse anionique permet d'échanger ledit contre-ion par le tetrakis(pentafluorophényl)borane (Schéma IV-3). La force motrice des métathèses d'anions réside principalement dans la formation d'un sel insoluble dans le solvant choisi,^[561] en l'occurrence la précipitation de $[\text{K}][\text{BF}_4]$ dans le DCM.



Cat.1

Schéma IV-3 : Métathèse anionique pour les sels de fluorosulfoxoniums

Cette méthode de métathèse anionique sur le fluorosulfoxonium a été développée au sein du laboratoire. Dans les travaux de Stephan *et al.*, la préparation et l'utilisation directe d'un sel de silylium ($[\text{SiEt}_3\text{-C}_7\text{H}_8][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$) permettent la monodéfluoration et l'obtention directe du contre-ion choisi (Schéma IV-4).^[18] La stabilité du dérivé de silylium est sujette à caution. L'intérêt de la stratégie de métathèse anionique réside dans l'utilisation de composés commercialement disponibles, à un coût moindre et de grande stabilité. D'autres méthodologies de métathèses anioniques sont bien connues dans la littérature, stratégies s'appuyant sur différents groupements : TfO^- ,^[165,564-568] BF_4^- ,^[569-573] $\text{MeB}(\text{C}_6\text{F}_5)_3^-$,^[574] PF_6^- ^[575-577] ou encore NO_3^- .^[578,579]

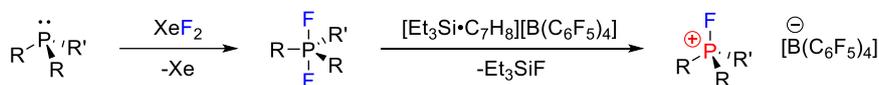
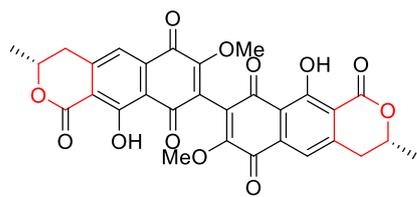


Schéma IV-4 : Mono-défluoration de difluorophosphoranes et introduction concomitante du contre-ion désiré, par l'utilisation d'un sel de silylium, par Stephan.^[19]

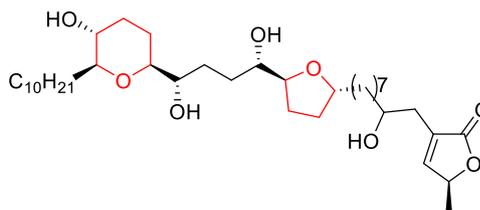
2. Utilisation des fluorosulfoxoniums

A. Annélation (n+2) sur les cycloalcanes donneur-accepteur

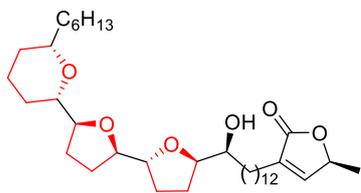
Les sels de fluorosulfoxoniums ont montré une activité catalytique pour des réactions d'hydroarylation, d'hydrothiolation ou encore de polymérisation du THF, soulignant leur apparente nature activante à la fois de liaisons σ et π . Ainsi l'utilisation de ces composés pour promouvoir des réactions d'annélation sur des cycloalcanes polarisés semble être une hypothèse raisonnable. Comme décrit dans le Chapitre 2, les cycloalcanes D-A font partie des substrats privilégiés pour synthétiser des hétérocycles ou des dérivés carbocycliques. Cependant, bien que les annélation sur les cyclopropanes D-A aient été fortement étudiées, leur homologues cyclobutanes D-A l'ont bien moins été.^[319,580-584] Parmi les stratégies développées autour de ces substrats, on peut souligner les réactions d'annélation de cyclopropanes ou -butanes avec des dipôles 1,2 tels que les carbonyles, menant à la formation, respectivement, de tetrahydrofuranes et -pyranes. Ces deux familles d'hétérocycles sont des motifs récurrents dans les produits naturels ou pharmaceutiques (*p. ex.* (-)-mucocine, spliceostatine etc. ; Schéma IV-5).^[585-588] Bien que l'accès à ces familles d'hétérocycles saturés ait déjà été rapporté par utilisation d'acides de Lewis métalliques ou de Brønsted, développer une voie d'accès reposant sur ces acides de Lewis non métalliques pourrait mener à une sélectivité et à un spectre de réactivité différents des autres acides.^[589,590]



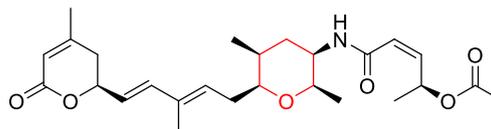
xanthomegnine
antibiotique et antifongique



(-)-mucocine
anticancéreux (poumons et pancreas)



(+)-chamuvarinine
anticancéreux

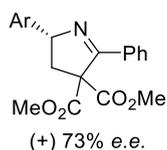


spliceostatine
anticancéreux

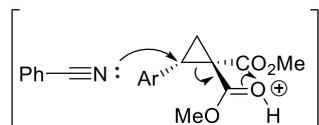
Schéma IV-5 : Composés d'intérêt pharmaceutique présentant le motif tétrahydrofurane ou -pyrane

Il est à noter que la conservation de l'enrichissement stéréoisomérique pour les réactions d'annélation (3+2) est tributaire de l'espèce catalytique employée (Schéma IV-6). Trushkov détaille la réaction de cycloaddition entre des cyclopropanes aryliques, possédant deux fonctions esters géminées en positions vicinales vis-à-vis de l'aryle, et le benzonitrile en présence de SnCl_4 .^[591] Cependant l'utilisation d'un cyclopropane homochiral ne conduit qu'à un mélange racémique du dihydropyrrole.^[592] Cette racémisation sous-entend le passage par un intermédiaire zwitterionnique acyclique achiral. Au contraire, les travaux de Wang rapportent une érosion de l'énantiosélectivité bien plus faible avec l'emploi d'acide triflique, indiquant un mécanisme de type $\text{S}_\text{N}2$.^[593]

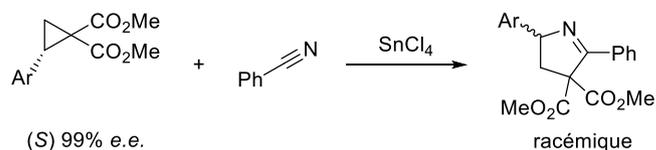
Wang (2014)



via



Trushkov (2012)



via

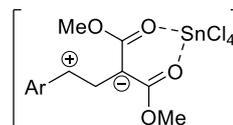


Schéma IV-6 : Étude de la conservation de richesse énantiomérique pour les réactions de cycloaddition entre les cyclopropanes D-A et le benzonitrile.

a. Annélation (3+2) sur les cyclopropanes donneur-accepteur

Le 2-phénylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (**1e**) et ses dérivés dialkylés font office de cyclopropanes D-A de référence dans la littérature et notamment dans les réactions d'annélation. Leur facilité d'accès, leur stabilité ainsi que leur réactivité induite sous l'action d'un catalyseur en font des substrats de choix pour évaluer le potentiel catalytique d'une espèce. Le cyclopropane **1e**, en présence d'un excès de benzaldéhyde (2 eq.) distillé et d'une quantité catalytique de **Cat.1** (5-10 mol%) est totalement converti en tétrahydrofurane (**42ea**, 83%). Nous avons vérifié qu'aucune réactivité n'était observable en l'absence de catalyseur. Les conditions réactionnelles sont douces : le catalyseur, conservé isolé en boîte à gant, en solution dans du DCM anhydre et dégazé, est ajouté dans le milieu réactionnel qui est agité à 25 °C jusqu'à une conversion totale du substrat. Pour le cyclopropane **1e**, en présence du *para*-chlorobenzaldéhyde, la réaction est complète en 4 h (**42eb**) alors qu'elle nécessite plusieurs nuits pour les aldéhydes aliphatiques (**42ef**, 77%). En suivant les conditions ainsi décrites, **1e** a été un substrat de choix, menant à la formation de neuf dérivés de tétrahydrofuranes avec des rendements s'échelonnant de 18 à 92%. Les aldéhydes aromatiques donnent les meilleurs résultats, qu'ils soient appauvris ou enrichis en électrons (Schéma IV-7, **42ea–42ee**). L'ouverture de cette stratégie aux cétones a été réalisée avec l'obtention du produit **42eg** (73%). Concernant les aldéhydes hétéroaromatiques riches en électrons, alors que l'emploi de furfural conduit à la formation de **42eh** avec un rendement de 51%, celui du 2-thiophénecarboxaldéhyde mène à un mélange complexe dont **42ei** ne sera isolé qu'avec un rendement de 18%. Le 3-pyridinecarboxaldéhyde et le 6-fluoropyridine-3-carboxaldéhyde ont été évalués comme aldéhydes hétéroaromatiques pauvres en électrons, cependant aucune conversion de **1e** n'a pu être observée en produits correspondants **42ej** ou **42ek**. Pour **42ef**, issu du pivaldéhyde, et pour **42eh**, provenant du furfural, une augmentation de la température du milieu réactionnel à 50 °C permet d'accélérer la cinétique de la réaction sans modification notable de la diastéréosélectivité. Aucune tendance ne permet de corréliser cette dernière à la richesse électronique des réactifs, d'autres paramètres doivent être pris en considération. Il est cependant à noter que le composé *cis* est bien souvent celui favorisé. Les ratios diastéréomériques ont systématiquement été mesurés sur le brut réactionnel. Curieusement, alors que certaines associations ne permettent pas d'observer de réactivité, mettre en présence le cyclopropane **1e** et **Cat.1** dans le DCM mène principalement à l'ouverture et l'isomérisation du substrat. De nombreux travaux détaillent la dégradation ou l'évolution des cyclopropanes D-A en autres composés en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted.^[594–599]

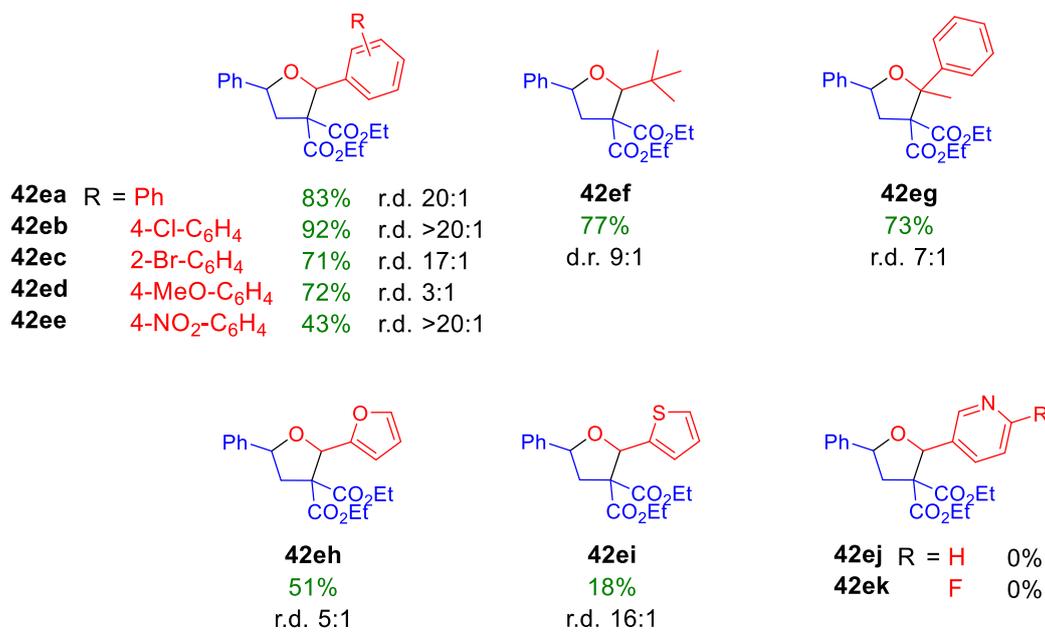
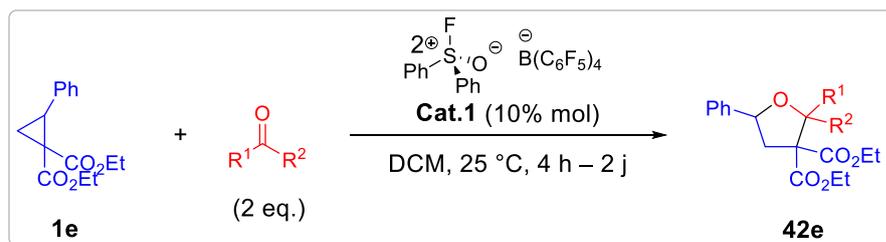


Schéma IV-7 : Annélations (3+2) entre le cyclopropane **1e** et des dérivés de carbonyles, promues par **Cat.1**

Face à ces résultats prometteurs, nous nous sommes alors intéressés à la diversification du cyclopropane afin d'évaluer les limites de la méthodologie. Une bibliothèque diversifiée de cyclopropanes D-A a alors été synthétisée (Schéma IV-8).

Les cyclopropanes donneurs-accepteurs de type *gem*-diester ou mono-ester ont été synthétisés en deux étapes à partir des aldéhydes correspondants, par condensation de Knoevenagel suivie d'une étape de cyclopropanation de Corey-Chaykovsky (Schéma IV-8). Bien que les rendements de la réaction de Knoevenagel aient été systématiquement calculés sur les alcènes isolés, il est à noter que la réaction de cyclopropanation peut être réalisée sans perturbation sur un mélange alcène – excédent de malonate. La purification du cyclopropane obtenu n'en est pas impactée et permet ainsi d'augmenter sensiblement le rendement global sur les deux étapes. Cette stratégie est pertinente pour la synthèse de cyclopropanes D-A porteurs d'une ou deux fonctions ester et de groupements aromatiques ou hétéroaromatiques (qu'ils soient électroniquement riches ou pauvres). Cependant, l'utilisation du diethyl 2-hexylidenepropanedioate de diéthyle (l'alcène obtenu à partir de l'hexanal, 28%) dans les conditions de cyclopropanation décrites n'a jamais permis d'isoler le cyclopropane attendu substitué par un groupement aliphatique.

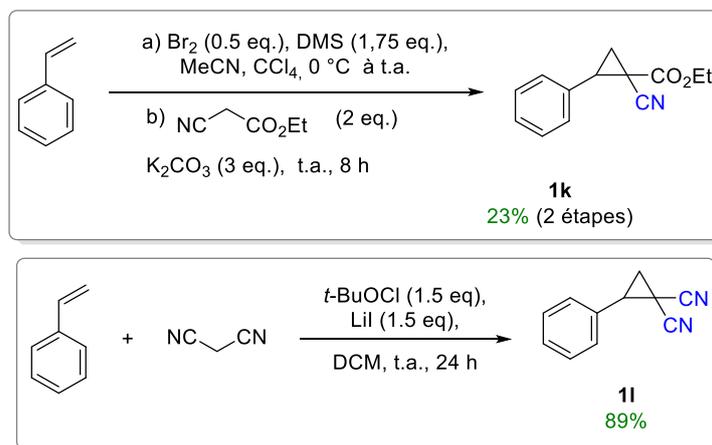
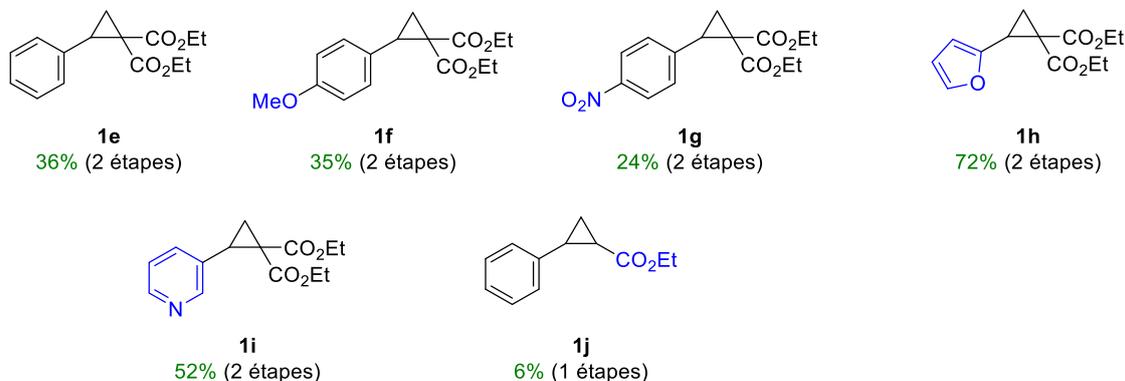
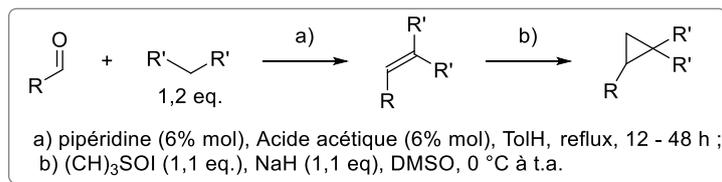


Schéma IV-8 : Cyclopropanes donneur-accepteur synthétisés pour fonctionnalisation par annélation (3+2)

Dans un premier temps, nous avons évalué l'importance des groupements électroattracteurs dans la réactivité du cyclopropane (mono-ester **1j**, ester-nitrile **1k** et dinitrile **1l**). Aucun de ces cyclopropanes D-A ne semble être un substrat de choix dans les conditions réactionnelles utilisées puisqu'aucune conversion des cyclopropanes n'a été observée (Schéma IV-9).

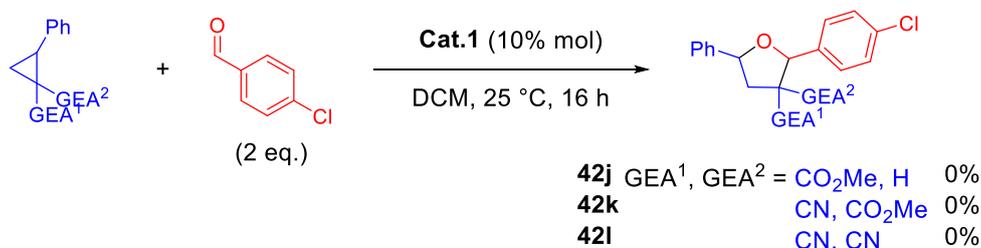


Schéma IV-9 : Modification des groupements accepteurs du cyclopropane D-A pour la réaction d'annélation (3+2), promue par **Cat.1**

On peut réellement s'étonner de l'absence de réactivité du 2-phénylcyclopropane-1,1-dicarbonitrile **1i**. En effet, si l'on se réfère aux travaux de Budynina et Trushkov sur l'ouverture nucléophile de cyclopropanes D-A par un azoture, il apparaît clairement dans les calculs DFT que, sans catalyseur, l'ouverture nucléophile du 2-phénylcyclopropane-1,1-dicarbonitrile est cinétiquement favorisée avec la plus faible barrière énergétique entre tous les substrats simulés.^[314] La formation de l'intermédiaire est également favorisée par la formation du carbanion stabilisé en *alpha* des nitriles. Bien que l'on puisse s'interroger sur la pertinence de transposer un tel mécanisme pour les réactions d'annélation, nous avons voulu vérifier si une ouverture nucléophile des cyclopropanes D-A était réalisable avec un nucléophile bien plus faible (1,3,5-triméthoxybenzène, $N \approx 3$ contre N_3 , $N = 20$ sur l'échelle de Mayr) avec activation du cycle par **Cat.1**.

En l'absence de **Cat.1**, ni **1e** ni **1i** ne sont convertis. Dans les conditions standard développées pour la réaction d'annélation, le composé de type diester **1e** est quantitativement converti en **42ei** en présence de 1,3,5-triméthoxybenzène (Schéma IV-10). En revanche, que ce soit à 25 °C ou à reflux, le dérivé du malononitrile **1i** n'est jamais consommé.

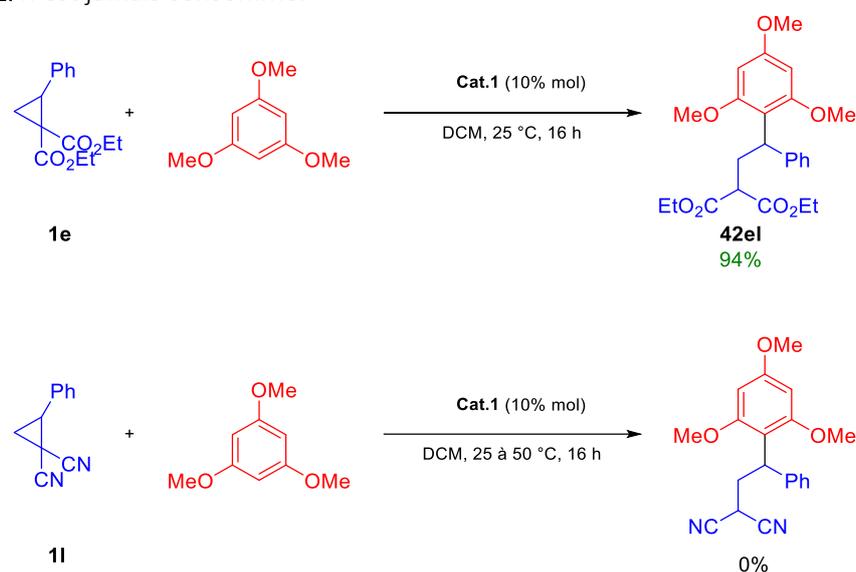


Schéma IV-10 : Ouverture nucléophile de cyclopropanes D-A, en présence de **Cat.1**

Bien qu'il paraisse futile de comparer deux espèces avec une telle différence de nucléophilie, ces différentes observations orientent notre réflexion sur le mécanisme catalytique en action : si l'on considère une activation par un acide de Lewis, il semblerait que le sel de fluorosulfoxonium ne soit pas en mesure de se complexer au nitrile et semble ainsi plus oxophile qu'azaphile. En revanche et comme nous le verrons plus tard, si l'on considère un comportement de type « acide de Brønsted caché » la non-activation du dérivé dinitrile par un proton peut être liée au caractère moins basique de Brønsted d'un nitrile comparé à un acide carboxylique/ester (Schéma IV-6).

La modification du groupement donneur a ensuite été considérée tout en maintenant constantes les deux fonctions esters (Schéma IV-11). Avec pour groupement donneur un phényle, le cyclopropane **1e** se démarque par sa propension à réagir avec sélectivité afin de former les tétrahydrofuranes attendus à partir d'une gamme de composés carbonylés diversifiée. La présence de groupements (hétéro)aromatiques comme groupes donneurs, qu'ils soient pauvres ou riches en électrons (*p. ex.* *para*-nitrophényle [**1g**] ; 2-furyle [**1h**] ; ou encore 3-pyridyle [**1i**]) rend le substrat totalement inerte face aux conditions réactionnelles en présence de *para*-chlorobenzaldéhyde ou *para*-anisaldéhyde. Substituer le groupement phénylique par un dérivé *para*-anisyle (**1f**), plus riche électriquement, n'apparaît pas comme un substrat de choix : aucune formation du tétrahydrofurane attendu n'est observée et un milieu complexe est obtenu. Les travaux de Chouraqui *et al.* sur la réactivité de ce cyclopropane D-A arborant un groupement *para*-anisyle, en présence d'acide trifluoroacétique, rejoignent et complètent

ces observations. Chouraqui a en effet mis en lumière la formation de différents produits (alcène, différentes lactones) ayant pour racine commune l'ouverture du cyclopropane promue par un acide de Brønsted (Schéma IV-12).^[597]

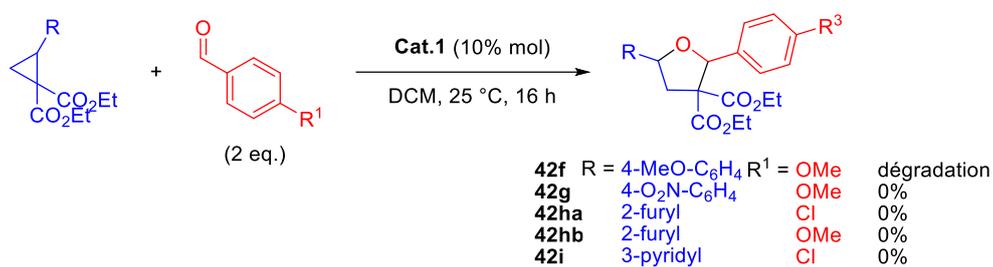


Schéma IV-11 : Modification des groupements donneurs du cyclopropane D-A pour la réaction d'annélation (3+2), promue par *Cat.1*

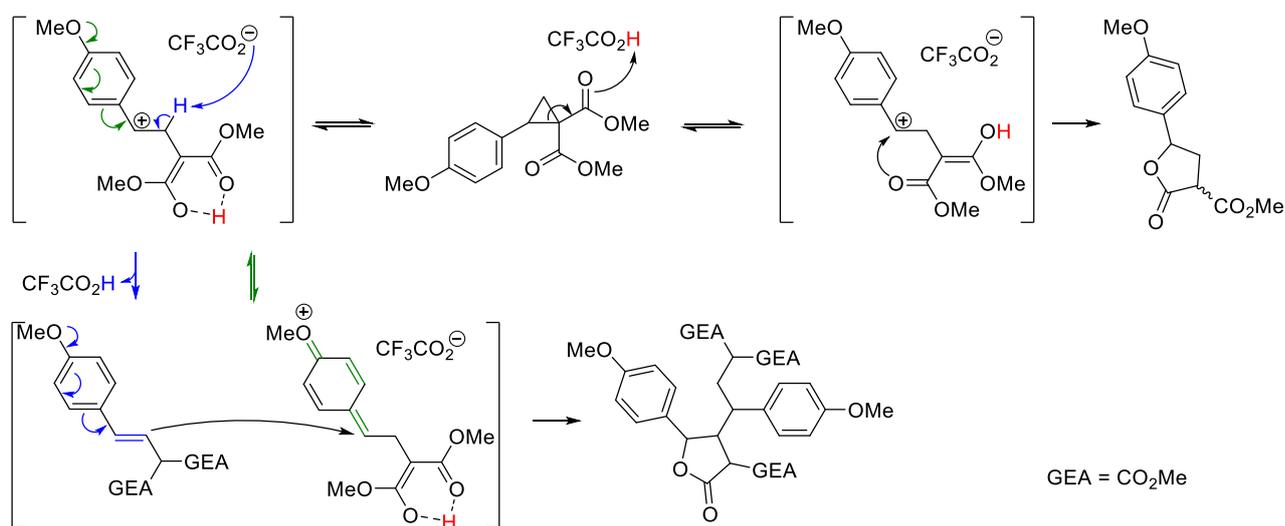


Schéma IV-12 : Mécanisme réactionnel supposé rationalisant la formation des différents produits issus de l'ouverture du dérivé méthylé de **1f** par un acide de Brønsted, par Chouraqui et al.^[597]

Cherchant à diversifier le champ d'application avec le fluorosulfoxonium **Cat.1**, la synthèse de dérivés de pyrrolidine a été investiguée (Schéma IV-13). Cependant cette dernière a été infructueuse : des imines testées (*N*-tosyl-4-chlorobenzaldimine, *N*-tosyl-4-nitrobenzaldimine, *N*-benzylbenzaldimine) ou encore de la phénylhydrazone du benzaldéhyde, aucune n'est convertie. Le suivi par RMN de la réaction avec la *N*-tosyl benzaldimine dans des conditions parfaitement anhydres ne permet d'observer aucune conversion. En revanche, quand un aliquote du milieu réactionnel est analysé avec un solvant deutéré commercial, l'on observe la formation du tétrahydrofurane **42ea**. Ces observations semblent indiquer que les imines sont inertes vis-à-vis du cyclopropane, même activé par **Cat.1**, que ce soit dans un mécanisme concerté ou séquentiel comme discuté plus haut ; néanmoins, **Cat.1** catalyse leur hydrolyse en présence de traces d'eau pour libérer l'aldéhyde correspondant, qui subira alors la cyclisation conduisant au tétrahydrofurane **42ea** observé. Sur une note annexe et de manière plus surprenante, l'utilisation de benzonitrile comme réactif ne permet pas d'observer la formation du dihydropyrrole, alors que les nitriles faisaient partie des réactifs de choix dans des réactions d'annélations préalablement décrites, réactions catalysées par des acides de Lewis moins forts ou par des acides de Brønsted.^[310,593,600,601]

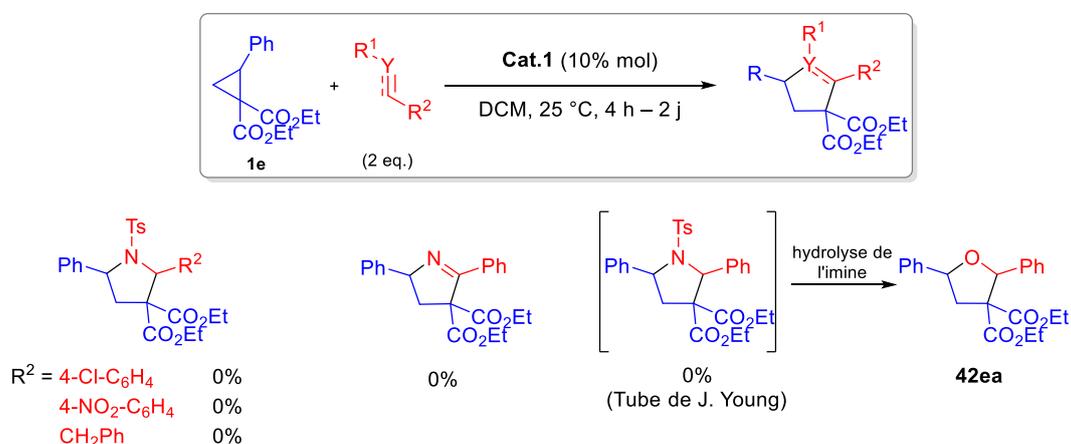


Schéma IV-13 : Utilisation du cyclopropane **1e** afin de synthétiser des dérivés cycliques azotés, en présence de **Cat.1**

Enfin, les composés soufrés étant souvent meilleurs nucléophiles que leurs analogues oxygénés, nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés de tétrahydrothiophène par l'utilisation de thionoesters comme réactifs. Les thionoesters sont réputés pour être des alternatives pratiques aux thioaldéhydes et aux thiocétone.^[602-604] Cependant après purification, seul le sous-produit acyclique **42em** est obtenu. Ce sous-produit avait déjà été observé par Ohshima *et al.*, qui rationalisent sa formation par une substitution du groupement alcoxy par une molécule d'eau, suivie alors par une ouverture du cycle (Schéma IV-14).^[604] Afin de nous en assurer, nous avons dupliqué cette réaction avec de nouveaux lots anhydres (substrat, réactif, catalyseur et solvant). Par analyse RMN dans un tube équipé d'une valve de J. Young, nous avons alors pu observer la formation du dérivé cyclique attendu. Cependant, l'exposition du milieu réactionnel à l'air avant sa purification mène à l'hydrolyse totale du tétrahydrothiophène en **42em**.

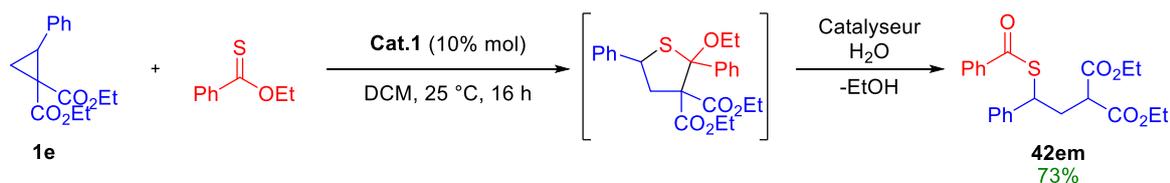


Schéma IV-14: Formation du sous-produit acyclique **42em** en conditions non anhydres

b. Annélation (4+2) sur les cyclobutanes donneur-accepteur

Afin d'étendre le domaine d'applicabilité des sels de fluorosulfoxoniums, les annélations (4+2) entre les cyclobutanes D-A et les composés carbonylés ont également été investiguées (Schéma IV-15). Les cyclobutanes possédant une plus faible tension de cycle que les cyclopropanes, nous étions curieux d'évaluer le potentiel catalytique sur ces substrats comparativement moins polarisés. De prime abord, dans les conditions standard employées pour les cyclopropanes D-A, **43a** s'avère totalement inerte. Cependant, une augmentation de la température à 50 °C permet d'observer la conversion de **43a** en tétrahydropyrane. Les dérivés de benzaldéhyde apparaissent comme des réactifs de choix, conduisant la formation de tétrahydropyranes avec des rendements allant jusqu'à 76% (**44aa-ag**). Seule l'utilisation d'un aldéhyde aliphatique non énolisable, le pivaldéhyde, permet l'isolement du tétrahydropyrane attendu (**44ah**). Les autres aldéhydes aliphatiques testés (*p. ex.* hexanal, propanal, isobutyraldéhyde, 3-phenylpropanal) conduisent à des milieux réactionnels particulièrement complexes. Contrairement à **1e**, **43a** n'est pas converti en présence de dérivés d'aldéhydes hétéroaromatiques riches en électrons (produits **44ai** et **44aj** attendus).

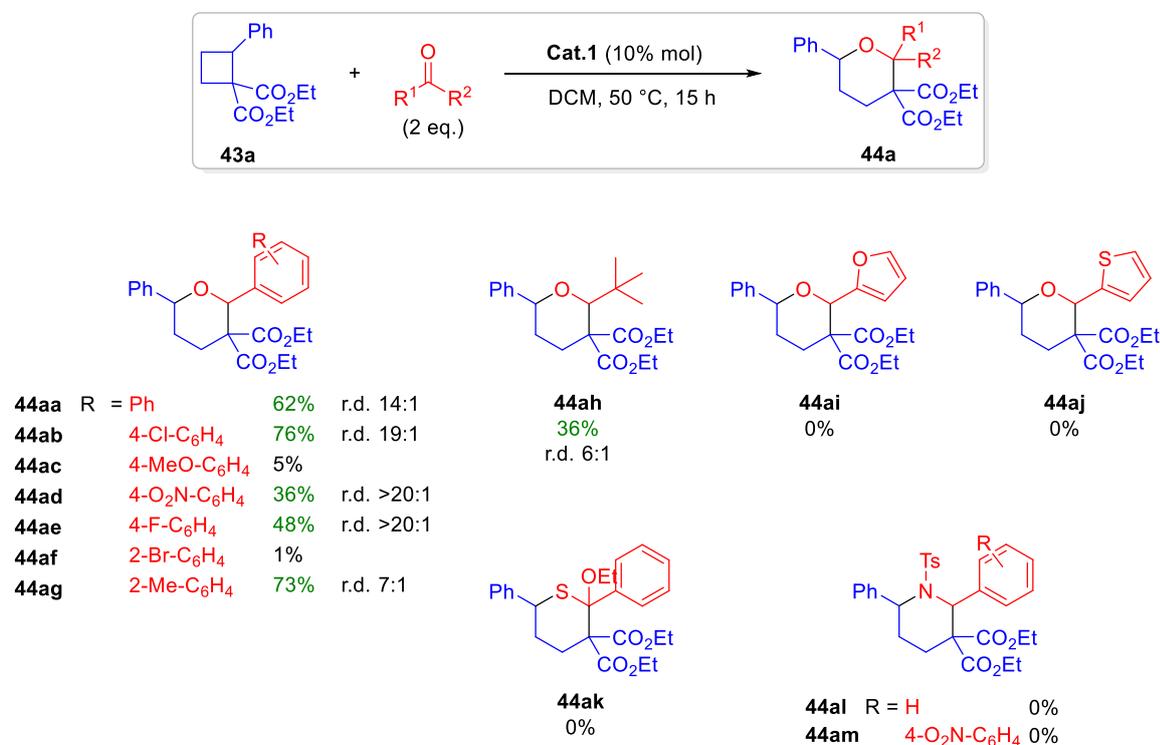


Schéma IV-15 : Annélation (4+2) entre les cyclobutanes D-A et des composés carbonylés, promues par **Cat.1**

De même, aucune formation des produits n'a pu être observée lors des tentatives d'accès aux dérivés de tétrahydrothiophène **44ak** et de pipéridines **44al** et **44am**. Deux résultats se démarquent quant à l'utilisation d'aldéhydes aromatiques. D'une part, du milieu réactionnel issu de l'utilisation du couple **43a/para**-anisaldéhyde, seuls 5% du tétrahydropyrane **44ac** ont pu être isolés. En revanche, nous avons pu identifier l'un des produits majoritaires, le 2-(4-anisyl)-2-(3-oxo-3-phénylpropyl)malonate de diéthyle (**45**), avec un rendement RMN de 66%. Les données RMN et GC-MS convergent vers cette structure. Le mécanisme de formation de ce sous-produit nécessiterait de plus amples études, mais comme première approche nous proposons le mécanisme ci-dessous, avec pour étapes principales l'ouverture du tétrahydrofurane par activation *via* un acide donnant ainsi un carbenium stabilisé par le groupement *para*-anisyle. S'en suivent des fermetures et ouvertures de cycle successives puis finalement une migration-1,2 d'hydrure formant ainsi le produit observé (Schéma IV-16).

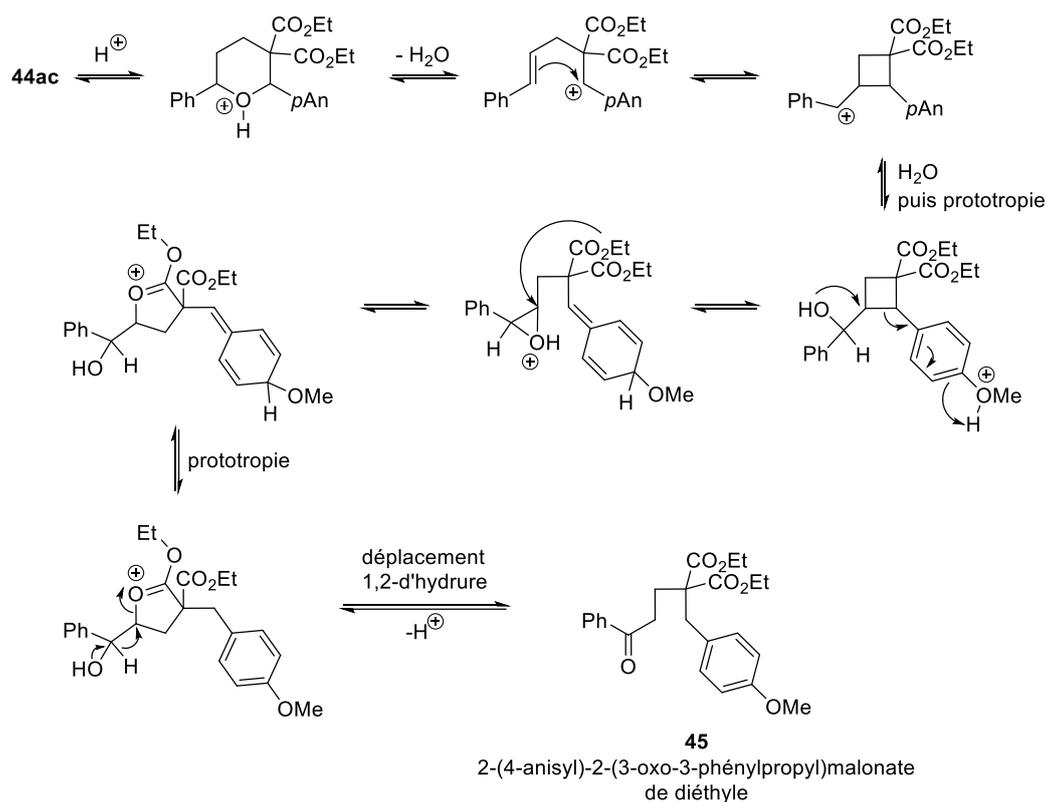


Schéma IV-16 : Mécanisme réactionnel supposé pour la formation du 2-(4-anisyl)-2-(3-oxo-3-phénylpropyl)malonate de diéthyle

D'autre part, lors de l'emploi du 2-bromobenzaldéhyde avec **43a**, formant de nombreux sous-produits, nous avons isolé et identifié ce qui semble être le 2,4-bis(2-bromophényl)-6-phényl-1,3-dioxane (6-11%). Avec beaucoup de précautions, nous émettons l'hypothèse que le cyclobutane **43a** subit une cycloréversion à la suite d'une activation par le fluorosulfoxonium ou par un acide de Brønsted caché menant à la formation de styrène et d'éthylène-1,1-dicarboxylate de diéthyle (Schéma IV-17). Une réaction de Prins, catalysée par un acide de Lewis ou de Brønsted, entre le carboxylate et deux équivalents de 2-bromobenzaldéhyde, pourrait alors rationaliser la formation du dioxane **46** obtenu. Cette théorie est étayée par les travaux récemment publiés de Werz *et al.* sur la cycloréversion des cyclobutanes D-A par catalyse *via* les acides (de Lewis).^[605]

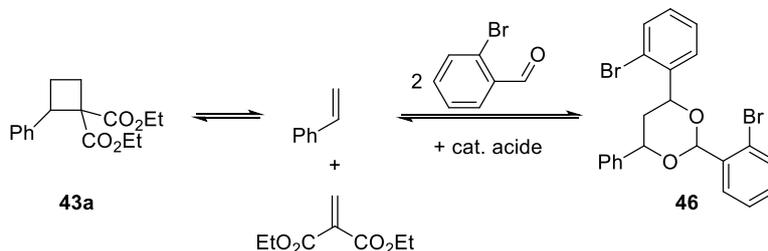


Schéma IV-17 : Mécanisme réactionnel supposé pour la formation du 2,4-bis(2-bromophényl)-6-phényl-1,3-dioxane (**46**)

Afin de vérifier les hypothèses autour de la synthèse de ce dernier sous-produit, le styrène et le 2-bromobenzaldéhyde ont été ajoutés à une solution de **Cat.1** dans le DCM. Le milieu réactionnel a été scellé et agité à reflux pendant 10 h. L'analyse du brut réactionnel par 1H RMN indique l'absence de formation du dioxane **46** ainsi que la dégradation totale du styrène, vraisemblablement polymérisé. De plus amples investigations devraient être réalisées sur l'impact des concentrations en espèce catalytique, en styrène, mais également en 2-bromobenzaldéhyde (Schéma IV-18).

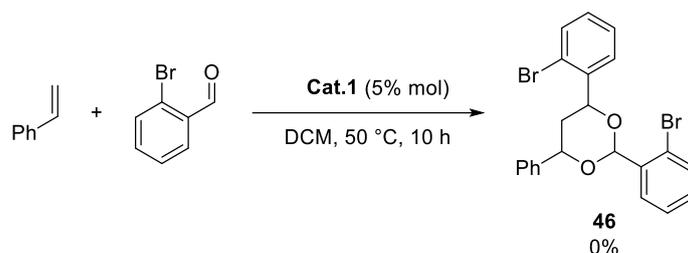


Schéma IV-18 : Investigation de la réaction de Prins, promue par **Cat.1**.

Dans la continuité de la démarche suivie pour la fonctionnalisation des cyclopropanes D-A, nous avons alors étudié l'impact de la variation du groupement donneur sur la réactivité des cyclobutanes D-A. Cependant, même dans des conditions beaucoup plus dures (augmentation de la température à 100 °C augmentation de la charge catalytique à 30 mol%), aucune conversion n'a pu être obtenue avec un méthyle ou un proton comme groupement donneur ou neutre (R^1 dans le Schéma IV-19). Le groupement électro-attracteur (R^2 , même schéma) a été modulé en évaluant la réactivité du dérivé monoester de **43a**. Obtenu par désalcoycarbonylation de Krapcho, le mélange de diastéréomères s'est avéré inerte dans les conditions réactionnelles. Ces observations rejoignent les tendances soulignées dans la conclusion sur la stratégie d'annélation (3+2) sur les cyclopropanes D-A : en présence d'un sel de fluorosulfoxonium, il est nécessaire de fonctionnaliser le cycloalcane D-A avec un groupement donneur riche électroniquement et un groupement électroattracteur fort carbonylé pour la synthèse des hétérocycles oxygénés saturés.

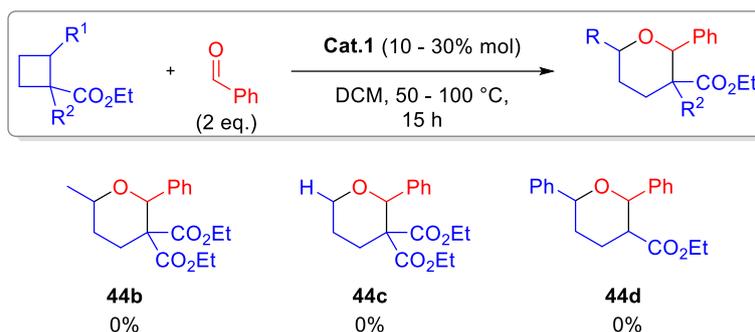


Schéma IV-19 : Modification des groupements donneurs et attracteurs du cyclobutane D-A pour la réaction d'annélation (4+2), promues par **Cat.1**

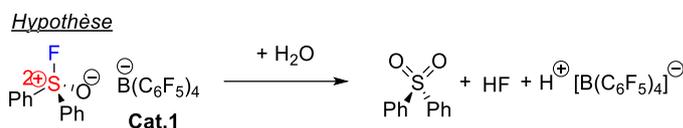
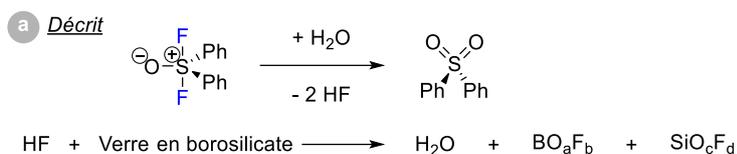
Comme nous l'avons vu, certains partenaires de réaction dans les annélations (3+2) ou (4+2) ont parfois conduit à des sous-produits qui pourraient être issus de réactions parasites avec des traces d'eau. La présence de telles traces d'eau ne peut être totalement exclue, bien que les travaux des Ruppert *et al.*^[176] et les précédents travaux sur les sels de fluorophosphoniums et fluorosulfoxoniums nous aient en effet poussé, dès le début de ces travaux, à prendre garde à travailler dans des conditions strictement anhydres pour éviter la décomposition de l'espèce catalytique. La nature exacte de l'activité catalytique du sel de fluorosulfoxonium a alors été questionnée.

c. Ouverture de la stratégie aux acides de Brønsted

Les acides de Lewis forts ayant généralement une forte propension à former des acides de Brønsted en présence d'eau, menant ainsi à une compétition catalytique entre les différentes espèces, nous étions curieux d'identifier la nature exacte de l'espèce catalytiquement active. Comme nous l'avons précédemment rapporté dans le Chapitre I, Ruppert et Janzen rapportent l'hydrolyse spontanée de l'oxyde de difluorosulfurane en sulfone en raison de traces d'eau adsorbées à la surface du verre, accompagnée d'une libération d'acide fluorhydrique.^[176,606] Dans le cas de **Cat.1** ($[\text{Ph}_2\text{S}(\text{O})\text{F}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$), espèce également hautement électrophile, il est attendu que la présence d'eau conduirait à la formation de la sulfone, d'un équivalent d'HF, mais également de $[\text{EtO}\cdot\text{H}\cdot\text{OEt}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$. $[\text{EtO}\cdot\text{H}\cdot\text{OEt}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ peut être considéré comme un analogue de l'acide de Brookhart, $[\text{EtO}\cdot\text{H}\cdot\text{OEt}][\text{BAR}^{\text{F}}_4]$, un acide de Lewis fort.^[182]

Premièrement, nous avons vérifié la stabilité de **Cat.1** en présence d'eau : dans une solution de **Cat.1** dans le DCM, nous avons ajouté 20 eq. d'eau et, à notre grande surprise, la proportion du sel de fluorosulfoxonium demeure presque inchangée même après 24 h. De manière à corroborer cette observation et afin d'abroger le doute quant à la mise en contact des espèces au vu des volumes manipulés (2 μL d' H_2O), nous avons également fait buller de l'air comprimé non-séché dans une solution de **Cat.1** dans le DCM. Le ratio fluorosulfoxonium/sulfone s'en est trouvé inchangé. Observation si ce n'est étonnant en considérant l'hypothèse de départ, basée sur l'extrapolation du comportement de l'oxyde de difluorosulfurane. La stabilité de **Cat.1** étant alors sujette au questionnement, l'utilisation de 2,6-di-*tert*-butylpyridine comme piège à protons a été envisagée. La gêne stérique autour de l'atome d'azote de la base permet en effet d'éviter sa neutralisation par l'acidité de Lewis du fluorosulfoxonium, la cantonnant alors à son rôle de base de Brønsted.^[607] L'absence de complexation entre la base de Lewis et **Cat.1** a été vérifiée en amont par analyse RMN (^1H , ^{11}B , ^{13}C et ^{19}F , voir annexe). Ainsi des expériences d'annélations ont été dupliquées avec 30 mol% de 2,6-di-*tert*-butylpyridine comme réactif additionnel, *i.e.* un excès de base pour piéger les 10 mol% d'HF ainsi que les 10 mol% de $[\text{EtO}\cdot\text{H}\cdot\text{OEt}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ qui seraient attendus en cas d'hydrolyse totale des 10 mol% de **Cat.1**. Les annélations des deux cycloalcanes D-A modèles (**1e** et **43a**) avec le 4-chlorobenzaldéhyde se sont alors montrées totalement inhibées (Schéma IV-20, c). Il est donc vraisemblable que le sel de fluorosulfoxonium se comporte comme un « acide de Brønsted caché ».^[607] Par précaution, nous avons également utilisé le sel de pyridinium correspondant dans les conditions réactionnelles standard, mais aucune conversion des substrats n'a été observée, comme attendu (Schéma IV-20, d). Finalement, nous avons préparé $[\text{EtO}\cdot\text{H}\cdot\text{OEt}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$, et nous l'avons utilisé dans les conditions réactionnelles typiques. $[\text{EtO}\cdot\text{H}\cdot\text{OEt}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ catalyse efficacement les deux types d'annélations (Schéma IV-20, b). Il peut paraître pertinent de comparer les résultats obtenus en catalyse par $[\text{EtO}\cdot\text{H}\cdot\text{OEt}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ avec les conditions de catalyses usuelles : en effet, à partir du cyclobutane **43a** et avec **Cat.1**, un rendement isolé de 76% et un r.d. de 19:1 sont obtenus pour le tétrahydropyrane **44ab**, alors qu'avec $[\text{EtO}\cdot\text{H}\cdot\text{OEt}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$, seuls 35% du produit sont isolés avec un r.d. de 2:1 (Schéma IV-20, b). Cet écart pourrait s'expliquer par une différence de concentration en espèce active au cours du temps d'une part d'une hydrolyse lente du sel de fluorosulfoxonium, ou encore par une compétition avec l'équivalent d'HF également généré par l'hydrolyse de **Cat.1**. Il est à noter qu'en présence HF, le verre borosilicate se dégrade lentement en relarguant de l'eau, des composés fluoroborés et fluorosilylés (Schéma IV-20, a).^[606] La génération d'eau *in situ* peut influencer la cinétique de décomposition du sel de fluorosulfoxonium ; alors que les dérivés fluoroborés et fluorosilylés peuvent eux même présenter une activité catalytique. Afin d'évaluer l'impact dans ces espèces sur le processus catalytique, un vial en PTFE a été utilisé dans les conditions réactionnelles standards pour la cyclisation de **1e** avec le *para*-chlorobenzaldéhyde en présence de **Cat.1**. Une conversion totale de **1e** en **42eb** a été observée avec un

r.d. de 19:1. Ce résultat rejoint celui obtenu dans de la verrerie en borosilicate (Schéma IV-20, e). Aucune conclusion définitive ne peut être tirée de ce test.



Expériences de contrôle

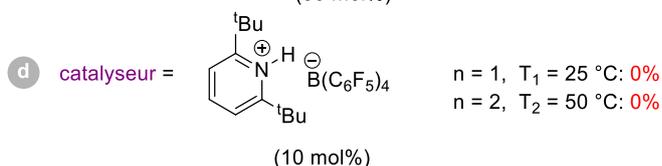
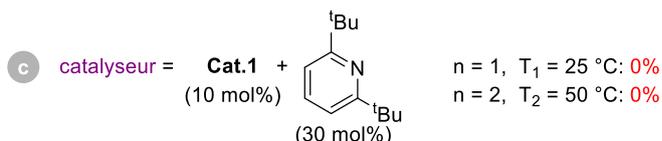
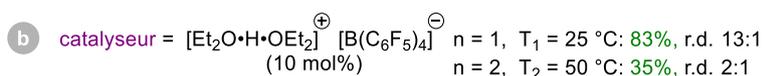
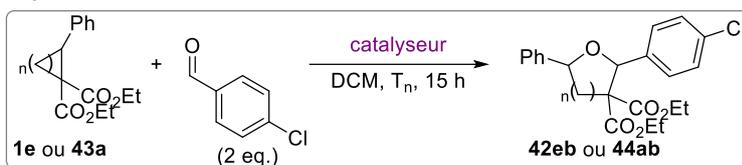


Schéma IV-20: Expériences de contrôle menées afin d'identifier la nature des espèces catalytiquement actives

Puisque les réactions d'annélations (n+2) entre cycloalcanes et composés carbonylés semblent catalysées par un « acide de Brønsted caché » provenant vraisemblablement d'une hydrolyse partielle du fluorosulfonium, nous avons poursuivi notre étude avec le développement d'une méthode alternative et plus pratique : l'utilisation d'acide triflique, un acide de Brønsted fort commercial. Ce choix n'est pas arbitraire, il s'inscrit dans la continuité des travaux sur la réactivité des cyclopropanes D-A en présence de TfOH.^[332,593,601,608,609] En conséquence, la cyclisation (3+2) de cyclopropanes D-A avec des composés carbonylés, catalysée par TfOH a été étudiée. De manière surprenante, une telle cyclisation n'avait, à notre connaissance, pas encore été décrite en présence d'un acide de Brønsted comme catalyseur. Par conséquent, nous avons utilisé TfOH dans les conditions réactionnelles précédemment développées pour les annélations (3+2) promues par **Cat.1** (Schéma IV-21).

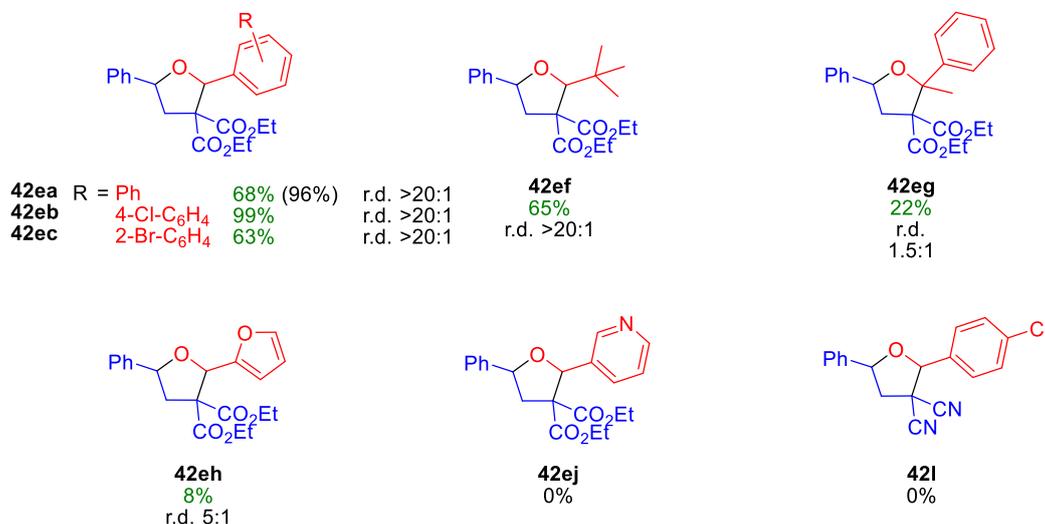
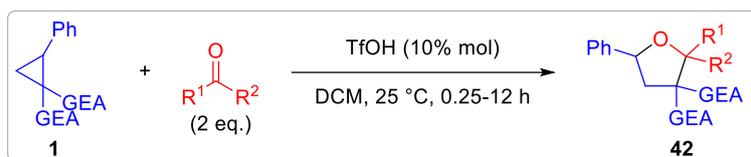


Schéma IV-21 : Annélation (3+2) entre les cyclopropanes D-A et des composés carbonylés, promues par TfOH.

(x%) correspond au rendement RMN, calculé à l'aide de CH₂Br₂ comme référence interne.

TfOH est un catalyseur pertinent pour la synthèse de tétrahydrofuranes avec des aldéhydes aromatiques électroniquement riches, ou neutres, à partir de **1e** (**42ea**, **42eb** et **42ec**). L'utilisation d'aldéhydes aliphatiques semble cantonnée aux aldéhydes non énolisables (*p. ex.* le pivaldéhyde, **42ef**). En effet, l'utilisation d'hexanal mène à un milieu réactionnel complexe dans lequel la formation du tétrahydrofurane attendu n'a pas pu être observée. À l'identique des tests précédents avec **Cat.1**, le cyclopropane D-A porteur de deux groupes cyano comme groupes électro-attracteurs ne subit aucune conversion en présence de TfOH (**42i**). De manière singulière, l'utilisation de 4-nitrobenzaldéhyde et de la *N*-tosylbenzaldimine, bien que menant à la formation des tétrahydrofuranes correspondants, conduit également à la formation de 2-benzylidènemalonate de diéthyle en quantité non négligeable, respectivement 25% et 28% (Schéma IV-22).

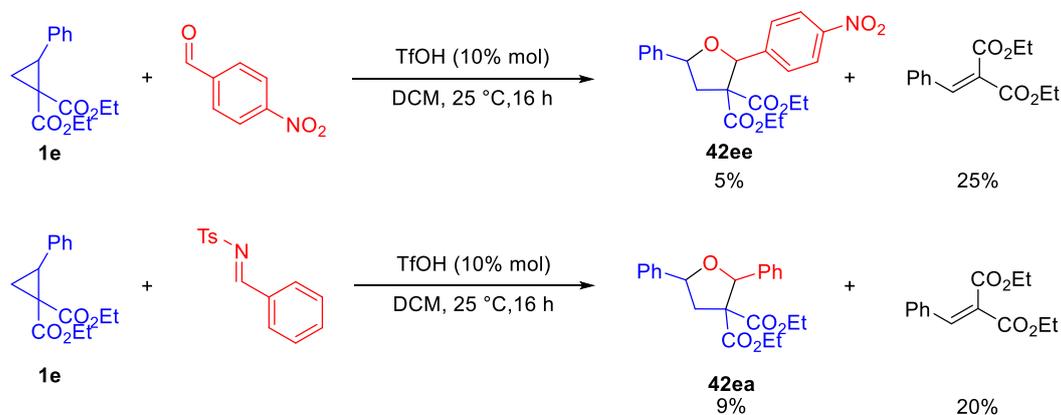


Schéma IV-22 : Obtention de benzylidènemalonates lors de la stratégie d'annélation (3+2) sur **1e**, promues par TfOH

Diverses réactions secondaires des cyclopropanes D-A sont connues, mais à notre connaissance, la formation d'un tel alcène avec perte formelle d'un méthylène n'est pas documentée.^[594,597-599,610] Cependant on peut s'interroger sur sa formation. Une proposition mécanistique consisterait en la fragmentation, sous catalyse acide, d'un dimère de **1e** ouvert ou fermé (ces dimères sont déjà connus dans la littérature^[598,599]), conduisant à l'alcène observé, à du styrène et à de l'éthylidène-1,1-dicarboxylate de diéthyle. Cependant ces deux derniers sous-produits n'ont pu être observés dans le milieu réactionnel, peut-être en raison de leur oligomérisation sous catalyse acide (Schéma IV-23).

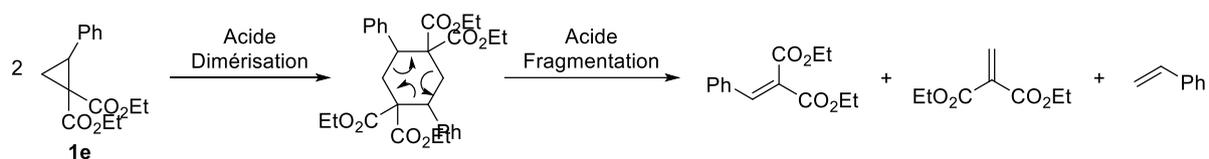


Schéma IV-23 : Dimérisation du cyclopropane **1a**, suivie de processus de fragmentation

La synthèse de tétrahydropyranes a ensuite été envisagée en présence de TfOH comme catalyseur. Cependant, les variations des paramètres réactionnels effectuées n'ont pas permis d'obtenir des conditions compétitives pour la conversion de **43a** en **44aa**. La décomposition de **43a** en de nombreux sous-produits, associés à des faibles rendements en **44aa** nous ont poussé à favoriser l'approche par le fluorosulfoxonium. Cependant on peut noter la formation de **44aa** à température ambiante dans les différents solvants investigués, réactivité qui n'avait pas été observée avec le sel de fluorosulfoxonium (Tableau IV-1).

Tableau IV-1 : Optimisation des conditions réactionnelles pour l'annélation (4+2) entre **43a** et le *para*-chlorobenzaldéhyde, promue par TfOH.

Entrée	Substrat	Réactif	TfOH (%mol)	Solvant	Temp. (°C)	Temps (h)	44aa *	43a *
1				DCM	25	1	8%	74%
2				DCM	50	1	23%	25%
3				DCM	50	16	26%	0%
4	43a	<i>p</i> -Cl-benzaldéhyde	10	HFIP	25	16	12%	0%
5				HFIP	50	16	35%	13%
6				Toluène	25	16	6%	90%
7				Toluène	50	16	13%	7%

* : correspond au rendement RMN, calculé à l'aide de CH₂Br₂ comme référence interne.

d. Conclusion

Le sel de fluorosulfoxonium $[\text{Ph}_2\text{S}(\text{O})\text{F}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (**Cat.1**) aura été employé avec succès pour promouvoir des réactions d'annélation (n+2) entre les cyclopropanes et -butanes D-A et des dérivés carbonylés. Ces travaux auront étendu le domaine d'application des fluorosulfoxoniums, tout en mettant en lumière leur comportement catalytique, se rapprochant, dans ce cas, plus d'un « acide de Brønsted caché » que d'un acide de Lewis, contrairement à ce qui avait été décrit auparavant. Parallèlement, l'acide triflique aura été utilisé de manière catalytique pour promouvoir les annélations (3+2) sur les cyclopropanes D-A. Cependant les conditions testées n'ont pas permis d'utiliser cet acide de Brønsted usuel pour les annélations (4+2) sur les cyclobutanes D-A. Comparativement, l'on observe que le temps requis et les r.d. des tétrahydrofuranes obtenus avec l'acide triflique comme catalyseur sont sensiblement meilleurs que ceux obtenus avec **Cat.1**. La variabilité des réactifs employés ainsi que l'application de **Cat.1** pour les annélations des cyclobutanes D-A souligne la pertinence des sulfoxoniums en tant que promoteurs, bien que l'identification des espèces catalytiquement actives reste à l'étude.

B. Essais infructueux

Lors de ces travaux pour développer le champ d'application des fluorosulfoxoniums en tant que promoteurs, d'autres réactivités ont été étudiées. Des résultats moins prometteurs et une volonté de privilégier d'autres aspects du projet nous ont poussé à laisser de côté ces différents axes. Nous les résumerons donc plus brièvement. Nous nous sommes d'abord intéressés aux réactions préalablement rapportées avec les fluorophosphoniums. Étant d'acidité de Lewis similaire, la comparaison de leur réactivité avec celle des fluorosulfoxoniums était pertinente afin d'évaluer le potentiel de ces derniers. D'un autre côté, ayant eu de premiers résultats intéressants dans l'activation de cyclopropanes et -butanes par les fluorosulfoxoniums, nous avons voulu approfondir le potentiel de ceux-ci dans l'activation d'autres cycles contraints.

a. Hydrosilylation

L'hydrosilylation se place parmi les réactions les plus utilisées au niveau industriel, d'une part comme alternative aux réactions d'hydrogénation qui peuvent poser des problèmes de risque chimique (le dihydrogène n'étant pas un gaz anodin), mais également du fait d'une vaste gamme de produits silylés. Les dérivés du silicium sont omniprésents dans les domaines des enduits, lubrifiants, adhésifs, médicaux, de l'équipement de cuisine ou encore de l'isolement. Bien que de nombreux acteurs s'attellent au développement de l'organocatalyse pour supplanter l'utilisation des métaux de transition dans ce domaine, les dérivés de platine restent à ce jour les catalyseurs de choix, quelle que soit l'échelle du lot.^[611-613] D'autres métaux, tels que l'étain ou l'aluminium, ont montré des propriétés pertinentes en ce sens. Cependant, les coûts inhérents aux métaux de transition ainsi que les des conditions réactionnelles parfois dures demeurent des inconvénients de poids, suffisants pour poursuivre le développement d'alternatives moins chères et plus douces.

Parmi les efforts en ce sens s'appuyant sur des non-métaux, les travaux de Piers *et al.* sur l'utilisation de $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ comme catalyseur, suivis des travaux d'Oestreich *et al.* ont été des études charnières pour l'expansion du champ de l'organocatalyse à des fins l'hydrosilylation.^[199,259,614] Stephan *et al.* ont cependant contourné l'utilisation d'acides de Lewis basés sur le bore, qui sont difficiles d'accès et de manipulation, pour se tourner vers les dérivés cationiques de P^v. L'utilisation de fluorophosphoniums pour l'hydrosilylation de cétones, imines, nitriles, alcènes et alcynes a ainsi été rapportée (Schéma IV-24).^[149,150]

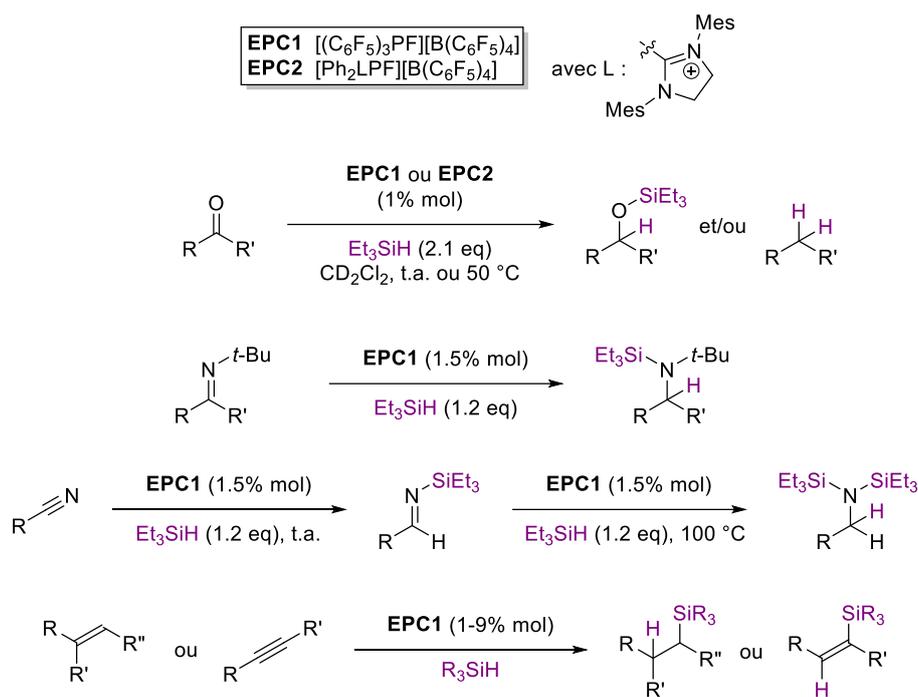


Schéma IV-24 : Réactions d'hydrosilylation catalysées par des fluorophosphoniums

En parallèle de l'hydrosilylation des cétones aromatiques et aliphatiques, Stephan *et al.* étendent la méthodologie jusqu'à l'hydrodésoxygénation.^[151] Deux cations phosphoniums hautement électrophiles ont principalement été étudiés (**EPC1** et **EPC2**). Une distinction entre la silylation et la réduction totale a pu être obtenue, mais en optimisant pour chaque substrat les conditions expérimentales (nombre d'équivalents de silane, temps, température et choix du catalyseur) tout en évaluant l'impact des substituants sur la réactivité des cations phosphoniums.

C'est dans ce contexte que nous avons entrepris nos travaux : vérifier l'applicabilité des fluorosulfoxoniums à des fins d'hydrosilylation/hydrodésoxygénation et, le cas échéant, développer un fluorosulfoxonium chiral.

En utilisant l'acétophénone comme substrat modèle, la variation des conditions réactionnelles par rapport aux conditions initiales (2 équivalents de triéthylsilane à température ambiante dans le fluorobenzène comme solvant ; Tableau IV-2, entrée 1) a permis d'évaluer les facteurs d'importance pour l'obtention des produits d'hydrosilylation ou d'hydrodésoxygénation. Comme indiqué dans le Tableau IV-2, entrées 1–3 et entrées 4–6, indépendamment du nombre d'équivalents de silane, l'augmentation de la température tend à favoriser la formation de l'alcane **48**. En revanche, la diminution du nombre d'équivalents de silane réduit grandement l'activité, et même la formation de l'éther silylé **47** est défavorisée à température ambiante (Tableau IV-2, entrée 4). Au regard des précédents travaux rapportés ci-dessus, l'utilisation du système catalytique **Cat.1** avec d'autres substrats a été rapidement investiguée.

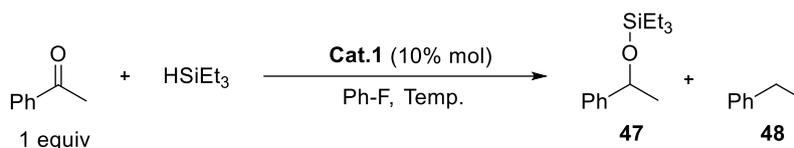


Tableau IV-2 : Optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction d'hydrosilylation / hydrodésoxygénation de l'acétophénone en présence de **Cat.1**

Entrée	HSiEt ₃	Température (°C)	Temps	47	48
1	2 eq	25	24 h	62% OH:Si = 20 : 1	-
2	2 eq	50	24 h	56% OH:Si = 1,3 :1	27%
3	2 eq	75	24 h	-	94%
4	1.2 eq	25	96 h	25%	-
5	1.2 eq	50	24 h	-	53%
6	1.2 eq	75	24 h	-	57%

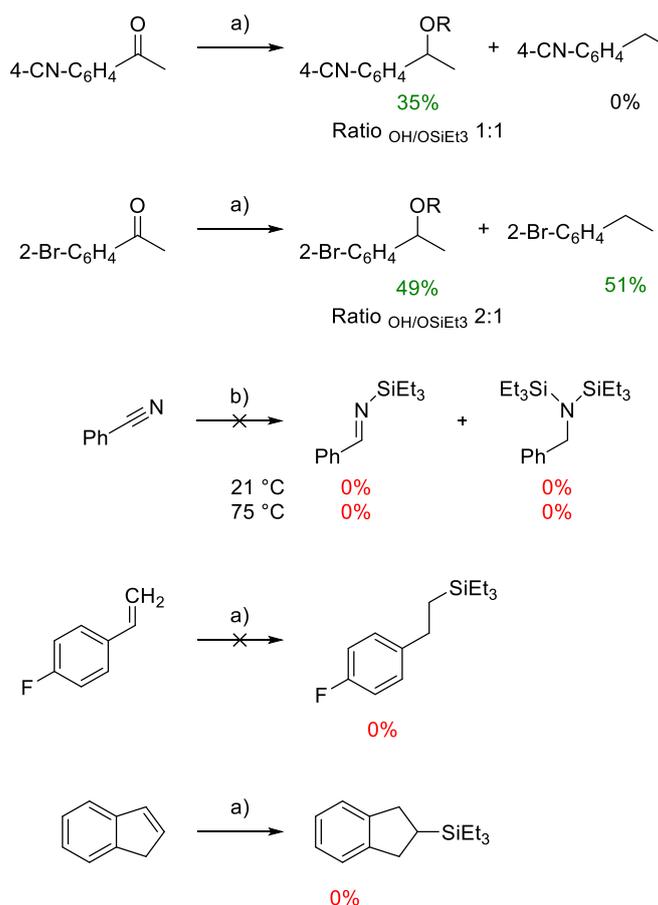


Schéma IV-25 : Utilisation de **Cat.1** pour l'hydrosilylation d'une variété de substrats

a) **Cat.1** (10% mol), Et₃SiH (2.4 eq), Ph-F, 15 h, 25 °C ; b) **Cat.1** (5% mol), Et₃SiH (1.2 eq), Ph-F, 24 h

Les conditions employées n'ont pas permis de réaliser l'hydrosilylation du benzonitrile, du *para*-fluorostyrène et de l'indène. En revanche, l'utilisation de 4'-cyanoacétophénone a conduit à l'obtention du produit silylé avec un rendement modeste. Quant à la 2'-bromoacétophénone, un mélange 49:51 de l'éther silylé et du dérivé d'éthylbenzène a été obtenu (Schéma IV-25).

Cependant, ce champ d'investigation a été mis de côté suite à la parution des travaux d'Oestreich, Stephan *et al.*, en 2019.^[181] Dans la veine de ceux réalisés par Oestreich *et al.* sur l'utilisation de boranes à structure chirale pour activer la liaison Si-H, Stephan et Oestreich ont appliqué la méthode d'*Umpolung* sur une phosphine à chiralité axiale afin de préparer un sel de fluorophosphonium axialement chiral. Le dérivé de phosphépine obtenu a été utilisé à des fins d'hydrosilylation de cétones, mais aucune énantioinduction n'a pu être observée (Schéma IV-26). Cela a conduit les auteurs à une réévaluation des cycles catalytiques proposés (Schéma IV-27).

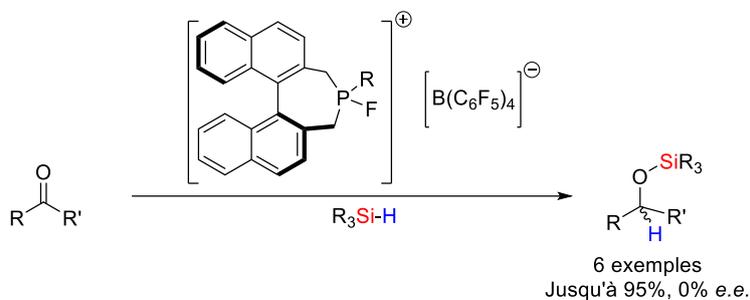
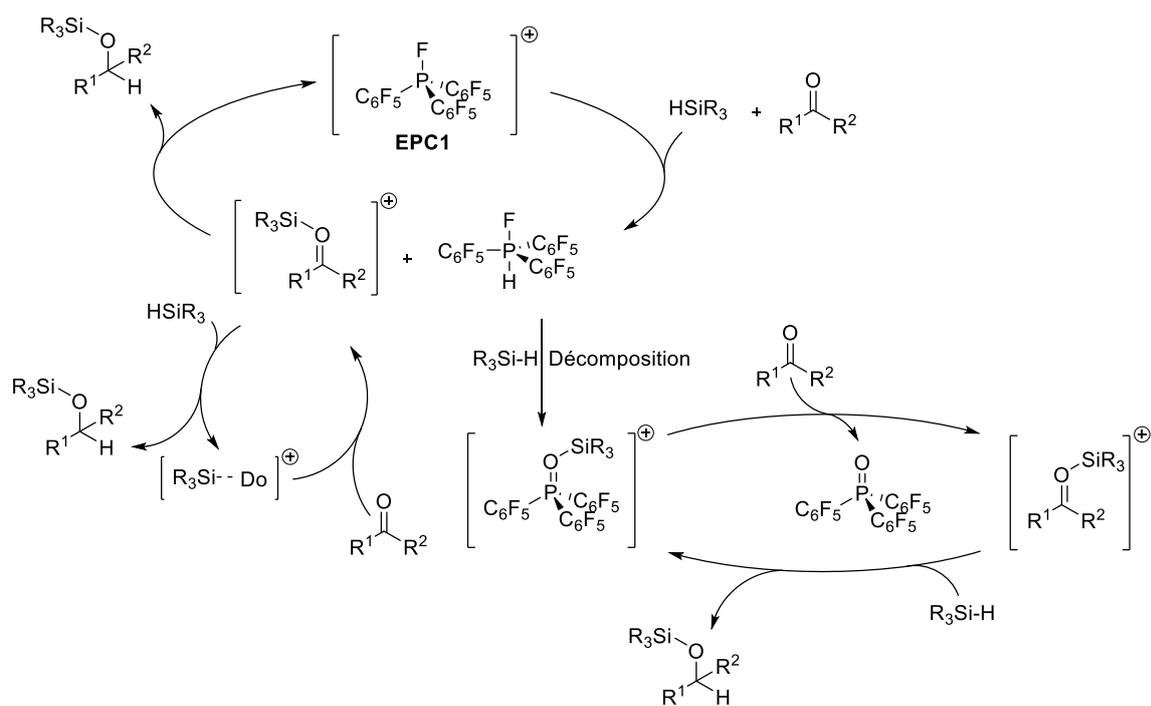


Schéma IV-26: Utilisation d'un fluorophosphonium à chiralité axiale à des fins d'hydrosilylation



Do : Groupement donneur

Schéma IV-27 : Mécanisme d'hydrosilylation en présence d'EPCs, proposé par Stephan *et al.*^[181]

Ainsi, la réaction d'hydrosilylation pourrait être initiée par l'ion fluorophosphonium, mais catalysée par un ion silylium achiral. De plus, le suivi RMN de d'EPC1 en présence d'hydrosilane démontre son instabilité. En s'appuyant sur des simulations, Kostenko et Dobrovetsky expliquent la formation du complexe oxyde de phosphine-silylium, notamment la provenance de l'atome d'oxygène, par la décomposition de $(C_6F_5)_3P(F)H$ en HF et la phosphine correspondante. La réaction de l'HF libéré avec la paroi en verre relarguerait de l'eau dans le milieu qui servirait ainsi d'oxydant.

En conclusion, les premiers tests effectués n'ont pas permis d'égaliser, avec les fluorosulfoxoniums, la diversité de substrats décrite dans le cas des fluorophosphoniums comme catalyseurs. De plus, la non-stabilité d'EPC1 en présence d'un hydrosilane ainsi que l'absence de stéréo-induction pour le fluorophosphonium chiral ont été les éléments décisifs qui nous ont poussé à concentrer nos efforts sur d'autres réactions que l'hydrosilylation. La vérification préalable du comportement des différents fluorosulfoxoniums en présence d'hydrosilanes et le choix d'un silane ne favorisant pas la forme silylium seraient des éléments pertinents à investiguer.

b. Cyclisation de Nazarov

La réaction de Nazarov, ou cyclisation de Nazarov, fut décrite en 1941 par Ivan N. Nazarov.^[615] Classiquement il s'agit de la cyclisation d'une diénone linéaire en cyclopenténone en présence d'acides de Brønsted (*p. ex.* acides phosphoriques dérivés du BINOL, TfOH, TsOH, HNTf₂, disulfonimides, SbF₅·EtOH etc.), de catalyseurs hétérogènes (Amberlyst 15, SiO₂, acide phosphomolybdique, florisil etc.) ou encore d'acides de Lewis (TMSOTf, BF₃·Et₂O, sels de cuivre (II), catalyseurs basés sur l'iridium, l'or, le palladium, l'argent, FeCl₃, AlCl₃, Yb(OTf)₃ etc.) jouant le rôle de catalyseurs ou de promoteurs (Schéma IV-28). Elle reste à ce jour l'une des méthodes de synthèse stéréosélective de cyclopenténones les plus utilisées.^[616-619] Dans la veine des travaux effectués par Stephan *et al.* qui ont démontré que les fluorophosphoniums étaient des catalyseurs efficaces dans cette réaction, l'utilisation de sels de fluorosulfoxonium à des fins catalytiques semble prometteuse (Schéma IV-29).^[157]

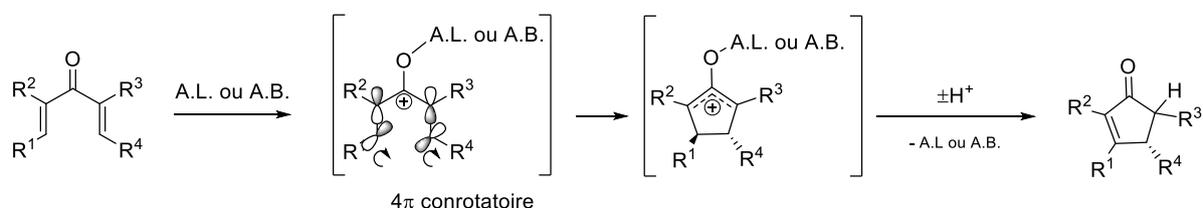


Schéma IV-28 : Mécanisme de la réaction de Nazarov

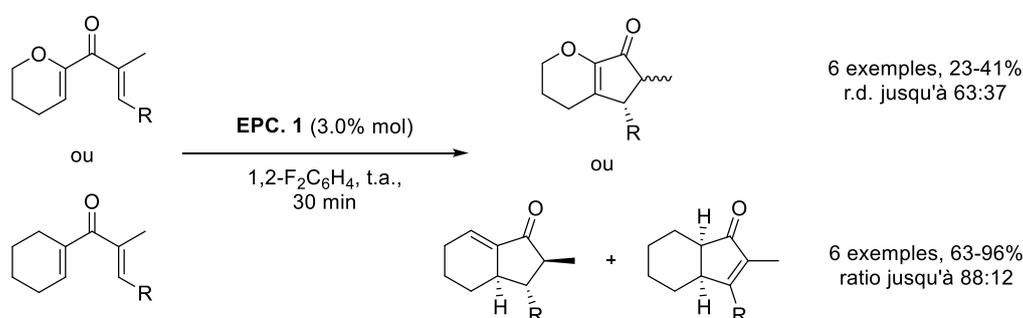


Schéma IV-29 : Champ d'investigation de la cyclisation de Nazarov catalysée par les sels de fluorophosphonium, par Stephan *et al.*

Deux méthodes ont été envisagées afin d'obtenir un panel de substrats plus large. La première repose sur l'addition nucléophile d'un éther d'énol déprotonné en α de l'oxygène par une base forte sur le carbonyl d'un aldéhyde α,β -insaturé, suivie de l'oxydation de l'alcool résultant pour obtenir la cétone doublement α,β -insaturée correspondante. La seconde voie, utilisée pour obtenir des substrats alicycliques, repose sur une variante d'une réaction d'Appel afin de transformer les cétones en halogénoalcènes, pouvant dès lors être soumis à un échange halogène/métal permettant l'addition sur un aldéhyde α,β -insaturé. L'alcool obtenu devra lui aussi être oxydé. Cette seconde voie n'a pour le moment pas permis d'obtenir les substrats désirés. De plus, l'étape d'oxydation, préalablement décrite, s'est avérée être moins triviale que prévue avec une faible voire aucune réactivité pour l'utilisation du réactif de Dess-Martin ou de MnO_2 . Cependant, l'emploi de γ - MnO_2 , plus réactif, a permis d'oxyder les alcools obtenus avec un rendement allant de 26 à 58 % (Schéma IV-30).

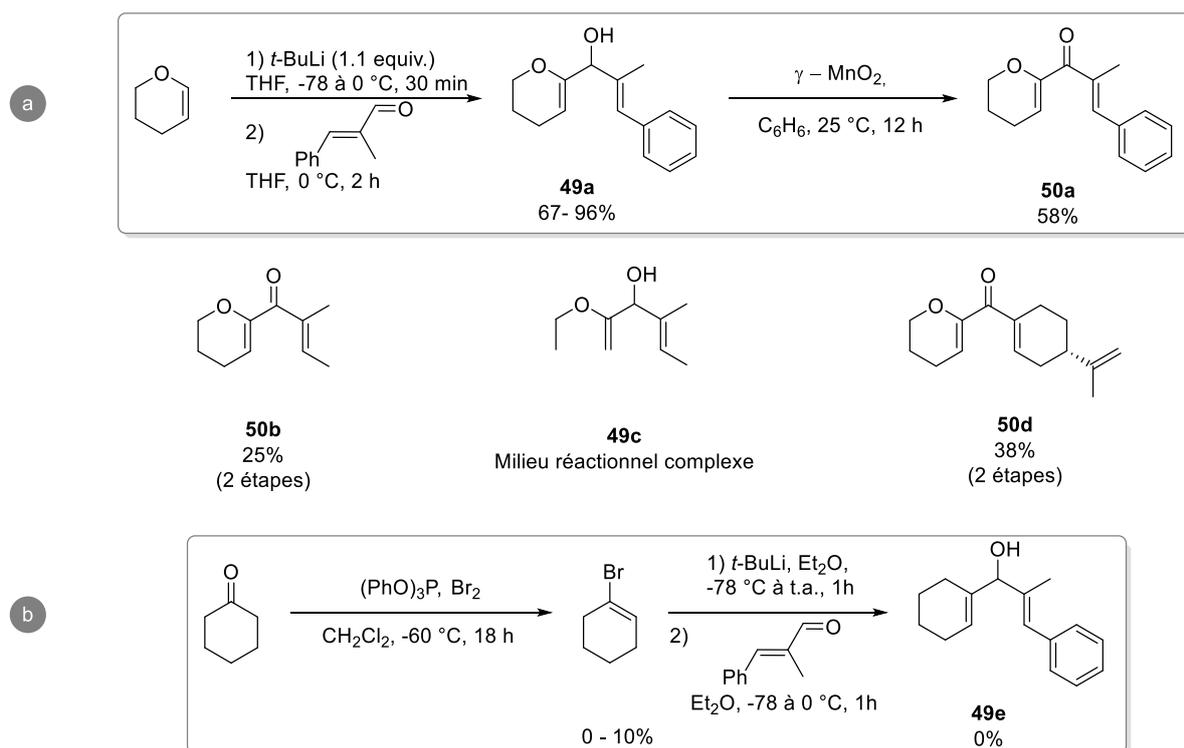


Schéma IV-30 : Récapitulatif des substrats de réactions de Nazarov synthésés

Concernant l'application en cyclisation de Nazarov, seul le substrat **50a** a été converti en produit désiré **51a** (Schéma IV-31). Le même substrat a été utilisé par le Stephan *et al.*, en utilisant cette fois le fluorophosphonium [(C₆F₅)₃PF]⁺[B(C₆F₅)₄]⁻ (**EPC1**) avec un rendement isolé de 23% et un r.d. de 63:37 (*trans:cis*), plaçant l'efficacité de **Cat.1** au-dessus de celle de ce fluorophosphonium. Dans les travaux de Stephan^[157] nous avons observé dans la réaction du **50a** en présence du fluorophosphonium **EPC1** que le ratio diastéréomérique avant purification variait grandement en fonction des conditions réactionnelles (choix du solvant, %mol de catalyseur, temps de réaction), conditions qui n'ont pas encore été optimisées pour le moment dans notre cas. Concernant les autres substrats (**50b** et **50d**), le suivi de la réaction par la RMN ¹H a donné peu d'information du fait de la complexité du milieu réactionnel et de la faible réponse des différents signaux. Pour le moment, aucune explication justifiant cette différence de réactivité entre les substrats, pourtant habituels et donnant les produits attendus avec des sels de phosphonium hautement électrophiles, n'a pu être trouvée. La synthèse d'autres substrats, ainsi qu'un criblage d'autres structures de catalyseurs pourraient apporter des informations complémentaires et redynamiser le projet. Parallèlement aux informations discutées plus bas au sujet du comportement du sel de fluorosulfoxonium en tant qu'A.B. caché, des réactions tests devraient également être conduites : avec des A.B. plus usuels où avec **Cat.1**, mais dans des tubes en fluoropolymère afin de s'affranchir de toute interaction avec le verre ; ou encore par alkylation préalable des fonctions silanols présentes à la surface du verre.

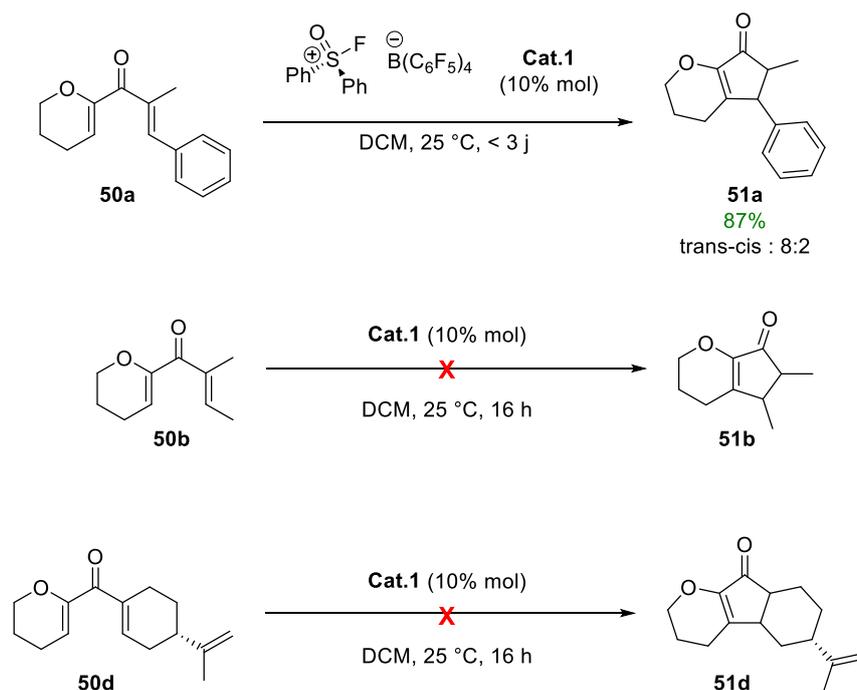


Schéma IV-31 : Récapitulatif des cyclisations de Nazarov testées en présence de **Cat.1**

c. Annélation [2+2] pour l'obtention de cyclobutanes

Les règles de Woodward-Hoffman, détaillant la faisabilité des réactions péricycliques en considérant la géométrie des orbitales des différents réactifs, stipulent que les cycloadditions [2+2] sont thermiquement interdites. Elles sont autorisées photochimiquement selon ces mêmes considérations. L'accès est cependant thermiquement favorisé en changeant de paradigme : la formation d'un dérivé de cyclobutane, par un mécanisme asynchrone et ionique, entre deux diènes polarisés, est quant à lui possible.^[323,620,621] Dans cette approche, la présence d'un catalyseur active l'un des partenaires, pour favoriser son caractère nucléophile ou électrophile. Les acides de Lewis font partie de ces catalyseurs de choix (Schéma IV-32).^[310,580,584,622-624] L'idée de développer un catalyseur acide de Lewis ayant la capacité de réaliser des cycloadditions [2+2] entre deux alcènes, menant à un cyclobutane, puis d'activer ce même cyclobutane et de réaliser des réactions d'annélations (4+n) avec un dipolarophile apparaît comme un défi synthétique. Cette même idéologie se retrouve dans les travaux de Johnson ou de Pagenkopf (Schéma IV-32).^[580,582] Ces travaux s'inscrivent dans la continuité des travaux de Roberts sur cette classe de cyclobutanes donneur-accepteur particuliers dont l'isolement s'avérait généralement problématique, car susceptible de fournir de nombreux sous-produits.^[76,79] Les travaux de Pagenkopf *et al.* avec $\text{Yb}(\text{OTf}_3)$ sont un nouveau jalon pour l'accès, l'isolement et l'utilisation de ces substrats.

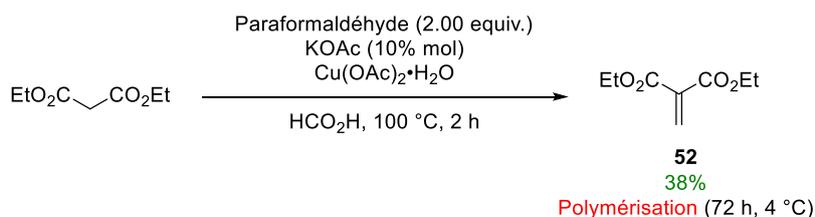


Schéma IV-33 : Synthèse du méthylidènemalonate de diéthyle

Différents alcènes riches en électrons ont ensuite été testés (Schéma IV-34). L'utilisation de 2,3-dihydropyrane (**53a**) à basse température n'a permis d'observer aucune conversion en **54a**. En revanche, quand la réaction était laissée à température ambiante, la formation d'un précipité a pu être observée dans le milieu réactionnel, qui, une fois traité et analysé par ¹H RMN, n'a pas permis d'identifier ni les réactifs, ni le produit désiré. Le choix s'est ensuite porté sur l'utilisation d'éthers d'énols silylés (**53b** et **53c**). Aucune formation des produits attendus n'a pu être observée à froid. Néanmoins, lorsque l'éther d'énol silylé de l'acétophénone (**53b**) est mis en présence d'acrylate d'éthyle et du sel de fluorosulfoxonium à température ambiante, le cyclobutane **54b** est obtenu avec un rendement de 10%, mais également la cétone issue de la réaction de Mukaiyama conjuguée avec un rendement de 11%. La formation d'un précipité a également pu être observée lors de cette réaction, vraisemblablement liée à la polymérisation de l'acrylate. Le dérivé silylé du cyclohexanone **53c** n'a subi aucune conversion à -78 °C, mais à température ambiante, des traces du dérivé du cyclobutanol *O*-désilylé **54cb** ont pu être détectées.

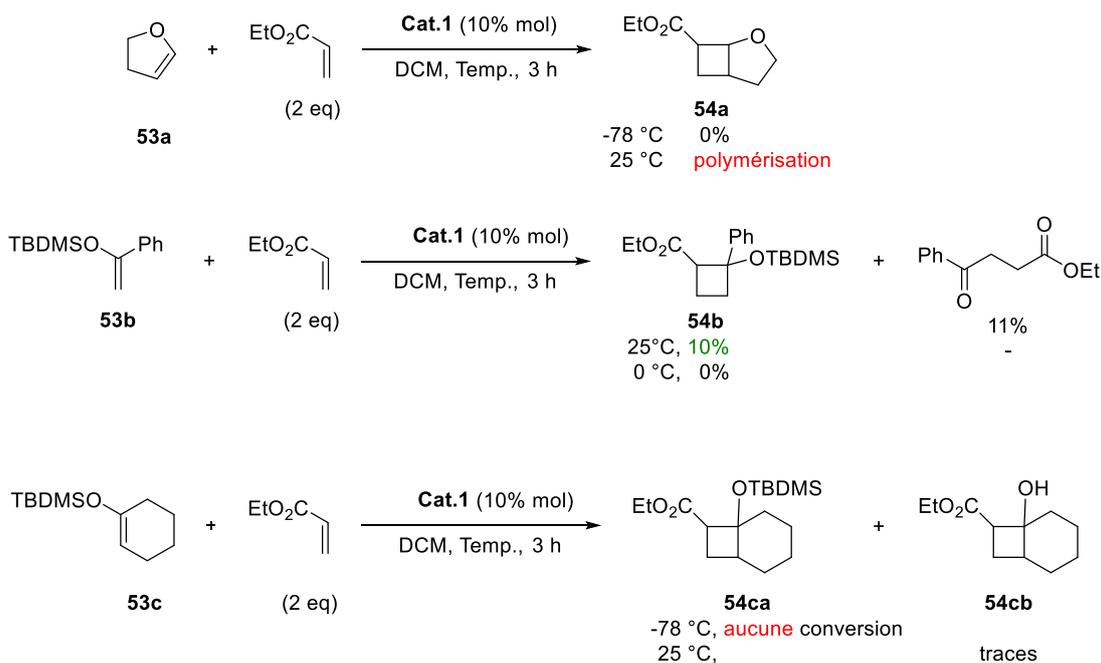


Schéma IV-34 : Cycloadditions [2+2] entre acrylates et alcènes riches en électrons, catalysés par Cat.1.

Ainsi, dans ces résultats préliminaires, seule la synthèse du cyclobutane **54b** a pu être réalisée avec un rendement faible de 10%. Les réactions de polymérisation semblent prépondérantes en présence d'un acide de Lewis ou de Brønsted fort. Une optimisation plus fine des conditions opératoires ainsi qu'une modification des partenaires de réaction pourraient être des axes de développement pertinents pour la poursuite de ces travaux.

II. Conclusion et ouverture

Ce chapitre IV porte sur la synthèse, l'utilisation et l'étude des processus catalytiques promus par l'acide de Lewis fort $[\text{Ph}_2\text{S}(\text{O})\text{F}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$, obtenu par *Umpolung* d'une base de Lewis. Ce sel, décrit auparavant par Stephan *et al.*, n'avait été employé comme catalyseur que dans une poignée de transformations (hydroarylation, hydrothiolation, polymérisation de THF).^[18]

La synthèse de ce dérivé de S(VI) étant déjà maîtrisée et optimisée au sein de notre laboratoire (travaux non publiés), aucun développement n'aura été effectué sur la préparation du composé. Le travail décrit dans ce chapitre aura donc été concentré sur la découverte de nouveaux domaines d'applications, soit par duplication de stratégies préalablement développées dans le cas des fluorophosphoniums et dont la réactivité était estimée comme très similaire, soit sur le développement de stratégies novatrices pour ces familles qualifiées d'acides de Lewis forts.

La cyclisation de Nazarov et l'hydrosilylation de dérivés insaturés, préalablement rapportés avec les fluorophosphoniums, n'ont pas été pleinement explorées lors de ces travaux. Pour la première réaction, l'accès aux substrats s'est avérée plus délicate que prévue et, sur les trois composés de référence synthétisés, seul un a permis d'obtenir le produit de cyclisation de Nazarov attendu, quoiqu'avec un bien meilleur rendement que dans le cas des fluorophosphoniums. Utiliser d'autres dérivés de S(VI) pourrait être un axe de prolongement de ces travaux. Concernant l'hydrosilylation de substrats insaturés, de premiers résultats prometteurs avaient été obtenus avec un contrôle de la sélectivité entre l'hydrosilylation et la désoxygénation en fonction des conditions opératoires, à l'instar des fluorophosphoniums. Cependant, un article paru en 2019, montrant avec *quasi*-certitude l'impossibilité d'énantio-induction du fait d'une catalyse compétitive par un silylium achiral, nous a forcés à délaisser les réactions d'hydrosilylation.^[181] Le développement d'une stratégie de cycloaddition [2+2] entre alcènes, innovante pour l'application des S(VI) ou P(V), afin d'obtenir des dérivés de cyclobutanes n'aura pas donné de résultat probant. Une forte tendance à la polymérisation était observée lors d'emploi d'alcènes activés ; résultat non surprenant lors de l'emploi d'acides de Lewis forts. Les cycloadditions [2+2] ne semblent pas être le chemin réactionnel privilégié en présence de **Cat.1**. Utiliser d'autres dérivés de sels de fluorosulfoxoniums, d'acidité de Lewis variable, pourrait être un axe d'étude pertinent.

En revanche, l'utilisation de **Cat.1** aura permis de développer une méthode sans métaux, dans des conditions douces, pour la synthèse de tetrahydrofuranes et -pyranes. Cependant, bien que de multiples précautions aient été prises afin de travailler dans des conditions strictement anhydres (atmosphère inerte, techniques de Schlenk, utilisation de boîte-à-gants, etc.), il a pu être conclu que **Cat.1** agissait tel un « acide de Brønsted caché » et non comme un acide de Lewis pour les réactions d'annélations (n+2) sur les cycloalcanes D-A. Cependant, la variation des partenaires réactionnels nous a permis de forger des hypothèses cohérentes sur le mécanisme réactionnel supposé. L'utilisation d'acides de Brønsted plus usuels a également été investiguée, donnant des résultats satisfaisants pour les annélations (3+2), mais aucun résultat probant pour les annélations (4+2). Bien que l'identification des espèces catalytiquement actives soit toujours sujette à caution, l'utilisation de **Cat.1** prévaut sur celle de l'acide triflique au regard de la diversité des partenaires choisis. Ces travaux ont été publiés dans le journal *Organic Chemistry Frontiers*.^[627]

Ainsi, bien que les sels de fluorosulfoxoniums se comportent parfois comme des « acides de Brønsted cachés », leurs applications demeurent prometteuses. Fonctionnaliser les fonctions silanols du verre ou utiliser de la verrerie en PTFE apporterait des informations pertinentes.

III. Experimental part

Potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate



The title compound was prepared according to a slightly modified literature procedure.^[628]

Under Ar, bromopentafluorobenzene (4.2 eq., 3.7 mL, 29.3 mmol) was dissolved in Et₂O (130 mL). The solution was cooled to -78 °C, and *n*-BuLi (4.3 eq., 1.57 M in hexanes, 19.0 mL, 29.7 mmol) was added dropwise over 30 min. The mixture was stirred at -78 °C for 40 more min before BCl₃ (1 eq., 1 M in heptane, 7.0 mL, 7.0 mmol) was added dropwise over 10 min. The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h before the ice bath was removed. The reaction mixture was stirred at r.t. over the week-end before 130 mL of an aq. sat. solution of KCl was poured into the reaction mixture, giving two clear colourless phases which were separated.

The organic phase was washed with aq. sat. KCl then with H₂O. The washed organic phase was concentrated under vacuum, giving a white solid, which was dried under vacuum at 150 °C for 4 h giving the product as a grey solid (5.0 g, 7.0 mmol, 99%). These data match previously reported values.^[628]

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -133.54 – -133.36 (m, 8F, *o*-C₆F₅), -161.80 (t, ³J_{F-F} = 21.1 Hz, *p*-C₆F₅), -166.17 (8F, ³J_{F-F} = 19.5 Hz, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (128 MHz, CDCl₃) δ -16.70.

Fluoro(diphenyl)sulfoxonium tetrakis(pentafluorophenyl)borate [Ph₂S(F)O]⁺[B(C₆F₅)₄]⁻ (**Cat.1**)



This procedure was carried out under exclusion of air at all times. In an argon-filled glovebox (GB), diphenyl sulfoxide (1 eq., 120 mg, 0.59 mmol) was dissolved in anhydrous and degassed DCM (0.2M) in a Schlenk tube. XeF₂ (1 eq., 101 mg, 0.60 mmol) and NEt₄Cl (5 mol%, 5 mg, 0.03 mmol) were added as solids and the tube was sealed with a rubber septum. The colourless solution was stirred at r.t. for 1 h out of the GB. The solution was then cooled to -78 °C and boron trifluoride etherate (1.06 eq., 0.08 mL, 0.63 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred for 15 min at -78 °C before the argon line was switched to vacuum, still at -78 °C. The mixture was allowed to reach r.t., stirred for 18 h and was kept under vacuum through the whole process. A colourless solid residue was left. After placing again the reaction vessel in the GB, the residue was dissolved in DCM (4 mL) and potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate (1.02 eq., 433 mg, 0.60 mmol) was added as a solid. The vial was sealed and the pale yellow suspension was stirred at r.t. overnight, giving a reddish solution and a white precipitate. The golden suspension was filtered through a cotton filled Pasteur pipette before washing with distilled DCM. The filtrate was taken out of the GB and concentrated in vacuo. A colorless residue was obtained, which was brought back to the GB. A minimum of DCM was added, followed by *n*-pentane dropwise until saturation. The vial was sealed and left at r.t. for 2 days. Colorless crystals were obtained, which were washed with *n*-pentane (491 mg, 0.55 mmol, 92%).

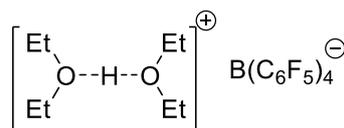
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ = 8.25 (t, ³J_{H4-H3} = 7.4 Hz, 2H, H4), 8.16 (d, ³J_{H2-H3} = 8.1 Hz, 4H, H2), 7.99 (t, ³J_{H3-H2/H4} = 7.9 Hz, 4H, H3).

¹³C NMR (101 MHz, CD₂Cl₂) δ = 142.2 (C1), 132.7 (C3), 129.7 (d, ³J_{C2-F} = 1.7 Hz, C2), 126.0 (d, ²J_{C1-F} = 10.7 Hz, C1). Signals corresponding to the B(C₆F₅)₄ anion are barely detected due to multiple C-F and C-B couplings and thus not reported.

¹⁹F NMR (376 MHz, CD₂Cl₂) δ = 32.25 (s, 1F, F-S), -133.02–133.29 (m, 8F, *o*-C₆F₅), -163.64 (t, ³J_{F-F} = 20.3 Hz, 4F, *p*-C₆F₅), -167.54 (t, ³J_{F-F} = 19.5 Hz, 8F, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (128 MHz, CD₂Cl₂) δ = -16.73.

O-Ethylethane-1-[(diethylhydroxy)hydrogenylium]ol; tetrakis(pentafluorophenyl)borate

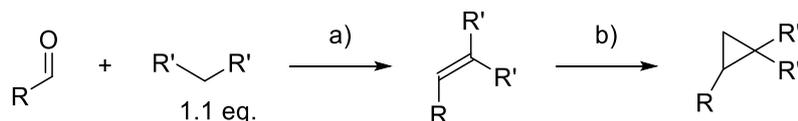


The protocol was performed in a flame dried metal-free system under argon composed with two flasks in series. In the first flask, equipped with a dropping funnel, H₂SO₄ (30 eq., 0.67 mL, 12.5 mmol) was added dropwise to neat NaCl (30 eq., 0.7 g, 12.5 mmol). The gaseous HCl was bubbled into a suspension of potassium tetrakis(pentafluorophenyl) borate (1 eq., 0.3 g, 0.4 mmol) in Et₂O (4 mL) at r.t. The filtrate was removed and concentrated under high vacuum to afford the title product as a colorless solid (0.22 g, 0.27 mmol, 64%).

¹⁹F NMR (377 MHz, CD₂Cl₂) δ -133.13 (m, 8F, *o*-C₆F₅), -163.74 (t, ³J_{F-F} = 20.4 Hz, 4 F, *p*-C₆F₅), -167.64 (t, ³J_{F-F} = 19.3 Hz, 8F, *m*-C₆F₅).

¹¹B NMR (128 MHz, CD₂Cl₂) δ -16.66.

Experimental procedures for the preparation of D-A cyclopropanes 1a–h.^[629]



a) piperidine (6 mol%), acetic acid (6 mol%), toluene, reflux, 12 - 48 h ;
b) (CH₃)₃SOI (1.1 eq.), NaH (1.1 eq.), DMSO, 0 °C to r.t.

General procedure A — Knoevenagel condensation

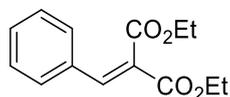
In a flame dried two-neck flask with a Dean-Stark apparatus were added the desired aldehyde (1 eq., 7.34 mmol), diethyl malonate (1.1 eq., 1.23 mL, 8.08 mmol), piperidine (6 mol%, 0.045 mL, 0.45 mmol), acetic acid (6 mol%, 0.026 mL, 0.45 mmol) in toluene (8 mL). The reaction mixture was refluxed for 12-48 hours and conversion was monitored by TLC. The crude product was purified by silica gel chromatography but could be used directly for the next step.

General procedure B — Corey-Chaykovsky cyclopropanation

Under a hydrogen or argon atmosphere, trimethylsulfoxonium iodide (1.1 eq., 1.84 g, 8.36 mmol) was added in one portion to a stirred suspension of sodium hydride (1.1 eq., 0.33 g, 8.36 mmol) in anhydrous DMSO (19 mL), and the suspension was stirred until the frothing ceased. The resulting yellow mixture was cooled to 0 °C and a solution of the corresponding alkene (1 eq., 7.73 mmol) in anhydrous DMSO (5 mL) was added portionwise. The reaction mixture was stirred for 15 min at the same temperature

and then allowed to react at room temperature until the TLC showed the complete consumption of the starting material. The crude material was purified by flash chromatography.

Diethyl 2-benzylidenemalonate



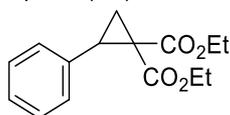
Following the general procedure A, the title compound was obtained as a colorless oil (4.79 g, 19.28 mmol, 58%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.40–7.35 (m, 3H), 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 164.3, 142.3, 133.1, 130.7, 129.6, 128.9, 126.5, 61.8, 61.8, 14.3, 14.0.

These data match previously reported values.^[630]

Diethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (**1e**)



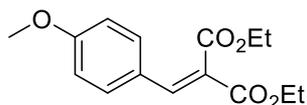
Following the general procedure B, the title compound was obtained as a colorless oil (0.51 g, 1.94 mmol, 96%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29–7.18 (m, 3H), 4.34–4.16 (m, 2H), 3.84 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 1.70 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 166.8, 134.8, 128.7, 128.2, 127.4, 61.8, 61.25, 37.6, 32.3, 18.8, 14.2, 13.8.

These data match previously reported values.^[629]

Diethyl 2-(4-methoxybenzylidene)malonate



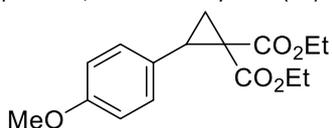
Following the general procedure A, the title compound was obtained as a yellow oil (1.52 g, 5.47 mmol, 74%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 164.7, 161.7, 141.9, 131.7, 125.6, 123.8, 114.4, 61.8, 61.6, 55.5, 14.3, 14.1.

These data match previously reported values.^[630]

Diethyl 2-(4-methoxyphenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (**1f**)

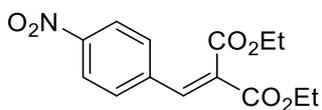


Following the general procedure B, the title compound was obtained as a yellow oil (0.52 g, 1.77 mmol, 91%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.32–4.14 (m, 2H), 3.86 (qd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.17 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H), 1.68 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

These data match previously reported values.^[631]

Diethyl 2-(4-nitrobenzylidene)malonate

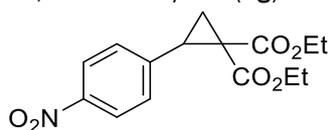


Following the general procedure A, the title compound was obtained as a yellow solid (0.53 g, 1.8 mmol, 54%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.34 (q, $J = 7.1, 2\text{H}$), 4.33 (q, $J = 7.1, 2\text{H}$), 1.35 (t, $J = 7.2, 3\text{H}$), 1.28 (t, $J = 7.1, 3\text{H}$).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.8, 163.5, 148.6, 139.4, 139.3, 130.2, 130.1, 124.1, 62.3, 62.3, 14.2, 14.1.

Diethyl 2-(4-nitrophenyl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (**1g**)

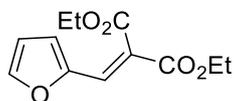


Following the general procedure B, the title compound was obtained as a white solid (0.17 g, 0.55 mmol, 45%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.33–4.19 (m, 2H), 3.95–3.82 (m, 2H), 3.26 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J = 8.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.80 (dd, $J = 9.1, 5.4$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

These data match previously reported values.^[631]

Diethyl 2-(furan-2-ylmethylene)malonate

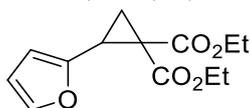


Following the general procedure A, the title compound was obtained as an orange liquid (1.54 g, 6.47 mmol, 77%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52–7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.76 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 164.3, 149.2, 146.2, 127.7, 122.2, 118.0, 112.7, 61.8, 61.7, 14.3, 14.2.

These data match previously reported values.^[632]

Diethyl 2-(furan-2-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (**1h**)

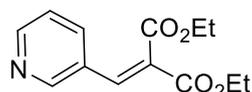


Following the general procedure B, the title compound was obtained as a yellow oil (1.0 g, 3.96 mmol, 93%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (dd, *J* = 1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.32–4.12 (m, 2H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.14–3.03 (m, 1H), 2.05 (dd, *J* = 7.7, 5.0 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

These data match previously reported values.^[633]

Diethyl 2-(pyridin-3-ylmethylene)malonate



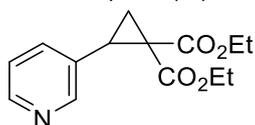
Following the general procedure A, the title compound was obtained as a yellow oil (1.54 g, 6.17 mmol, 73%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.37–7.28 (m, 1H), 4.38–4.29 (m, 4H), 1.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 163.7, 151.2, 150.8, 138.7, 135.8, 129.1, 128.7, 123.9, 62.1, 62.1, 14.3, 14.1.

These data match previously reported values.^[632]

Diethyl 2-(pyridin-3-yl)cyclopropane-1,1-dicarboxylate (**1i**)



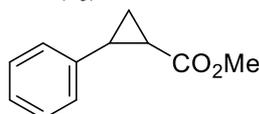
Following the general procedure B, the title compound was obtained as a colorless oil (0.67 g, 2.56 mmol, 71%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (dt, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (ddd, *J* = 7.8, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 4.37–4.11 (m, 2H), 3.88 (app. qt, *J* = 7.2, 3.7 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 7.9, 5.3 Hz, 1H), 1.75 (dd, *J* = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 166.4, 150.8, 148.8, 135.7, 130.8, 123.0, 62.1, 61.6, 37.4, 29.4, 18.4, 14.2, 13.9.

These data match previously reported values for the methyl analogue.^[314]

Methyl 2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (**1j**)



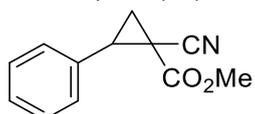
Following the general procedure B, the title compound was obtained as a yellow oil (0.13 g, 0.71 mmol, 6%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.25 (m, 2H), 7.25–7.16 (m, 1H), 7.12–7.07 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.53 (ddd, *J* = 9.2, 6.5, 4.2 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 8.4, 5.3, 4.2 Hz, 1H), 1.61 (ddd, *J* = 9.2, 5.3, 4.6 Hz, 1H), 1.33 (ddd, *J* = 8.4, 6.5, 4.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 140.1, 128.6, 126.7, 126.4, 52.1, 26.4, 24.1, 17.2.

These data match previously reported values.^[634]

Methyl 1-cyano-2-phenylcyclopropane-1-carboxylate (**1k**)



To a solution of dimethyl sulfide (1.75 eq., 2.2 g, 2.59 mL, 35 mmol) in acetonitrile (20 mL) maintained at 0 °C was added a solution of bromine (0.5 eq., 0.51 mL, 10 mmol) in CCl₄ (3 mL) to give a yellow precipitate. Styrene (1 eq., 2.3 mL, 20 mmol) was then added and stirring was continued for 60 min at the same temperature. The solution was then brought to room temperature and diethyl ether (30 mL), which led to the formation of a white precipitate. The latter was filtered and washed with diethyl ether to give the corresponding bromosulfonium bromide (1.53 g, 4.69 mmol, 23%).

To this compound (1 eq., 0.75 g, 2.3 mmol) in DCM (23 mL):H₂O (23 mL) (1:1 ratio) was added potassium carbonate (3 eq., 0.95 g, 6.9 mmol). Methyl cyanoacetate (2 eq., 0.41 mL, 4.6 mmol) was added and the

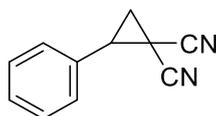
reaction mixture was stirred for 8 h at room temperature. The organic layer was then separated and the aqueous layer was extracted three times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography on silica gel to isolate the corresponding doubly activated cyclopropane **1g** as an inseparable mixture of diastereomers. Colorless liquid (0.346 g, 1.72 mmol, 75%, *trans/cis* ratio = 7:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42–7.34 (m, 3H), 7.31–7.27 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 132.9, 128.9, 128.7, 128.4, 116.4, 53.9, 35.7, 23.0, 22.9.

These data match previously reported values.^[635]

2-Phenylcyclopropane-1,1-dicarbonitrile (**1l**)



Preparation of *t*-BuOCl

In a 500 mL Erlenmeyer flask with stirring bar was placed a 250 mL commercial household bleach solution (6°). The flask was placed in a pail of ice and the mixture was rapidly stirred until the temperature decreased below 10 °C. At this point the lights in the vicinity of the apparatus were turned off. A mixture of *t*-BuOH (18.5 mL, 0.195 mol) and glacial acetic acid (12.25 mL, 0.215 mol) was added in a single portion to the rapidly stirred bleach solution, and stirring was continued for about 3 min. The entire reaction mixture was poured into a 500 mL separatory funnel. The aqueous layer was discarded, and the oily yellow organic layer was washed first with a 25 mL portion of 10% aqueous sodium carbonate and then with 25 mL of water. The product was dried over 1 g calcium chloride and filtered. The product can be stored conveniently in a freezer or refrigerator over calcium chloride in amber glass bottles.

Procedure for the synthesis of **1l**

To a solution of styrene (1 eq., 1 mL, 8.7 mmol) in DCM (100 mL) were added malononitrile (1.2 eq., 0.69 g, 10 mmol), LiI (1.5 eq., 1.75 g, 13 mmol) and *t*-BuOCl (1.5 eq., 1.42 g, 13 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 24 h. After reaction completion, the mixture was washed with 5% aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under vacuum. Purification by silica gel chromatography (Cyclohexane/Ethyl acetate 3:1) yielded analytically pure 1,1-dicyano-2-phenylcyclopropane **1l** as yellow solid (1.30 g, 7.72 mmol, 89%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.39 (m, 3H), 7.34–7.28 (m, 2H), 3.31 (t, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.29–2.23 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 130.7, 129.7, 129.3, 128.5, 115.5, 113.1, 35.3, 22.5, 7.4.

These data match previously reported values.^[636]

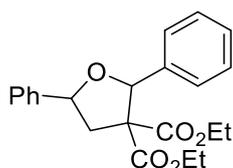
General procedure C for the (3+2) cyclisation of cyclopropanes, promoted by Electrophilic Sulfoxonium Cation **Cat.1**

A flame-dried MW vial equipped with a magnetic stirrer was charged with the cyclopropane (1 eq., 0.38 mmol) and the reactant (2 eq., 0.76 mmol). In an argon-filled glovebox, the fluorosulfoxonium salt (5 mol%, 19 mmol) in anhydrous and degassed DCM (0.4 M) was added. The reaction mixture was stirred at 25 °C overnight. The vial was taken out the glovebox, volatiles were removed and the crude was purified by silica gel chromatography.

General procedure D for the (3+2) cyclisation of cyclopropanes, catalysed by TfOH

A flame-dried MW vial equipped with a magnetic stirrer was charged with the cyclopropane (1 eq., 0.38 mmol) and the reactant (2 eq., 0.76 mmol). DCM (0.3 M) was added and then triflic acid (0.1 eq, 0.038 mmol). The reaction mixture was stirred at 25 °C for 0.25–12 h then quenched NaHCO₃. The aqueous and organic phases were separated, the aqueous phase was extracted three times with DCM. The organic phases were gathered, dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel chromatography.

Diethyl 2,5-diphenyldihydrofuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**42ea**)



Following the general procedure C, the title compound was obtained as a colorless liquid (108 mg, 0.29 mmol, 83%, d.r. = 13:1).

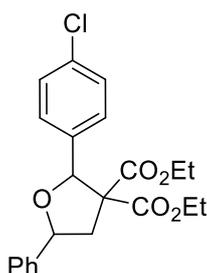
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58–7.48 (m, 4H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.37–7.27 (m, 4H), 5.80 (s, 1H), 4.95 (dd, *J* = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 4.36 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.27 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.71 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.41 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 13.4, 10.7 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 171.0, 169.0, 140.0, 137.8, 128.5, 128.1, 128.1, 127.8, 127.3, 126.6, 84.4, 79.8, 66.2, 61.9, 61.5, 43.0, 14.1, 13.4.

GC-LRMS (APCI+, *m/z* 368 ([M]⁺), 296 ([M – CO₂Et + H]⁺), 264 ([M – PhCHCH₂]⁺), 262 ([M – PhCHO]⁺).

HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₂₂H₂₄NaO₅ [M+Na]⁺: 391.1516; found 391.1536.

Diethyl 2-(4-chlorophenyl)-5-phenyldihydrofuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**42eb**)



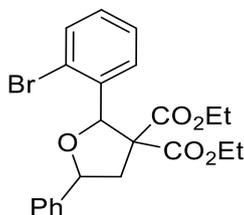
Following the general procedure C, the title compound was obtained as a colorless liquid (149.3 mg, 0.37 mmol, 97%, d.r. >20 :1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.52–7.48 (m, 2H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.39–7.34 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 2H), 5.71 (s, 1H), 4.91 (dd, *J* = 10.5, 6.3 Hz, 1H), 4.31 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 4.23 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 3.72 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.46 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 13.5, 10.5 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 168.8, 139.9, 136.4, 134.0, 128.8, 128.7, 128.3, 128.1, 126.7, 83.8, 80.1, 66.2, 62.1, 61.8, 43.0, 14.2, 13.6.

HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₂₂H₂₃ClNaO₅ [M+Na]⁺: 425.1126, found 425.1120.

Diethyl 2-(2-bromophenyl)-5-phenyldihydrofuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**42ec**)



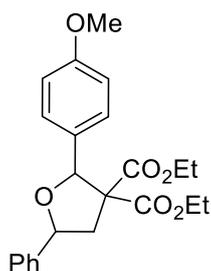
Following the general procedure C, the title compound was obtained as a yellow liquid (97.1 mg, 0.22 mmol, 71%, d.r. = 19:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56–7.48 (m, 4H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 7.9, 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.01 (dd, *J* = 11.8, 4.6 Hz, 1H), 4.40 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 4.29 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.76 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.40 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 13.4, 11.8 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 168.4, 139.2, 138.4, 132.4, 129.6, 129.6, 128.6, 128.2, 127.2, 126.3, 124.0, 82.8, 79.6, 66.0, 62.1, 61.6, 43.5, 14.1, 13.4.

HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₂₂H₂₃BrKO₅ [M+K]⁺: 485.0360 with ⁷⁹Br, found 485.0349.

Diethyl 2-(4-methoxyphenyl)-5-phenyldihydrofuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**42ed**)



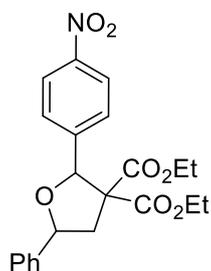
Following the general procedure C, the title compound was obtained as a colorless liquid. (22 mg, 0.055 mmol, 72%, d.r. = 3:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57–7.50 (m, 1H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.37–7.30 (m, 2H), 6.88–6.80 (m, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.93 (dd, *J* = 10.7, 6.0 Hz, 1H), 4.35 (dq, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 1H), 4.29–4.21 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.77–3.70 (m, 1H), 3.48 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 13.4, 10.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 13.4, 6.1 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 169.1, 159.5, 140.1, 130.0, 128.5, 126.6, 113.2, 84.1, 79.7, 66.2, 61.8, 61.5, 55.3, 42.9, 29.7, 14.1, 13.5.

HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₂₃H₂₆NaO₆ [M+Na]⁺: 421.1621, found 421.1607.

Diethyl 2-(4-nitrophenyl)-5-phenyldihydrofuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**42ee**)



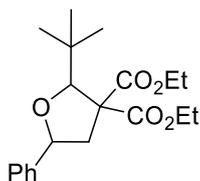
Following the general procedure C, the title compound was obtained as a yellow liquid (12 mg, 0.028 mmol, 43%, d.r. > 20:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.39–7.31 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.99 (dd, *J* = 10.0, 6.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.00 (dd, *J* = 13.2, 10.8 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 168.6, 147.7, 145.1, 139.4, 128.7, 128.4, 128.2, 126.6, 123.0, 83.4, 80.3, 66.2, 62.2, 61.8, 43.0, 14.0, 13.5.

HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₂₂H₂₃KNO₇ [M+K]⁺: 452.1106, found 452.1128.

Diethyl 2-(*tert*-butyl)-5-phenyldihydrofuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**42ef**)



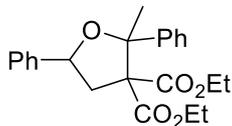
Following the general procedure C, the title compound was obtained as a colorless liquid (86 mg, 0.25 mmol, 65%, d.r. > 20:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.36 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 1H), 4.67 (dd, *J* = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.27–4.12 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 2.77 (dd, *J* = 13.3, 9.8 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.3, 6.9 Hz, 1H), 1.24–1.17 (m, 6H), 0.99 (s, 9H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 170.5, 141.3, 128.4, 127.7, 126.4, 90.6, 78.0, 62.1, 61.7, 61.6, 45.2, 34.6, 26.9, 14.1, 13.8.

HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₂₀H₂₈KO₅ [M+K]⁺: 387.1568, found 387.1568.

Diethyl 2-methyl-2,5-diphenyldihydrofuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**42eg**)



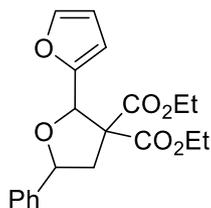
Following the general procedure C, the title compound was obtained as a colorless oil (0.213 g, 0.55 mmol, 72%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.72 (m, 3H), 7.58 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 7.29–7.15 (m, 5H), 5.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.37–4.08 (m, 2H), 3.56 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.40 (dq, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 13.8, 8.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 169.6, 142.9, 141.9, 128.7, 128.4, 127.7, 127.6, 126.6, 126.5, 87.9, 76.5, 68.9, 61.6, 61.4, 42.5, 25.4, 14.1, 13.4.

HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₂₃H₂₆NaO₅ [M+Na]⁺: 405.1672, found 405.1670.

Diethyl 2-(furan-2-yl)-5-phenyldihydrofuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**42eh**)



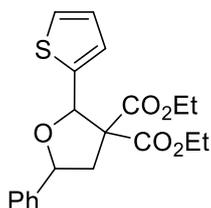
Following the general procedure C, the title compound was obtained as a yellow liquid (69.4 mg, 0.19 mmol, 51%, d.r. = 3:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97–7.90 (m, 1H), 7.59–7.27 (m, 5H), 6.38 (dd, $J = 3.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.93 (dd, $J = 11.3, 5.3$ Hz, 1H), 4.44–4.21 (m, 2H), 3.97 (dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 3.84 (dq, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 13.3, 11.3$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 13.3, 5.4$ Hz, 1H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 168.0, 151.7, 142.8, 140.1, 129.4, 128.6, 126.6, 110.4, 109.4, 80.2, 77.9, 65.3, 62.4, 62.0, 42.0, 14.2, 13.9.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{KO}_6$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 397.1048, found 397.1075.

Diethyl 5-phenyl-2-(thiophen-2-yl)dihydrofuran-3,3(2*H*)-dicarboxylate (**42ei**)



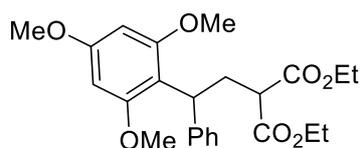
Following the general procedure C, the title compound was obtained as a yellow liquid (25.5 mg, 0.07 mmol, 18%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56–7.42 (m, 2H), 7.36 (ddd, $J = 7.9, 6.7, 1.7$ Hz, 2H), 7.30 (tt, $J = 7.2, 1.5$ Hz, 1H), 6.95 (dt, $J = 3.7, 0.9$ Hz, 1H), 6.91–6.85 (m, 1H), 6.77–6.73 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.90 (dd, $J = 10.7, 5.9$ Hz, 1H), 4.38–4.30 (m, 1H), 4.30–4.23 (m, 1H), 3.86 (dqdd, $J = 10.9, 7.1, 3.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.72–3.63 (m, 1H), 2.93 (dd, $J = 13.4, 10.7$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 13.5, 6.0$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98–0.86 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 168.5, 146.9, 139.8, 129.5, 128.6, 128.2, 126.6, 125.4, 125.4, 81.1, 80.1, 66.3, 62.2, 62.1, 42.4, 14.2, 13.8.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 397.1080, found 397.1096.

Diethyl 2-(2-phenyl-2-(2,4,6-trimethoxyphenyl)ethyl)malonate (**42el**)

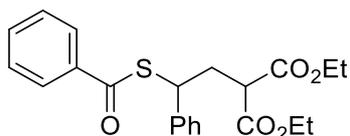


Following the general procedure C, the title compound was obtained as a colorless liquid (0.16 g, 0.38 mmol, 94%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 2H), 7.25 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.70 (dd, *J* = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 4.36 – 4.07 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.26 (dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 13.3, 10.8, 5.4 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 13.3, 9.3, 5.8 Hz, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 169.7, 160.1, 159.5, 144.7, 127.9, 127.8, 125.5, 111.5, 91.2, 61.3, 61.2, 55.7, 55.3, 51.2, 37.3, 31.2, 14.2, 14.2.

Diethyl 2-(2-(benzoylthio)-2-phenylethyl)malonate (**42em**)



Following the general procedure C, the title compound was obtained as a colorless liquid (58.6 mg, 0.15 mmol, 73%).

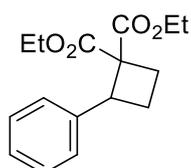
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.46–7.37 (m, 4H), 7.37–7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 4.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.24 (qd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 4.14 (qd, *J* = 7.2, 4.2 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.67 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 190.1, 168.9, 168.7, 140.5, 136.7, 133.5, 128.8, 128.6, 127.9, 127.8, 127.4, 61.7, 61.6, 50.2, 45.8, 35.3, 14.1, 14.0.

HRMS (ESI, *m/z*): calculated for C₂₂H₂₄KO₅S [M+K]⁺: 439.0976, found 439.097189.

General procedure E for the synthesis of D-A cyclobutanes.^[637]

To a solution of diethyl malonate (1 eq., 2.05 mL, 13.5 mmol) in anhydrous THF (50 mL) under an inert atmosphere was added NaH (60% in mineral oil) (2.13 eq., 1.15 g, 28.68 mmol) at 0 °C. A solution of the substituted 1,3-dibromopropane (1 eq., 13.5 mmol) in anhydrous THF (12.5 mL) was added to the reaction mixture. The latter was heated under reflux overnight. The solvent was evaporated and the residue was taken up in ether and treated with ice. The organic layer was washed with water, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography.

Diethyl 2-phenylcyclobutane-1,1-dicarboxylate (**43a**)



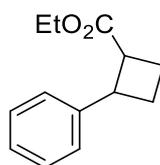
Following the general procedure E, the title compound was obtained as a colorless liquid (2.59 g, 9.37 mmol, 69%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 - 7.20 (m, 4H), 7.22–7.16 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.33–4.13 (m, 2H), 3.78 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 3.66 (dq, *J* = 10.7, 7.1 Hz, 1H), 2.76–2.55 (m, 2H), 2.32–2.21 (m, 1H), 2.21–2.20 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.9, 169.6, 139.4, 128.1, 127.9, 127.0, 61.4, 61.1, 59.7, 45.0, 25.8, 20.7, 14.2, 13.6.

These data match previously reported values.^[637]

Ethyl 2-phenylcyclobutane-1-carboxylate (**43b**)



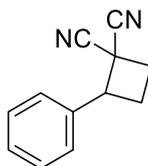
An adapted protocol from Varney's work has been used.^[638] A micro-wave vial was charged with 1,1-diethyl 2-phenylcyclobutane-1,1-dicarboxylate **3a** (1 eq., 0.4 g, 1.45 mmol), LiCl (2.13 eq., 0.13 g, 3.076 mmol), DMSO (2.53 mL) and H₂O (0.03 mL) and heated under stirring at 170 °C for 30 min in the micro-wave reactor. The reaction mixture was diluted with diethyl ether then washed sequentially with a saturated solution of brine, water and a saturated solution of brine. The organic phase was dried, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified with silica gel chromatography to yield the desired product as a yellow liquid (168 mg, 0.8 mmol, 57%, d.r. = 1,2:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.13 (m, 5H), 4.16 (qd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 2H), 3.83–3.75 (m, 1H), 3.23–3.12 (m, 1H), 2.34–2.24 (m, 2H), 2.21–2.09 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 143.9, 128.5, 127.5, 126.5, 60.6, 45.6, 43.2, 25.4, 21.8, 14.4.

These data match previously reported values.^[639]

2-Phenylcyclobutane-1,1-dicarbonitrile (**43c**)

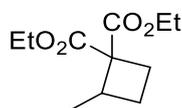


Following the general procedure E, the title compound was obtained as a colorless liquid (62 mg, 0.34 mmol, 4%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34–7.29 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 1H), 7.23–7.18 (m, 2H), 4.13 (dd, $J = 10.7$, 8.4 Hz, 1H), 2.75–2.66 (m, 2H), 2.63–2.54 (m, 1H), 2.38–2.30 (m, 1H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 135.7, 129.4, 129.3, 127.4, 115.9, 114.7, 50.2, 34.1, 30.6, 23.6.

Diethyl 2-methylcyclobutane-1,1-dicarboxylate (**43d**)



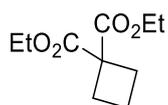
The title product was prepared according to the procedure described in the US patent 2018/0050022 A1.^[640]

To a solution of diethyl malonate (1 eq., 1 mL, 6.6 mmol) in DMF (7 mL) was added NaH (1 eq., 0.26 g, 6.6 mmol) at 0 °C, under argon, and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min. 1,3-dibromobutane (1 eq., 0.8 mL, 6.6 mmol) was added, and stirred at 20 °C for 2 h, then another batch of NaH (1 eq., 0.26 g, 6.6 mmol) was added to the above mixture at 0 °C. then the mixture was warmed up to 20 °C and stirred further for 12 h. The reaction mixture was quenched with water diluted with E.A.. The reaction mixture was extracted with E.A. and the combined organic layers was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and the filtrate was concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography and the title product was obtained as a colorless liquid (0.39 g, 1.8 mmol, 27%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.29–4.16 (m, 4H), 3.17–3.07 (m, 1H), 2.71–2.61 (m, 1H), 2.17–2.00 (m, 2H), 1.74–1.67 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 9.4$, 7.1 Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 170.4, 61.3, 57.0, 35.8, 25.8, 24.3, 17.3, 14.4, 14.2.

Diethyl cyclobutane-1,1-dicarboxylate (**43e**)



Following the general procedure E, the title compound was obtained as a colorless liquid (1.91 g, 9.54 mmol, 97%).

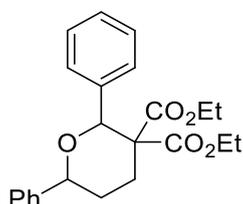
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.57–2.49 (m, 4H), 2.03–1.93 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H).

These data match previously reported values.^[641]

General procedure F for the (4+2) cyclisation of D-A cyclobutanes, promoted by Electrophilic Sulfoxonium Cation Cat.1

In an argon-filled glovebox, the cyclobutane (1 eq., 0.39 mmol) and the aldehyde (2 eq., 0.72 mmol) were placed into a flame-dried M.W. vial. DCM (1 mL) was added, followed by **Cat.1** (5 mol%, 24 mg, 0.026 mmol). The M.W. vial was sealed, taken out the glovebox and the mixture was stirred at 50 °C overnight. The crude material was directly purified by column chromatography on silica gel.

Diethyl 2,6-phenyldihydro-2H-pyran-3,3(4H)-dicarboxylate (**44aa**)



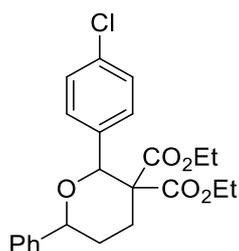
Following the general procedure F, the title compound was obtained as a colorless liquid (23 mg, 0.06 mmol, 62%, d.r. = 14:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52–7.47 (m, 2H), 7.45–7.41 (m, 2H), 7.38–7.32 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 4.67 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.08 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.93 (dq, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 2.73–2.62 (m, 1H), 2.30 (td, $J = 13.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.14 (tdd, $J = 13.4, 11.6, 4.0$ Hz, 1H), 1.94 (ddt, $J = 13.8, 4.4, 2.8$ Hz, 1H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 168.9, 142.6, 139.8, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 126.0, 82.2, 80.8, 61.5, 60.7, 58.5, 32.9, 30.3, 14.0, 13.8.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{KO}_5$ $[\text{M}+\text{K}]^+$: 421.1411, found 421.1401.

Diethyl 2-(4-chlorophenyl)-6-phenyldihydro-2H-pyran-3,3(4H)-dicarboxylate (**44ab**)

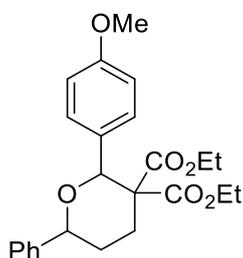


Following the general procedure F, the title compound was obtained as a colorless liquid (115 mg, 0.28 mmol, 76%, d.r.=19:1).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48–7.44 (m, 2H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.35 (ddd, $J = 7.7, 6.7, 1.3$ Hz, 2H), 7.32–7.22 (m, 3H), 5.16 (s, 1H), 4.66 (dd, $J = 11.5, 2.8$ Hz, 1H), 4.20–4.14 (m, 2H), 4.13–4.05 (m, 1H), 3.96 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J = 13.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.28 (td, $J = 13.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.14 (tdd, $J = 13.3, 11.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.94 (ddt, $J = 13.8, 4.3, 2.7$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz CDCl_3) δ 171.0, 168.6, 142.3, 138.3, 133.2, 129.1, 128.4, 127.7, 127.4, 125.9, 81.6, 80.8, 61.6, 60.8, 58.4, 32.8, 30.1, 14.0, 13.8.

HRMS (ESI, m/z): calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClKO}_5$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$: 455.1022, found 455.1017.

Diethyl 2-(4-methoxyphenyl)-6-phenyldihydro-2H-pyran-3,3(4H)-dicarboxylate (**44ac**)



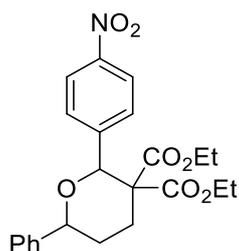
Following the general procedure F, the title compound was obtained as a colorless liquid (7 mg, 0.017 mmol, 5%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.39 (m, 3H), 7.36–7.30 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.12 (s, 1H), 4.66 (dd, $J = 11.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.19–4.04 (m, 3H), 3.97 (dq, $J = 10.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.72–2.62 (m, 1H), 2.28 (td, $J = 13.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.20–2.05 (m, 1H), 1.97–1.87 (m, 1H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.05 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 169.0, 159.0, 142.6, 132.0, 128.9, 128.4, 127.6, 126.0, 112.7, 82.1, 80.8, 61.5, 60.7, 58.5, 55.4, 32.8, 30.3, 14.1, 13.9.

HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{KO}_6$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$: 451.1517, found 451.1517

Diethyl 2-(4-nitrophenyl)-6-phenyldihydro-2H-pyran-3,3(4H)-dicarboxylate (**44ad**)



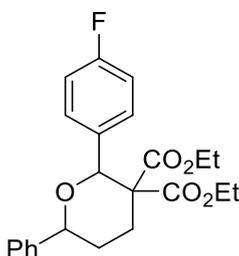
Following the general procedure F, the title compound was obtained as a yellow liquid (55 mg, 0.13 mmol, 36%, d.r. > 20:1).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.45–7.35 (m, 4H), 7.34–7.27 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.69 (dd, $J = 11.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.31–4.16 (m, 2H), 4.14–4.06 (m, 1H), 3.98–3.91 (m, 1H), 2.73 (ddd, $J = 13.4, 4.1, 2.8$ Hz, 1H), 2.31 (td, $J = 13.4, 4.3$ Hz, 1H), 2.14 (tdd, $J = 13.4, 11.7, 4.1$ Hz, 1H), 1.97 (ddt, $J = 14.0, 4.4, 2.8$ Hz, 1H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 168.3, 147.3, 141.8, 129.4, 128.6, 128.6, 128.0, 125.9, 122.5, 81.3, 81.0, 61.9, 61.1, 58.6, 32.8, 30.0, 14.1, 13.9.

HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{KNO}_7$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$: 466.1262, found 466.1250.

Diethyl 2-(4-fluorophenyl)-6-phenyldihydro-2H-pyran-3,3(4H)-dicarboxylate (**44ae**)



Following the general procedure F, the title compound was obtained as a yellow liquid (115 mg, 0.29 mmol, 73%, d.r. > 20:1).

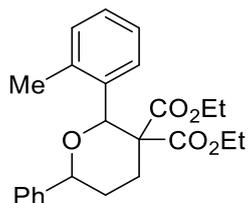
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82–7.75 (m, 2H), 7.79–7.69 (m, 2H), 7.68–7.62 (m, 2H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 5.46 (s, 1H), 4.97 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 4.50–4.35 (m, 3H), 4.29–4.20 (m, 1H), 2.99 (dt, $J = 13.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.58 (td, $J = 13.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.50–2.38 (m, 1H), 2.23 (dq, $J = 13.8, 3.1$ Hz, 1H), 1.48 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 168.7, 163.2 (d, $J = 245.3$ Hz), 142.3, 135.6 (d, $J = 3.3$ Hz), 129.4 (d, $J = 8.0$ Hz), 128.4, 127.7, 125.9, 114.0 (d, $J = 21.3$ Hz), 81.6, 80.9, 61.5, 60.8, 58.4, 32.8, 30.2, 14.0, 13.8.

$^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, CDCl_3) δ -115.44.

HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FKO}_5$ [$\text{M}+\text{K}$] $^+$: 439.1297, found 439.1318.

Diethyl 6-phenyl-2-(*o*-tolyl)dihydro-2*H*-pyran-3,3(4*H*)-dicarboxylate (**44ag**)



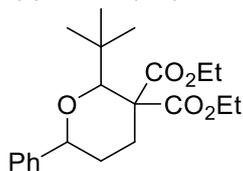
Following the general procedure F, the title compound was obtained as a colorless liquid (48.4 mg, 0.18 mmol, 48%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79–7.70 (m, 1H), 7.44–7.39 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.29–7.21 (m, 1H), 7.19–7.11 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.67 (dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.19–4.04 (m, 3H), 3.97 (dq, $J = 10.8, 7.1$ Hz, 1H), 2.68 (dt, $J = 13.6, 4.5$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36–2.32 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.94 (dtd, $J = 13.9, 4.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.11 (t, $J = 7.2$, 3H), 1.10 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 169.3, 142.8, 137.2, 136.5, 130.1, 129.1, 128.4, 127.7, 127.6, 126.0, 125.2, 80.3, 79.6, 61.5, 60.9, 57.7, 32.1, 30.3, 20.3, 13.9, 13.8.

HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 419.1829, found 419.1829.

Diethyl 2-(*tert*-butyl)-6-phenyldihydro-2*H*-pyran-3,3(4*H*)-dicarboxylate (**44ah**)



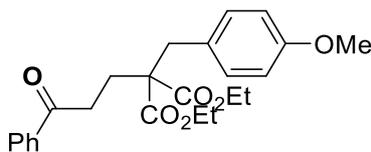
Following the general procedure F, the title compound was obtained as a yellow liquid (46.9 mg, 0.13 mmol, 36%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25–7.11 (m, 5H), 4.40 (dd, $J = 11.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.30–3.99 (m, 4H), 3.87 (s, 1H), 2.45 (ddd, $J = 13.0, 3.5, 2.4$ Hz, 1H), 2.07–1.89 (m, 2H), 1.78–1.72 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.98 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 172.6, 169.9, 143.3, 128.3, 127.2, 125.6, 88.0, 80.5, 61.3, 60.9, 55.4, 36.9, 35.6, 30.4, 27.7, 14.1, 14.0.

HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NaO}_5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 385.1985, found 385.1981.

1,3-Diethyl 2-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-(3-oxo-3-phenylpropyl)propanedioate (**45**)

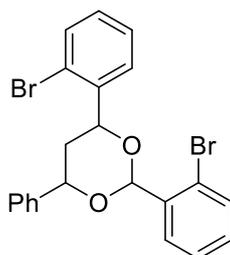


Following the general procedure F, the title compound was obtained as a yellow oil. (98,6 mg, 0,24 mmol, 66%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.93 (dd, $J = 8.4, 1.4$ Hz, 2H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.06-7.02 (m, 2H), 6.83 – 6.75 (m, 2H), 4.23 – 4.11 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 2H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

These data match previously reported values.^[642]

2,4-Bis(2-bromophenyl)-6-phenyl-1,3-dioxane (**46**)



The title compound was obtained as a colorless liquid (14.6 mg, 0.03 mmol, 11%).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 13.0, 8.0, 1.2$ Hz, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.40 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.23 (ddd, $J = 8.0, 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.44 (dd, $J = 11.1, 2.4$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 11.4, 2.4$ Hz, 1H), 2.40 (dt, $J = 13.4, 2.4$ Hz, 1H), 1.87 (dt, $J = 13.4, 11.2$ Hz, 1H).

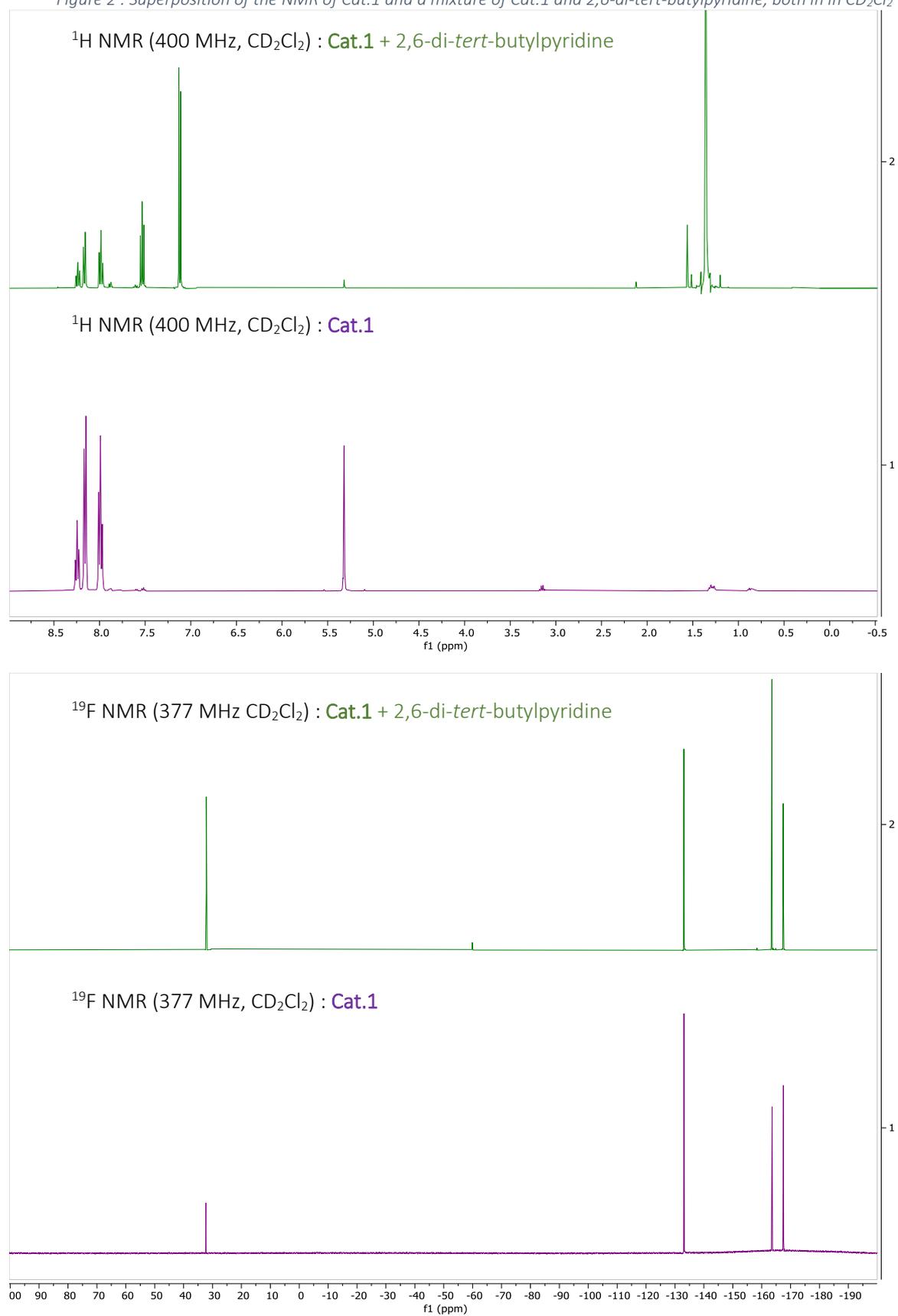
$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 141.0, 140.6, 137.4, 132.9, 132.7, 130.6, 129.3, 128.8, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 127.6, 126.1, 122.8, 121.4, 101.1, 79.1, 78.4, 39.2.

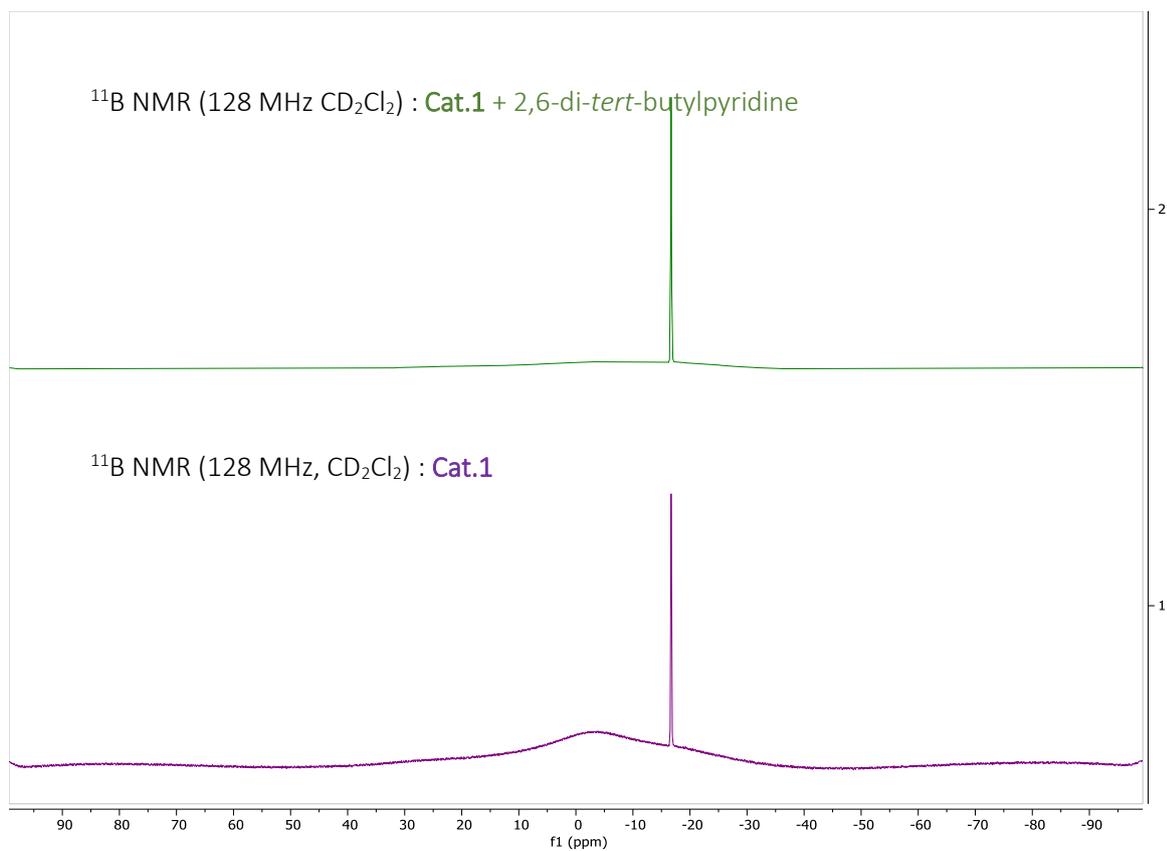
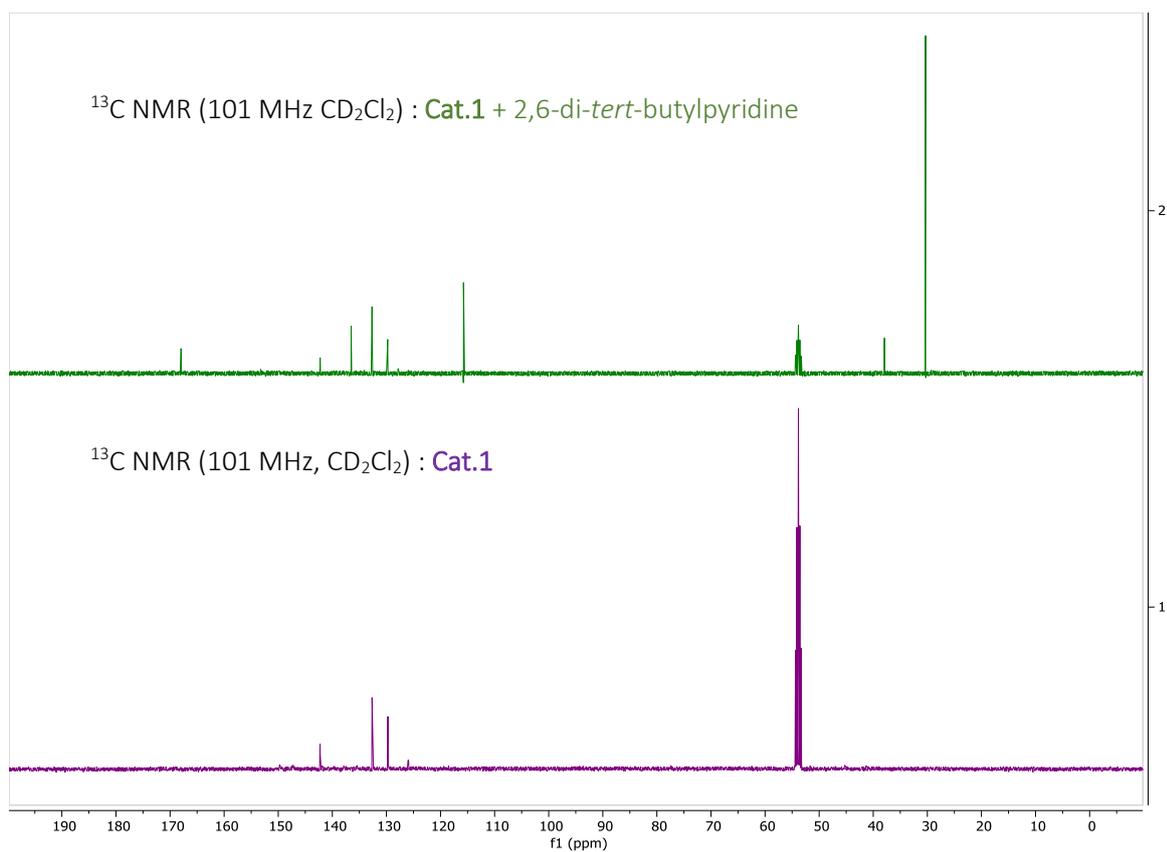
HRMS (ESI, m/z) calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{NaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 494.9566, found 494.9570.

These data match previously reported values.^[643]

When mixed in CD_2Cl_2 at rt, **Cat.1** and 2,6-di-*tert*-butylpyridine do not form a complex.

Figure 2 : Superposition of the NMR of **Cat.1** and a mixture of **Cat.1** and 2,6-di-*tert*-butylpyridine, both in in CD_2Cl_2

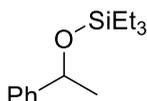




General procedure G for the hydrosilylation of unsaturated compounds, promoted by Electrophilic Sulfoxonium Cation Cat.1

To a solution of of **Cat.1** (x mol%) in fluorobenzene (2.5 mL) was added the silane derivative (y eq.) and the unsaturated species (1 eq., 0.4 mmol). The reaction mixture was stirred at T °C for H hours until no more conversion of the unsaturated compound was observed.

Triethyl(1-phenylethoxy)silane (**47**)



This compound was obtained following the general procedure G with 1mol% **Cat.1**, 2 eq. of Et_3SiH , at 25 °C, for 24 h, with 62% conversion. The latter was determined by ^1H NMR analysis of the crude reaction mixture, using signals of acetophenone^[644] and triethyl(1-phenylethoxy)silane⁸.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 – 7.10 (m, 5 H), 4.87 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 8.3 Hz, 9H), 0.63 – 0.55 (m, 6H).

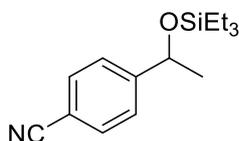
Ethyl benzene (**48**)



This compound was obtained following the general procedure G with 1mol% **Cat.1**, 2 eq. of Et_3SiH , at 75 °C, for 24 h, with 94% conversion. The latter was determined by ^1H NMR analysis of the crude reaction mixture, using signals of acetophenone^[644], triethyl(1-phenylethoxy)silane^[645] and ethyl benzene^[645].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.27 – 7.12 (m, 5H), 2.66 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

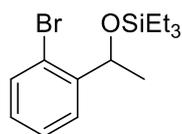
4-(1-(Triethylsilyloxy)ethyl)benzonitrile



This compound was obtained following the general procedure G, with 10mol% **Cat.1**, 2.4 eq. of Et_3SiH , at 25 °C, for 15 h, with 35% conversion. The latter was determined by ^1H NMR analysis of the crude reaction mixture, using signals of 4'-cyanoacetophenone^[646] and 4-(1-(triethylsilyloxy)ethyl)benzonitrile^[150].

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 7.52 – 7.50 (m, 2H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 4.71 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.9 Hz, 9H), 0.51 (q, J = 8.0 Hz, 6H).

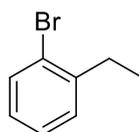
[1-(2-Bromophenyl)ethoxy]triethylsilane



This compound was obtained following the general procedure G, with 10mol% **Cat.1**, 2.4 eq. of Et₃SiH, at 25 °C, for 15 h, with 49% conversion. The latter was determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture, using signals of 2'-bromoacetophenone,^[647] [1-(2-bromophenyl)ethoxy]triethylsilane^[648] and 1-bromo-2-ethylbenzene.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.64 (dd, ³J = 7.8 Hz, ³J' = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, ³J = 8.0 Hz, ³J' = 1.2 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.09 (ddd, ³J = 7.9 Hz, ³J' = 7.2 Hz, ⁴J = 1.8 Hz, 1H), 4.89 (q, ³J = 6.4 Hz, 1H), 1.40 (d, ³J = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (t, ³J = 7.9 Hz, 9H), 0.58 (q, ³J = 8.2 Hz, 6H).

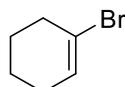
1-Bromo-2-ethylbenzene



This compound was obtained following the general procedure G, with 10mol% **Cat.1**, 2.4 eq. of Et₃SiH, at 25 °C, for 15 h, with 51% conversion. The latter was determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture, using signals of 2'-bromoacetophenone^[647], [1-(2-bromophenyl)ethoxy]triethylsilane^[648] and 1-bromo-2-ethylbenzene.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ, 7.54- 7.00 (m, 4H), 2.76 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

1-Bromocyclohex-1-ene



To a cold solution of triphenyl phosphite (1.1 eq., 2.8 mL, 10.6 mmol) in anhydrous DCM (30 mL) maintained at -60 °C under Ar flow, bromine (1.2 eq., 0.6 mL, 11.6 mmol) was dropped in. Anhydrous triethylamine (1.3 eq., 1.76 mL, 12.7 mmol) and cyclohexanone (1 eq., 1 mL, 9.65 mmol) were added to the faint orange solution. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 24 h, and heated to reflux for a further 2 h. The reaction mixture was concentrated under vacuum, the residue was purified over silica gel chromatography. The title product was obtained as a colorless oil (0.16 g, 1 mmol, 10%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.04 (tt, J = 3.9, 1.8 Hz, 1H), 2.46 – 2.37 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 2H), 1.64 – 1.56 (m, 2H).

These data match previously reported values.^[649]

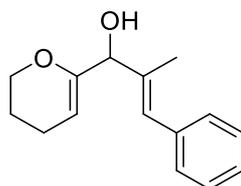
General procedure H for the preparation of allylic alcohol, precursors of substrates for the Nazarov cyclisation

To a cold solution (-78 °C) of 3,4-dihydropyran (1 eq., 5.94 mmol) in THF (0.5 mL) was added *tert*-BuLi (1.1 eq., 1.68 M in pentane, 6.53 mmol) dropwise. The reaction mixture was warmed to 0 °C. After the reaction was stirred for 30 min at 0 °C, a solution of the corresponding aldehyde (1.1 eq., 6.53 mmol) in THF (1 mL) was added dropwise. The reaction mixture was kept at 0 °C for 2 h before it was quenched with water and diluted with EtOAc. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried, filtered and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography on silica gel.

General procedure I for the oxidation of allylic alcohols, for the synthesis of substrates for the Nazarov cyclisation

To a suspension of γ -MnO₂ (15 eq., 48 mmol) in benzene (4 mL) was added the alcohol (1 eq., 3.2 mmol) in benzene (1.5 mL). The reaction mixture was stirred at r.t. overnight, then filtered through Celite® and washed with Et₂O. The combined filtrate was concentrated in vacuo. The crude was purified by column chromatography on alumina.

(*E*)-1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-ol (**49a**)

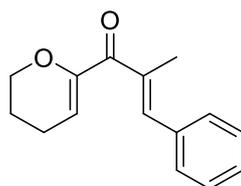


Following the general procedure H, the title compound was obtained as a colorless oil. (1.31 g, 5.69 mmol, 96%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.29 (m, 4H), 7.24 – 7.17 (m, 1H), 4.87 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 2H), 2.20 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.11 – 2.05 (m, 2H), 1.87 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.86 – 1.81 (m, 2H).

These data match previously reported values.^[650]

(*E*)-1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-2-methyl-3-phenylprop-2-en-1-one (**50a**)

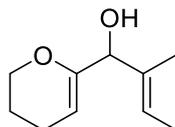


Following the general procedure I, the title compound was obtained as a yellow oil. (58 mg, 0.25 mmol, 58%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.38 (m, 4H), 7.37 – 7.29 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.83 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.26 (td, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 2H), 2.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.95 – 1.88 (m, 2H).

These data match previously reported values.^[650]

(*E*)-1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-2-methylbut-2-en-1-ol (**49b**)

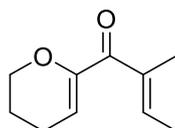


Following the general procedure H, the title compound was obtained as a colorless oil. (0.5 g, 2.95 mmol, 99%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.61 (qt, $J = 6.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.10 – 3.94 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H), 1.97 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.62 (s, 3H).

These data match previously reported values.^[650]

(*E*)-1-(3,4-Dihydro-2*H*-pyran-6-yl)-2-methylbut-2-en-1-one (**50b**)

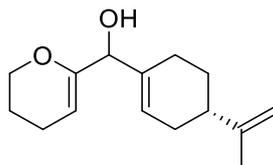


Following the general procedure I, the title compound was obtained as a colorless oil. (76 mg, 0.46 mmol, 26%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.54 – 6.45 (m, 1H), 5.63 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 2H), 2.24 – 2.15 (m, 2H), 1.90 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 6H).

These data match previously reported values.^[650]

(3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl)((S)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methanol (**49d**)

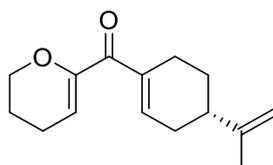


Following the general procedure H, the title compound was obtained as a yellow oil. (1.09 g, 4.64 mol, 78%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.81 (s, 1H), 4.79 (q, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.75 – 4.67 (m, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 4.11 – 3.91 (m, 2H), 2.27 – 2.12 (m, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 5H), 1.93 – 1.76 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.51 – 1.44 (m, 1H).

These data match previously reported values.^[650]

(S)-(3,4-Dihydro-2H-pyran-6-yl)(4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methanone (**50d**)

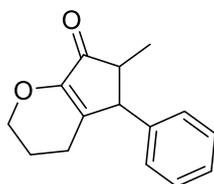


Following the general procedure I, the title compound was obtained as a colorless oil. (0.24 g, 1.04 mmol, 49%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.78 – 6.69 (m, 1H), 5.70 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 2H), 4.16 – 4.07 (m, 2H), 2.54 – 2.44 (m, 1H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.32 – 2.10 (m, 5H), 1.93 – 1.83 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.47 (dd, $J = 12.9, 5.2$ Hz, 1H).

These data match previously reported values.^[650]

6-Methyl-5-phenyl-3,4,5,6-tetrahydrocyclopenta[b]pyran-7(2H)-one (**51a**)



In an argon-filled GloveBox, a flamed dried vial, equipped with a magnetic stir bar was charged with the corresponding ketone (1 eq., 10.9 mg, 0.05 mmol). DCM (1mL) and **Cat.1** (5mol%, 2 mg) were added and the vial was rinsed with DCM (1 mL). The reaction mixture was stirred for 3 d at room temperature.

The reaction was monitored by NMR. The reaction mixture was then purified by silica gel chromatography.

The title compound was obtained as a colorless oil. (9.5 mg, 0.04 mmol, 87%, *trans/cis* ratio = 8:2).

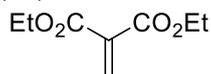
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *trans* : δ 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.25–7.22 (m, 1H), 7.16–7.11 (m, 2H), 4.18 – 4.14 (m, 2H), 3.37 – 3.31 (m, 1H), 2.30 – 2.22 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.97 – 1.91 (m, 2H). The proton signal of the methyl group could not be observed.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) *cis* : δ 7.35 – 7.29 (m, 2H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 2H), 4.23 – 4.11 (m, 2H), 4.05 – 3.99 (m, 1H), 2.79 – 2.73 (m, 1H), 2.25 – 2.17 (m, 2H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 0.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H).

These data match previously reported values.^[650]

Experimental procedures for (2+2) annulation for the synthesis of D-A cyclobutanes

1,3-Diethyl 2-methylidenepropanedioate (**52**)



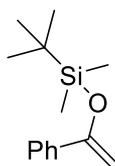
The title compound was prepared according to the literature procedure.^[651]

The title compound was obtained as a colorless liquid (1.03 g, 6 mmol, 38%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.51 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 7H).

The data match previously reported values.^[652]

tert-Butyldimethyl((1-phenylvinyl)oxy)silane (**53b**)



The title compound was prepared according to the literature procedure.^[653]

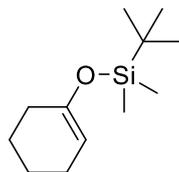
The title compound was obtained as a colorless liquid. (0.40 g, 1.69 mmol, 35%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 3H), 4.88 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.21 (s, 6H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 156.1, 137.9, 128.3, 128.2, 125.4, 91.0, 26.0, 18.5, -4.5.

These data match previously reported values.^[653]

tert-Butyl(cyclohex-1-en-1-yloxy)dimethylsilane (**53c**)



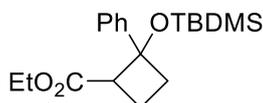
The title compound was prepared according to the literature procedure.^[654]

The title compound was obtained as a colorless liquid (0.76 g, 3.5 mmol, 73%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : 4.86 (ddd, *J* = 3.9, 2.6, 1.4 Hz, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 6.3, 4.2, 2.1 Hz, 4H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

These data match previously reported values.^[654]

Ethyl 2-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]-2-phenylcyclobutane-1-carboxylate (**54b**)



In a flame dried Schlenk, to an anhydrous solution of *tert*-butyldimethyl[(1-phenylethenyl)oxy]silane (1 eq., 70 mg, 0.3 mmol) and ethyl acrylate (2 eq., 65 μ L, 0.6 mmol) in DCM (0.2 mL) was added dropwise a solution of **Cat.1** (0.1 eq, 27 mg, 0.03 mmol) in DCM (0.8 mL) previously prepared in the glovebox. The reaction mixture was stirred at 25 °C for 3 h, then quenched with Et₃N, and diluted with water. The aqueous phase was extracted with DCM. The organic phases were collected, washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel chromatography and the title compound was obtained as a yellow liquid (10.3 mg, 0.03 mmol, 10%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 - 7.56 (m, 2H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 4.28 – 4.16 (m, 2H), 3.30 – 3.27 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 2.53 – 2.40 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.82 (s, 9H), -0.06 (s, 3H), -0.48 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.0, 145.8, 128.3, 127.6, 126.4, 79.6, 54.9, 53.4, 32.3, 25.7, 18.1, 16.3, 15.5, -3.0, -3.6.

These data match previously reported values.^[626]

Conclusion générale

Recontextualisation

Les réactions catalysées par les FLP chiraux sont essentiellement centrées sur la réduction de substrats insaturés et la majorité de ces catalyseurs reposent sur des acides de Lewis forts chiraux, dont la synthèse et l'utilisation sont laborieuses. Deux approches complémentaires ont été suivies afin de palier à ces limites :

1^{ère} approche : Nous avons souhaité développer de nouvelles réactions catalysées par des FLP où l'énantiosélectivité reposerait sur la base de Lewis chirale, bien plus accessible et facile à manipuler (Chapitre II). Pour cela, il était nécessaire d'identifier de nouvelles réactions catalysables par les FLP, et nous nous sommes notamment tournés vers des réactions impliquant des cycles contraints, pour bénéficier de la force motrice qu'est le relâchement de la tension de cycle.

2nd approche : Nous avons souhaité ouvrir la voie à une catalyse reposant sur des acides de Lewis forts chiraux obtenus par *Umpolung* de bases de Lewis chirales, connue en version non-asymétrique (Chapitre IV). Cette stratégie d'*Umpolung*, développée par Stephan *et al.*, ne connaît pas encore d'application en catalyse asymétrique. Nous avons voulu exploiter, entre autres, également les cycles contraints dans ces réactions.

Conclusion générale et perspectives

1^{ère} approche :

L'activation de cyclopropanes substitués par un groupe donneur d'électrons (cyclopropanes D) par une FLP mène à la formation d'un zwitterion 1,5 pouvant posséder un centre stéréogène susceptible d'être stabilisé par la base de Lewis (Schéma 0-1). Nous nous sommes confrontés à de nombreux problèmes de reproductibilité quant à la duplication de résultats précédemment publiés mais nous avons malgré tout appliqué ces conditions pour tenter de former d'autres adduits issus de la complexation entre des cyclopropanes fonctionnalisés et des couples [A.L. : B.L.]. Aucun adduit acyclique n'a pu être totalement caractérisé ou même isolé, cependant les analyses spectroscopiques de certains systèmes sont en accord avec les espèces préalablement décrites. L'ajout de partenaires de réaction, réalisé afin de fonctionnaliser ces intermédiaires zwitterioniques, n'a pas permis de témoigner de l'ouverture de ces cycles contraints. Revenir à une stratégie de précipitation / cristallisation des intermédiaires zwitterioniques pour caractériser totalement ces espèces par diffraction des rayons X serait une approche plus graduelle, permettant d'identifier les structures obtenues pour des substrats non décrits ou avec des systèmes catalytiques innovants. Ces données pourraient également permettre d'évaluer la force des liaisons des adduits, paramètre pertinent si l'on considère la fonctionnalisation de ces adduits acycliques.

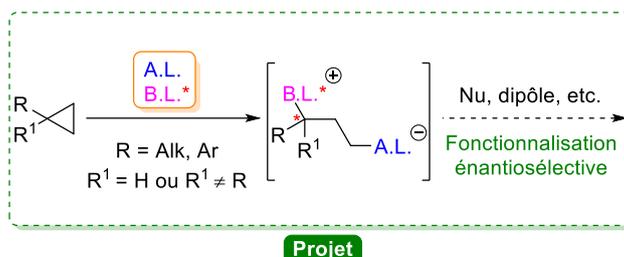


Schéma 0-1 : Activation de cyclopropanes D par une FLP et induction chirale par la base de Lewis

L'activation de cyclopropanes D par des FLP, *via* la rupture d'une liaison C-C du cycle et formation de liaisons avec l'acide et la base de Lewis, n'ayant pas été couronnée de succès, nous nous sommes tournés vers une approche alternative. Cette fois-ci, la base de Lewis ne devait pas activer directement le cycle, mais l'un de ses substituants. Nous avons identifié la réaction d'ouverture et d'expansion de cycle des cyclopropanes dicarboxylés en 3,4-dihydro- α -pyrones, préalablement décrite avec un catalyseur NHC issu d'un sel de triazolium, alors que les NHC issus de sels d'imidazoliums (*p. ex.* IMes) se sont montrés peu efficaces. Nous avons donc voulu exacerber l'action de cette base de Lewis par adjonction d'un acide de Lewis pour former une FLP efficace catalytiquement. Ces travaux de thèse ont montré qu'associer IMes avec le bis(pinacolato)diborane permettait une conversion complète des cyclopropanes dicarboxylés testés en dihydropyrones. De plus, l'utilisation du sel d'imidazolium IMes•HCl avec le bis(pinacolato)diborane peut permettre d'accéder directement aux lactones correspondantes, rendant la méthode beaucoup moins contraignante. La génération *in situ* du NHC par déprotonation de l'imidazolium par l'ion chlorure est vraisemblablement au cœur de cette réactivité particulière. L'accès aux cyclopropanes dicarboxylés a été le principal frein à ce projet. Développer une stratégie robuste pour accéder à ces substrats permettrait d'évaluer la valeur ajoutée de cette stratégie (Schéma 0-2).

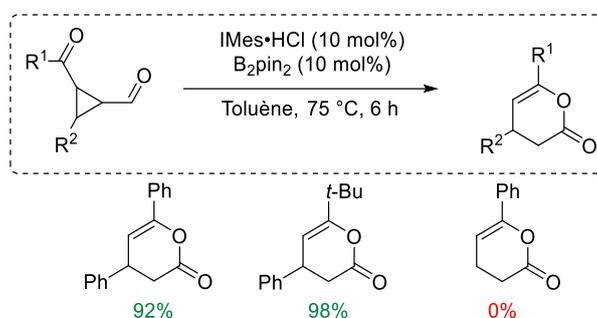


Schéma 0-2 : Formation de 3,4-dihydro- α -pyrones à partir de cyclopropanes dicarboxylés, catalysée par B₂pin₂ et « IMes »

Comme autre réaction d'intérêt pour une application potentielle en catalyse des FLP à base de Lewis chirale, nous avons considéré la formation d'oxétènes. Les oxétènes sont des cycles contraints généralement instables dont la synthèse énantiosélective a récemment été décrite par annélation (2+2) entre des alcynes riches en électrons et le trifluorométhylpyruvate d'éthyle et catalysée par un acide de Lewis chirale métallique. L'activation de la cétone par un acide de Lewis pourrait être associée à une activation du carbone électrophile au pied de celle-ci et une base de Lewis pourrait ainsi stabiliser le centre stéréogène. Une induction asymétrique reposant sur une base de Lewis chirale serait alors envisageable. Rapidement, nous avons cependant réalisé que des conditions thermiques douces suffisaient à permettre l'annélation entre des ynamides et le trifluorométhylpyruvate d'éthyle, annélation suivie d'une ouverture de l'oxétène conduisant à l'isolement d'acrylamides acycliques trifluorométhylés. L'accès à ces acrylamides n'ayant été rapporté qu'en présence d'acide de Lewis, cette approche sans promoteur a été valorisée (Schéma 0-3). La formation d'indénones trifluorométhylées par acylation de Fridel-Crafts intramoléculaire est à l'étude au sein du laboratoire.

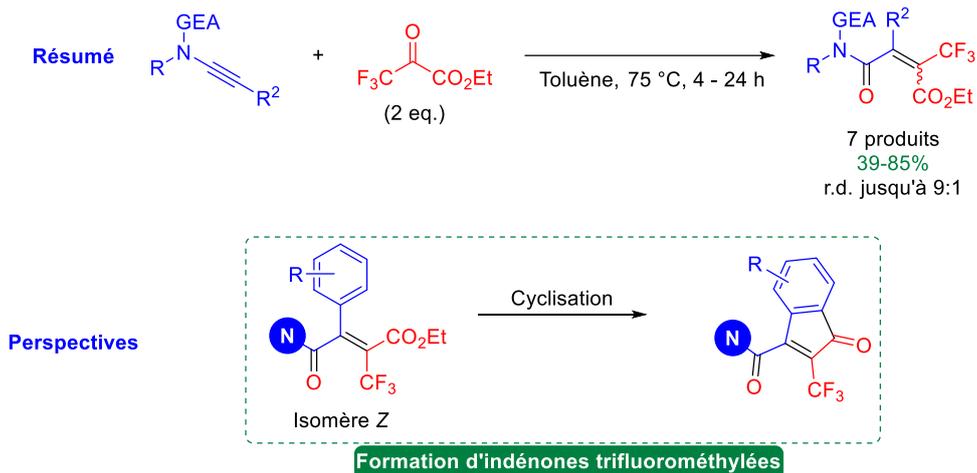


Schéma 0-3 : Résumé des résultats obtenus et perspectives dans une séquence cycloaddition-ouverture de cycle entre des ynamides et le trifluorométhylpyruvate d'éthyle

Une dernière application potentielle pour la catalyse par une FLP à base de Lewis chirale a concerné la modification, par ajout d'un acide de Lewis, d'une réaction d'organocatalyse par des phosphines chirales. Les annélations (3+2) de Lu, entre allènes appauvris (dipôles-1,3 masqués) et oléfines appauvries (dipolarophiles) en version asymétrique, catalysées par des phosphines chirales, ont déjà été développées sur les allénylphosphonates d'alkyle. Cependant ces méthodes souffrent de l'isomérisation des allénylphosphonates en alcynylphosphonates qui sont inertes dans la réaction. L'utilisation d'une FLP peut avoir deux intérêts : une activation de l'alcynylphosphonate par complexation du phosphonate et l'activation concomitante de l'insaturation ; ou l'activation de certains dipolarophiles n'ayant jamais montré une réactivité adéquate en présence de la seule phosphine. Les associations [A.L. ; B.L.] investiguées ne nous ont pas permis d'améliorer les réactions d'annélation (3+2) sur les allénylphosphonates. Nous avons cependant pu observer que l'ajout d'acide de Lewis à une phosphine pouvait favoriser la formation de l'alcynylphosphonate mais que ce dernier demeurerait inerte. De plus, les réactions d'annélations ayant été favorisées par des phosphines aliphatiques, relativement peu encombrées, le développement de FLPs avec ces mêmes phosphines semble compromis, ayant une propension naturelle à former des adduits de Lewis. Utiliser ou développer des phosphines encombrées d'une nucléophilie contrôlée semble être le défi à relever pour faire progresser cette approche.

2nd approche :

Au début de ces travaux de thèse, seules trois réactions promues par un sel de fluorosulfoxonium achiral en tant qu'acide de Lewis fort étaient décrites. Afin d'optimiser les investigations sur cet axe de recherche encore embryonnaire, la thématique a été scindée entre deux doctorants : le Dr Jordan Berreur et moi-même. Le Dr Jordan Berreur s'est intéressé à la préparation de fluorosulfoxoniums chiraux et me revenait la tâche d'investiguer les domaines d'applications potentiels pour les sels de fluorosulfoxoniums, en premier lieu en version achirale. La synthèse des espèces achirales étant déjà maîtrisée au sein du laboratoire au début de mes travaux de thèse.

[Ph₂S(O)F][B(C₆F₅)₄] (**Cat.1**) a été évalué en tant que promoteur pour des réactions d'hydrosilylation, de cyclisation de Nazarov et d'annélations. Les résultats les plus probants ont été obtenus pour les réactions d'annélations (n+2) entre les cyclopropanes et -butanes D-A et des carbonyles, conduisant à l'obtention d'une librairie diversifiée de tétrahydrofuranes et -pyranes. Ces investigations ont également conduit à la réévaluation de la nature de l'espèce catalytique. **Cat.1** se comporte en effet

comme un « acide de Brønsted caché ». En conséquence, ces mêmes réactions d'annélations ont été testées avec un acide de Brønsted commercial : l'acide triflique. L'annélation (3+2) entre les cyclopropanes D-A et des carbonyles a été catalysée avec succès par TfOH mais ce n'est pas le cas de la cyclisation (4+2) avec les cyclobutanes D-A. Bien que l'espèce catalytiquement active n'ait pas pu être identifiée avec précision, le sel de fluorosulfoxonium s'avère être un promoteur pertinent pour ces réactions d'annélation avec les cycloalcanes D-A. L'identification de l'espèce catalytiquement active et l'emploi de sels de fluorosulfoxoniums comme catalyseurs dans d'autres réactions (avec un contrôle systématique du comportement de type « acide de Brønsted caché ») sont les deux perspectives les plus immédiates avant de réenvisager l'application de ces sels à des fins de catalyse asymétrique.

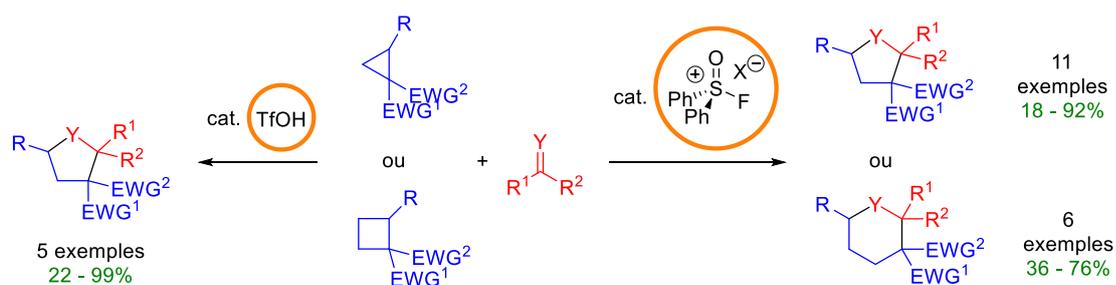


Schéma 0-4 : Annélations (n+2) catalysées par **Cat.1** ou TfOH entre des cyclopropanes ou -cyclobutanes D-A et des dérivés de carbonyles.

Bibliographie

- [1] W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals (8th Edition)*, Elsevier, **2017**.
- [2] H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447–454.
- [3] G. Wittig, G. Harborth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B* **1944**, *77*, 315–325.
- [4] *M86-EXX229V1 APEX3 User Manual*, **2016**.
- [5] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst A* **2015**, *71*, 3–8.
- [6] G. M. Sheldrick, *Acta Cryst C* **2015**, *71*, 3–8.
- [7] Svante Arrhenius, *Recherches sur la conductibilité galvanique des électrolytes*, P.A. Norstedt & Söner, **1884**.
- [8] J. N. Brønsted, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1923**, *42*, 718–728.
- [9] T. M. Lowry, *J. Soc. Chem. Ind.* **1923**, *42*, 43–47.
- [10] G. N. Lewis, *J. Frankl. Inst.* **1938**, *226*, 293–313.
- [11] W. B. Jensen, *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 1–22.
- [12] B. H. Philip, M. K. Lowery, J. Havel, *Tetrahedron Lett.* **1967**, 5049–5052.
- [13] A. Corma, H. García, A. Primo, A. Domenech, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 361–365.
- [14] M. V. Baldoví, A. Corma, V. Fornés, H. García, A. Martínez, J. Primo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, *0*, 949–951.
- [15] A. Kütt, I. Leito, I. Kaljurand, L. Sooväli, V. M. Vlasov, L. M. Yagupolskii, I. A. Koppel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2829–2838.
- [16] M. A. Beckett, G. C. Strickland, J. R. Holland, K. Sukumar Varma, *Polymer* **1996**, *37*, 4629–4631.
- [17] A. Labattut, P.-L. Tremblay, O. Moutounet, C. Y. Legault, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11891–11896.
- [18] F. A. Tsao, A. E. Waked, L. Cao, J. Hofmann, L. Liu, S. Grimme, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12418–12421.
- [19] C. B. Caputo, D. Winkelhaus, R. Dobrovetsky, L. J. Hounjet, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 12256–12264.
- [20] R. F. Childs, D. L. Mulholland, A. Nixon, *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 801–808.
- [21] J. A. Nicasio, S. Steinberg, B. Inés, M. Alcarazo, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11016–11020.
- [22] M. H. Holthausen, M. Mehta, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6538–6541.
- [23] R. J. Mayer, N. Hampel, A. R. Ofial, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 4070–4080.
- [24] H. Mayr, J. Ammer, M. Baidya, B. Maji, T. A. Nigst, A. R. Ofial, T. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2580–2599.
- [25] R. J. Mayer, A. R. Ofial, H. Mayr, C. Y. Legault, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5221–5233.
- [26] S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10270–10271.
- [27] J. R. Gaffen, J. N. Bentley, L. C. Torres, C. Chu, T. Baumgartner, C. B. Caputo, *Chem* **2019**, *5*, 1567–1583.
- [28] G. Hilt, A. Nödling, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7071–7075.
- [29] T. E. Mallouk, G. L. Rosenthal, G. Mueller, R. Brusasco, N. Bartlett, *Inorg. Chem.* **1984**, *23*, 3167–3173.
- [30] T. S. Cameron, R. J. Deeth, I. Dionne, H. Du, H. D. B. Jenkins, I. Krossing, J. Passmore, H. K. Roobottom, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5614–5631.
- [31] H. D. B. Jenkins, H. K. Roobottom, J. Passmore, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2886–2893.
- [32] I. Krossing, I. Raabe, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5017–5030.
- [33] A. Kraft, N. Trapp, D. Himmel, H. Böhler, P. Schlüter, H. Scherer, I. Krossing, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9371–9380.
- [34] H. D. B. Jenkins, I. Krossing, J. Passmore, I. Raabe, *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 1585–1592.
- [35] I. Krossing, A. Bihlmeier, I. Raabe, N. Trapp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1531–1534.
- [36] K. O. Christe, H. D. B. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9457–9461.
- [37] C. G. Krespan, D. A. Dixon, *J. Fluor. Chem.* **1996**, *77*, 117–126.
- [38] K. O. Christe, D. A. Dixon, D. McLemore, W. W. Wilson, J. A. Sheehy, J. A. Boatz, *J. Fluor. Chem.* **2000**, *101*, 151–153.
- [39] R. G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922–1924.
- [40] A. T. Maynard, M. Huang, W. G. Rice, D. G. Covell, *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1998**, *95*, 11578–11583.
- [41] A. R. Jupp, T. C. Johnstone, D. W. Stephan, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 14764–14771.

- [42] A. R. Jupp, T. C. Johnstone, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2018**, 47, 7029–7035.
- [43] P. K. Chattaraj, U. Sarkar, D. R. Roy, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2065–2091.
- [44] M. J. Krause, F. Orlandi, A. T. Saurage, J. R. Zietz Jr., in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**.
- [45] T. Ooi, K. Maruoka, in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**, pp. 191–281.
- [46] W. D. Wulff, in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**, pp. 283–354.
- [47] G. Natta, P. Pino, G. Mazzanti, U. Giannini, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2975–2976.
- [48] P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436–4437.
- [49] K. Ishihara, in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**, pp. 89–133.
- [50] K. Ishihara, in *Lewis Acids in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**, pp. 135–190.
- [51] A. G. Massey, A. J. Park, *J. Organomet. Chem.* **1964**, 2, 245–250.
- [52] A. G. Massey, A. J. Park, *J. Organomet. Chem.* **1966**, 5, 218–225.
- [53] R. L. Melen, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1161–74.
- [54] W. E. Piers, T. Chivers, *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 345–354.
- [55] G. Erker, *Dalton Trans.* **2005**, 1883–1890.
- [56] W. E. Piers, A. J. V. Marwitz, L. G. Mercier, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 12252–62.
- [57] G. Merling, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 3108–3126.
- [58] J. B. Lambert, W. J. Schulz, J. A. McConnell, Wojciech. Schilf, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2201–2210.
- [59] J. B. Lambert, L. Kania, W. Schilf, J. A. McConnell, *Organometallics* **1991**, 10, 2578–2584.
- [60] K.-C. Kim, C. A. Reed, D. W. Elliott, L. J. Mueller, F. Tham, L. Lin, J. B. Lambert, *Science* **2002**, 297, 825–827.
- [61] V. R. Naidu, S. Ni, J. Franzén, *ChemCatChem* **2015**, 7, 1896–1905.
- [62] T. Beveridge, *Biotech. Histochem.* **2001**, 76, 111–118.
- [63] O. Sereda, S. Tabassum, R. Wilhelm, in *Asymmetric Organocatalysis* (Ed.: B. List), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2009**, pp. 86–117.
- [64] E. Mosafari, D. Ripsman, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 8291–8293.
- [65] S. A. Couchman, D. J. D. Wilson, J. L. Dutton, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3902–3908.
- [66] A. Brunner, S. Taudien, O. Riant, H. B. Kagan, *Chirality* **1997**, 9, 478–486.
- [67] S. Taudien, O. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3513–3516.
- [68] J. Bah, J. Franzén, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 1066–1072.
- [69] T. Mukaiyama, S. Kobayashi, M. Murakami, *Chem. Lett.* **1985**, 14, 447–450.
- [70] S. Kobayashi, M. Murakami, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1985**, 14, 1535–1538.
- [71] T. Mukaiyama, H. Nagaoka, M. Murakami, M. Ohshima, *Chem. Lett.* **1985**, 14, 977–980.
- [72] C.-T. Chen, S.-D. Chao, K.-C. Yen, C.-H. Chen, I.-C. Chou, S.-W. Hon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11341–11342.
- [73] S. E. Denmark, C.-T. Chen, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4327–4330.
- [74] T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4570–4581.
- [75] T. Sammakia, H. A. Latham, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6867–6870.
- [76] D. Palomas, S. Holle, B. Inés, H. Bruns, R. Goddard, M. Alcarazo, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 9073–9082.
- [77] B. Inés, S. Holle, R. Goddard, M. Alcarazo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 8389–8391.
- [78] E. R. Clark, M. J. Ingleson, *Angew. Chem.* **2014**, 126, 11488–11491.
- [79] J. Zhou, L. L. Cao, L. L. Liu, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 9334–9338.
- [80] P. P. Gaspar, *Science* **2002**, 297, 785–786.
- [81] J. Belzner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1277–1280.
- [82] H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Dalton Trans.* **2010**, 39, 9176–9184.
- [83] T. Müller, in *Advances in Organometallic Chemistry* (Eds.: R. West, A.F. Hill, F.G.A. Stone), Academic Press, **2005**, pp. 155–215.
- [84] V. S. V. S. N. Swamy, S. Pal, S. Khan, S. S. Sen, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 12903–12923.
- [85] H. F. T. Klare, L. Albers, L. Süsse, S. Keess, T. Müller, M. Oestreich, *Chem. Rev.* **2021**, 121, 5889–5985.
- [86] M. Schormann, S. Garratt, D. L. Hughes, J. C. Green, M. Bochmann, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11266–11267.

- [87] J. Lambert, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7867–7868.
- [88] J. B. Lambert, Y. Zhao, H. Wu, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2729–2736.
- [89] H.-U. Steinberger, C. Bauch, T. Müller, N. Auner, *Can. J. Chem.* **2003**, *81*, 1223–1227.
- [90] D. J. Parks, J. M. Blackwell, W. E. Piers, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090–3098.
- [91] K. Müther, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 334–336.
- [92] K. Müther, J. Mohr, M. Oestreich, *Organometallics* **2013**, *32*, 6643–6646.
- [93] M. Johannsen, K. A. Jørgensen, G. Helmchen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7637–7638.
- [94] A. R. Nödling, K. Müther, V. H. G. Rohde, G. Hilt, M. Oestreich, *Organometallics* **2014**, *33*, 302–308.
- [95] K. Hara, R. Akiyama, M. Sawamura, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5621–5623.
- [96] T. A. Bender, P. R. Payne, M. R. Gagné, *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 85–90.
- [97] O. Allemann, S. Duttwyler, P. Romanato, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *Science* **2011**, *332*, 574–577.
- [98] B. Shao, A. L. Bagdasarian, S. Popov, H. M. Nelson, *Science* **2017**, *355*, 1403–1407.
- [99] J. Boyer, R. J. P. Corriu, R. Perz, C. Reye, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2165–2171.
- [100] R. J. P. Corriu, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *400*, 81–106.
- [101] S. Rendler, M. Oestreich, *Synthesis* **2005**, *2005*, 1727–1747.
- [102] F. Méndez, M. D. L. Romero, J. L. Gazquez, *J. Chem. Sci.* **2005**, *117*, 525–531.
- [103] K. Akiba, *Chemistry of Hypervalent Compounds*, John Wiley & Sons, **1998**.
- [104] R. R. Holmes, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 927–950.
- [105] C. Chuit, R. J. P. Corriu, C. Reye, J. C. Young, *Chem. Rev.* **2002**, *93*, 1371–1448.
- [106] A. G. Myers, S. E. Kephart, H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7922–7923.
- [107] S. E. Denmark, B. D. Griedel, D. M. Coe, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 988–990.
- [108] S. E. Denmark, R. F. Sweis, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 835–846.
- [109] A. Pogoreltsev, Y. Tulchinsky, N. Fridman, M. Gandelman, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4062–4067.
- [110] G. A. Olah, J. A. Olah, N. A. Overchuk, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 3373–3376.
- [111] R. E. Ireland, P. Wipf, J. N. Xiang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572–3582.
- [112] M. Mehta, J. M. Goicoechea, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2715–2719.
- [113] J. Zhou, L. L. Liu, L. L. Cao, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3322–3326.
- [114] D. Hermeling, P. Bassler, P. Hammes, R. Hugo, P. Lechtken, H. Siegel, *Preparation of Triphenylphosphine*, **1996**, US5527966A.
- [115] A. H. Cowley, R. A. Kemp, *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 367–382.
- [116] K. Dimroth, P. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1964**, *3*, 384–384.
- [117] N. Burford, P. J. Ragona, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 4307–4315.
- [118] N. Burford, P. J. Ragona, in *Modern Aspects of Main Group Chemistry*, American Chemical Society, **2005**, pp. 280–292.
- [119] A. Ghosh, M. Lecomte, S.-H. Kim-Lee, A. T. Radosevich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2864–2869.
- [120] K. D. Reichl, A. T. Radosevich, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9302–9305.
- [121] M. Lecomte, J. M. Lipshultz, S.-H. Kim-Lee, G. Li, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12507–12512.
- [122] T. V. Nykaza, J. C. Cooper, G. Li, N. Mahieu, A. Ramirez, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15200–15205.
- [123] T. V. Nykaza, A. Ramirez, T. S. Harrison, M. R. Luzung, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3103–3113.
- [124] T. V. Nykaza, T. S. Harrison, A. Ghosh, R. A. Putnik, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6839–6842.
- [125] W. Zhao, P. K. Yan, A. T. Radosevich, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 616–619.
- [126] K. Lee, A. V. Blake, A. Tanushi, S. M. McCarthy, D. Kim, S. M. Loria, C. M. Donahue, K. D. Spielvogel, J. M. Keith, S. R. Daly, A. T. Radosevich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6993–6998.
- [127] J. M. Slattery, S. Hussein, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 1808–1815.
- [128] V. Gutmann, *Monatsh. Chem.* **1954**, *85*, 1077–1081.
- [129] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [130] C. Y. Wong, D. K. Kennepohl, R. G. Cavell, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1917–1952.

- [131] M. Well, P. G. Jones, R. Schmutzler, *J. Fluor. Chem.* **1991**, *53*, 261–275.
- [132] E. L. Muetterties, W. Mahler, R. Schmutzler, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 613–618.
- [133] M. Terada, M. Kouchi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 401–409.
- [134] C. L. Johnson, R. E. Donkor, W. Nawaz, N. Karodia, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7359–7361.
- [135] J. K. Ruff, *Inorg. Chem.* **1963**, *2*, 813–817.
- [136] F. Seel, H.-J. Bassler, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1975**, *418*, 263–272.
- [137] J. A. Gibson, R. K. Marat, A. F. Janzen, *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 3044–3052.
- [138] M. Zupan, B. Zajc, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 965–967.
- [139] C. B. Caputo, L. J. Hounjet, R. Dobrovetsky, D. W. Stephan, *Science* **2013**, *341*, 1374–1377.
- [140] D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5984–5992.
- [141] M. Tramsek, B. Zemva, *Acta. Chim. Slov.* **2006**, *53*, 105–106.
- [142] C. Ramsden, *Arkivoc* **2013**, *2014*, 109–126.
- [143] E. Fluck, R. Braun, *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry* **1988**, *18*, 727–738.
- [144] D. Bornemann, C. R. Pitts, L. Wettstein, F. Brüning, S. Küng, L. Guan, N. Trapp, H. Grützmacher, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 22790–22795.
- [145] K. C. Kumara Swamy, N. Satish Kumar, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 324–333.
- [146] L. J. Hounjet, C. B. Caputo, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4714–4717.
- [147] M. Olaru, A. Schröder, L. Albers, D. Duvinage, S. Mebs, J. Beckmann, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 9861–9865.
- [148] S. Solyntjes, B. Neumann, H.-G. Stammler, N. Ignat'ev, B. Hoge, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 3999–4010.
- [149] M. Perez, L. J. Hounjet, C. B. Caputo, R. Dobrovetsky, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18308–10.
- [150] M. Perez, Z. W. Qu, C. B. Caputo, V. Podgorny, L. J. Hounjet, A. Hansen, R. Dobrovetsky, S. Grimme, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6491–6500.
- [151] M. Mehta, M. H. Holthausen, I. Mallov, M. Perez, Z. W. Qu, S. Grimme, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8250–8254.
- [152] M. Mehta, I. Garcia de la Arada, M. Perez, D. Porwal, M. Oestreich, D. W. Stephan, *Organometallics* **2016**, *35*, 1030–1035.
- [153] A. Augurusa, M. Mehta, M. Perez, J. Zhu, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12195–12198.
- [154] J. Zhu, M. Perez, C. B. Caputo, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1417–1421.
- [155] J. Zhu, M. Perez, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8448–51.
- [156] J. H. W. LaFortune, J. M. Bayne, T. C. Johnstone, L. Fan, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13312–13315.
- [157] M. Vogler, L. Süsse, J. H. W. LaFortune, D. W. Stephan, M. Oestreich, *Organometallics* **2018**, *37*, 3303–3313.
- [158] T. Vom Stein, M. Perez, R. Dobrovetsky, D. Winkelhaus, C. B. Caputo, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10178–10182.
- [159] I. Mallov, T. C. Johnstone, D. C. Burns, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 7529–7532.
- [160] M. H. Holthausen, R. R. Hiranandani, D. W. Stephan, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2016–2021.
- [161] M. Perez, T. Mahdi, L. J. Hounjet, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11301–11304.
- [162] S. Postle, V. Podgorny, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 14651–14657.
- [163] J. H. W. LaFortune, T. C. Johnstone, M. Pérez, D. Winkelhaus, V. Podgorny, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 18156–18162.
- [164] V. Fasano, J. H. W. LaFortune, J. M. Bayne, M. J. Ingleson, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 662–665.
- [165] C. D. Martin, M. C. Jennings, M. J. Ferguson, P. J. Ragogna, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2210–2213.
- [166] C. D. Martin, C. M. Le, P. J. Ragogna, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15126–15127.
- [167] C. D. Martin, P. J. Ragogna, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8164–8172.
- [168] F. Iwasaki, K.-Y. Akiba, *Acta Cryst B* **1985**, *41*, 445–452.

- [169] K. Akiba, K. Takee, K. Ohkata, F. Iwasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6965–6966.
- [170] Kinya. Akiba, Kohichi. Takee, Yasuko. Shimizu, Katsuo. Ohkata, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6320–6327.
- [171] Y. Kim, H. Zhao, F. P. Gabbaï, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4957–4960.
- [172] Y. Kim, M. Kim, F. P. Gabbaï, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 600–602.
- [173] M. Zupan, *J. Fluor. Chem.* **1976**, *8*, 305–309.
- [174] R. K. Marat, A. F. Janzen, *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3031–3034.
- [175] F. Brüning, C. R. Pitts, J. Kalim, D. Bornemann, C. Ghiazza, J. de Montmollin, N. Trapp, T. Billard, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18937–18941.
- [176] I. Ruppert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 880–881.
- [177] I. Ruppert, *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 1047–1052.
- [178] A. F. Janzen, X. Ou, *J. Fluor. Chem.* **1995**, *71*, 207–207.
- [179] A. F. Janzen, X. Ou, M. G. Sowa, *J. Fluor. Chem.* **1997**, *83*, 27–30.
- [180] X. Ou, A. F. Janzen, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 2002–2007.
- [181] L. Süsse, J. H. W. LaFortune, D. W. Stephan, M. Oestreich, *Organometallics* **2019**, *38*, 712–721.
- [182] M. Brookhart, B. Grant, A. F. Volpe, *Organometallics* **1992**, *11*, 3920–3922.
- [183] H. C. Brown, H. I. Schlesinger, S. Z. Cardon, *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, *64*, 325–329.
- [184] G. Wittig, E. Benz, *Chem. Ber.* **1959**, *92*, 1999–2013.
- [185] W. Tochtermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 351–371.
- [186] W. Tochtermann, *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 355–375.
- [187] G. C. Welch, R. R. S. Juan, J. D. Masuda, D. W. Stephan, *Science* **2006**, *314*, 1124–1126.
- [188] G. C. Welch, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1880–1881.
- [189] G. C. Welch, L. Cabrera, P. A. Chase, E. Hollink, J. D. Masuda, P. Wei, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2007**, 3407–3414.
- [190] G. C. Welch, T. Holtrichter-Roessmann, D. W. Stephan, *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 1904–1906.
- [191] F.-G. Fontaine, D. W. Stephan, *Phil. Trans. R. Soc. A.* **2017**, *375*, 20170004.
- [192] G. Erker, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 2203–2217.
- [193] D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6400–6441.
- [194] N. Li, W.-X. Zhang, *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1360–1370.
- [195] D. W. Stephan, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1535–1539.
- [196] A. L. Kenward, W. E. Piers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 38–41.
- [197] D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2009**, 3129–3136.
- [198] G. Wittig, A. Rückert, *Liebigs Ann.* **1950**, *566*, 101–113.
- [199] D. J. Parks, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9440–9441.
- [200] J. S. J. McCahill, G. C. Welch, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4968–4971.
- [201] D. W. Stephan, G. Erker, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2625–2641.
- [202] A. J. P. Cardenas, B. J. Culotta, T. H. Warren, S. Grimme, A. Stute, R. Fröhlich, G. Kehr, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7567–7571.
- [203] C. M. Mömning, E. Otten, G. Kehr, R. Fröhlich, S. Grimme, D. W. Stephan, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6643–6646.
- [204] L. J. Hounjet, D. W. Stephan, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 385–391.
- [205] T. Mahdi, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15809–15812.
- [206] T. Mahdi, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8511–8514.
- [207] D. J. Scott, M. J. Fuchter, A. E. Ashley, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15813–15816.
- [208] Á. Gyömöre, M. Bakos, T. Földes, I. Pápai, A. Domján, T. Soós, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5366–5372.
- [209] M. Delarmelina, J. W. de M. Carneiro, C. R. A. Catlow, M. Bühl, *Cat. Commun.* **2022**, *162*, 106385.
- [210] Z. Mo, E. L. Kolychev, A. Rit, J. Campos, H. Niu, S. Aldridge, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12227–12230.
- [211] T. A. Rokob, I. Bakó, A. Stirling, A. Hamza, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4425–4437.
- [212] S. Grimme, H. Kruse, L. Goerigk, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1402–1405.
- [213] J. Daru, I. Bakó, A. Stirling, I. Pápai, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6049–6057.
- [214] J. C. Sloatweg, A. R. Jupp, *Frustrated Lewis Pairs*, Springer International Publishing, **2021**.

- [215] T. Özgün, K.-Y. Ye, C. G. Daniliuc, B. Wibbeling, L. Liu, S. Grimme, G. Kehr, G. Erker, *Chemistry* **2016**, *22*, 5988–5995.
- [216] G. Kehr, G. Erker, S. Grimme, L. Liu, C. Daniliuc, K. Bergander, T. Özgün, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11958–11961.
- [217] E. R. M. Habraken, N. P. van Leest, P. Hooijschuur, B. de Bruin, A. W. Ehlers, M. Lutz, J. C. Slootweg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11929–11933.
- [218] G. Ménard, J. A. Hatnean, H. J. Cowley, A. J. Lough, J. M. Rawson, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6446–6449.
- [219] Z. Dong, H. H. Cramer, M. Schmidtman, L. A. Paul, I. Siewert, T. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15419–15424.
- [220] A. Merk, H. Großekappenberg, M. Schmidtman, M.-P. Luecke, C. Lorent, M. Driess, M. Oestreich, H. F. T. Klare, T. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15267–15271.
- [221] L. (Leo) Liu, L. L. Cao, Y. Shao, G. Ménard, D. W. Stephan, *Chem* **2017**, *3*, 259–267.
- [222] Y. Aramaki, N. Imaizumi, M. Hotta, J. Kumagai, T. Ooi, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4305–4311.
- [223] E. J. Lawrence, V. S. Oganessian, G. G. Wildgoose, A. E. Ashley, *Dalton Trans.* **2012**, *42*, 782–789.
- [224] L. L. Liu, L. L. Cao, D. Zhu, J. Zhou, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7431–7434.
- [225] F. Holtrop, A. R. Jupp, N. P. van Leest, M. Paradiz Dominguez, R. M. Williams, A. M. Brouwer, B. de Bruin, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 9005–9011.
- [226] Y. Soltani, A. Dasgupta, T. A. Gazis, D. M. C. Ould, E. Richards, B. Slater, K. Stefkova, V. Y. Vladimirov, L. C. Wilkins, D. Willcox, R. L. Melen, *Cell Rep. Phys. Sci.* **2020**, *1*, 100016.
- [227] J. Bortoluzzi, Biphényles à Chiralité Axiale : Vers La Synthèse de Paires de Lewis Frustrées Pour La Catalyse Énantiosélective, PhD thesis, Université de Strasbourg, **2018**.
- [228] A. Panossian, J. Bortoluzzi, F. R. Leroux, in *Topics in Enantioselective Catalysis - Recent Achievements and Future Challenges*, World Scientific, **2022**, pp. xx–xx.
- [229] D. Chen, J. Klankermayer, *Chem. Commun.* **2008**, 2130–2131.
- [230] D. J. Parks, W. E. Piers, G. P. A. Yap, *Organometallics* **1998**, *17*, 5492–5503.
- [231] D. Chen, Y. Wang, J. Klankermayer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9475–9478.
- [232] D. Chen, V. Leich, F. Pan, J. Klankermayer, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5184–5187.
- [233] J.-J. Tian, N. Liu, Q.-F. Liu, W. Sun, X.-C. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3054–3059.
- [234] M. Shang, M. Cao, Q. Wang, M. Wasa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13338–13341.
- [235] C. Han, X. Feng, H. Du, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7325–7329.
- [236] T. Lundrigan, E. N. Welsh, T. Hynes, C.-H. Tien, M. R. Adams, K. R. Roy, K. N. Robertson, A. W. H. Speed, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14083–14088.
- [237] A. Hamza, K. Sorochkina, B. Kótai, K. Chernichenko, D. Berta, M. Bolte, M. Nieger, T. Repo, I. Pápai, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 14290–14301.
- [238] Y. Liu, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6810–6813.
- [239] S. Wei, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12261–12264.
- [240] X. Ren, G. Li, S. Wei, H. Du, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 990–993.
- [241] X. Ren, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 810–813.
- [242] X. Ren, C. Han, X. Feng, H. Du, *Synlett* **2017**, *28*, 2421–2424.
- [243] X. Zhu, H. Du, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3106–3109.
- [244] Z. Zhang, H. Du, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2816–2819.
- [245] Z. Zhang, H. Du, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6266–6269.
- [246] Z. Zhang, H. Du, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 623–626.
- [247] Y. Pan, C. Chen, X. Xu, H. Zhao, J. Han, H. Li, L. Xu, Q. Fan, J. Xiao, *Green Chem.* **2018**, *20*, 403–411.
- [248] W. Wang, X. Feng, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6683–6686.
- [249] S. Wei, X. Feng, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8026–8029.
- [250] Q. Wang, J. Chen, X. Feng, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1448–1451.
- [251] X. Zhu, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1013–1016.
- [252] X. Liu, Q. Wang, C. Han, X. Feng, H. Du, *Chin. J. Chem.* **2019**, *37*, 663–666.
- [253] W. Qiaotian, H. Caifang, F. Xiangqing, D. Haifeng, *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2257–2263.
- [254] X. Liu, T. Liu, W. Meng, H. Du, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 8686–8689.

- [255] X.-S. Tu, N.-N. Zeng, R.-Y. Li, Y.-Q. Zhao, D.-Z. Xie, Q. Peng, X.-C. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15096–15100.
- [256] X. Li, J.-J. Tian, N. Liu, X.-S. Tu, N.-N. Zeng, X.-C. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4664–4668.
- [257] J.-J. Tian, Z.-Y. Yang, X.-S. Liang, N. Liu, C.-Y. Hu, X.-S. Tu, X. Li, X.-C. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 18452–18456.
- [258] M. Mewald, R. Fröhlich, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9406–9414.
- [259] L. Süsse, J. Hermeke, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6940–6943.
- [260] M. Mewald, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14079–14084.
- [261] J. Hermeke, M. Mewald, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17537–17546.
- [262] L. Greb, J. Paradies, in *Top Curr Chem*, **2013**, pp. 81–100.
- [263] J. Chen, R. A. Lalancette, F. Jäkle, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4893–4895.
- [264] J. Lam, B. A. R. Günther, J. M. Farrell, P. Eisenberger, B. P. Bestvater, P. D. Newman, R. L. Melen, C. M. Crudden, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15303–15316.
- [265] D. M. Mercea, M. G. Howlett, A. D. Piascik, D. J. Scott, A. Steven, A. E. Ashley, M. J. Fuchter, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7077–7080.
- [266] C. Aupic, A. A. Mohamed, C. Figliola, P. Nava, B. Tuccio, G. Chouraqui, J.-L. Parrain, O. Chuzel, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6524–6530.
- [267] D. W. Stephan, S. Greenberg, T. W. Graham, P. Chase, J. J. Hastie, S. J. Geier, J. M. Farrell, C. C. Brown, Z. M. Heiden, G. C. Welch, M. Ullrich, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 12338–12348.
- [268] M. Shang, X. Wang, S. M. Koo, J. Youn, J. Z. Chan, W. Yao, B. T. Hastings, M. Wasa, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 95–98.
- [269] Q. Zhang, Y. Li, L. Zhang, S. Luo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 10971–10976.
- [270] M. J. Fer, J. Cinquandre, J. Bortoluzzi, M. Chessé, F. R. Leroux, A. Panossian, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4545–4553.
- [271] N. A. Sitte, L. Köring, P. W. Roesky, J. Paradies, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7321–7325.
- [272] B. Gao, X. Feng, W. Meng, H. Du, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 4498–4504.
- [273] Y. Dai, W. Meng, X. Feng, H. Du, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 1558–1560.
- [274] G. Ghattas, D. Chen, F. Pan, J. Klankermayer, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9026–9028.
- [275] X. Wang, G. Kehr, C. G. Daniliuc, G. Erker, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3293–3303.
- [276] K. Y. Ye, X. W. Wang, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, 368–371.
- [277] V. Sumerin, K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, B. Rieger, T. Repo, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2093–2110.
- [278] M. Lindqvist, K. Borre, K. Axenov, B. Kótai, M. Nieger, M. Leskelä, I. Pápai, T. Repo, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4038–4041.
- [279] S. Li, G. Li, W. Meng, H. Du, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12956–12962.
- [280] S. Li, W. Meng, H. Du, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2604–2606.
- [281] W. Zhao, X. Feng, J. Yang, H. Du, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1193–1196.
- [282] W. Zhao, Z. Zhang, X. Feng, J. Yang, H. Du, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5850–5854.
- [283] A. Bader, in *Culture of Chemistry* (Eds.: B. Hargittai, I. Hargittai), Springer US, Boston, MA, **2015**, pp. 99–100.
- [284] W. J. Wiswesser, *Aldrichimica Acta* **1989**, *22*.
- [285] A. Freund, *J. Prakt. Chem.* **1882**, *26*, 367–377.
- [286] R. Willstätter, J. Bruce, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 3979–3999.
- [287] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helvetica Chimica Acta* **1924**, *7*, 177–201.
- [288] C. Ebner, E. M. Carreira, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11651–11679.
- [289] Y. V. Tomilov, L. G. Menchikov, R. A. Novikov, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 201–250.
- [290] J. D. O. Anderson, in *The Chemistry of Alkanes and Cycloalkanes*, Wiley, New York, **1992**.
- [291] M. Ohkita, S. Nishida, T. Tsuji, in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, John Wiley & Sons, Ltd, **1995**, pp. 261–318.
- [292] S. Poplata, A. Tröster, Y.-Q. Zou, T. Bach, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748–9815.
- [293] Y. Xu, M. L. Conner, M. K. Brown, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11918–11928.

- [294] B. Alcaide, C. Aragoncillo, P. Almendros, *Comprehensive Organic Synthesis: Second Edition* **2014**, 5, 66–84.
- [295] A. Wilson, D. Goldhamer, *J. Chem. Educ.* **1963**, 40, 504–511.
- [296] R. J. Ouellette, J. D. Rawn, in *Organic Chemistry*, Elsevier, **2018**, pp. 87–133.
- [297] F. H. Seubold, *J. Chem. Phys.* **1954**, 22, 945–946.
- [298] A. D. Walsh, *Nature* **1947**, 159, 165–165.
- [299] A. D. Walsh, *Trans. Faraday Soc.* **1949**, 45, 179–190.
- [300] C. A. Coulson, W. E. Moffitt, *Lond. Edinb. Dubl. Phil. Mag.* **1949**, 40, 1–35.
- [301] A. Greenberg, T. A. Stevenson, in *Molecular Structure and Energetics* (Eds.: J.F. Liebman, A. Greenberg), VCH Publishers, Deerfield Beach, Fla., **1986**, pp. 193–266.
- [302] A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, 18, 809–826.
- [303] M. Battiste, J. Coxon, in *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, **2005**, pp. 255–305.
- [304] W. A. Bennett, *J. Chem. Educ.* **1967**, 44, 17–24.
- [305] R. M. Beesley, C. K. Ingold, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, 107, 1080–1106.
- [306] M. E. Jung, G. Piizzi, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735–1766.
- [307] W. T. G. Johnson, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 5930–5933.
- [308] R. D. Bach, O. Dmitrenko, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2588–2599.
- [309] S. M. Bachrach, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2466–2468.
- [310] B. L. Pagenkopf, N. Vemula, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2561–2567.
- [311] E. Wenkert, *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 27–31.
- [312] H.-U. Reißig, in *Small Ring Compounds in Organic Synthesis III*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1988**, pp. 73–135.
- [313] S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* **1979**, 12, 66–72.
- [314] K. L. Ivanov, E. V. Villemson, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, M. Ya. Melnikov, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 4975–4987.
- [315] R. A. Marcus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 1111–1121.
- [316] M. Hoshi, O. Kaneko, M. Nakajima, S. Arai, A. Nishida, *Org. Lett.* **2014**, 16, 768–771.
- [317] J. Salaün, in *Small Ring Compounds in Organic Synthesis VI* (Ed.: A. de Meijere), Springer, Berlin, Heidelberg, **2000**, pp. 1–67.
- [318] A. Sergeiko, V. V. Poroikov, L. O. Hanuš, V. M. Dembitsky, *Open Med. Chem. J.* **2008**, 2, 26–37.
- [319] S. D. R. Christie, H. T. A. Watson, in *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses* (Ed.: N. Nishiwaki), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2014**, pp. 241–262.
- [320] D. J. Mack, J. T. Njardarson, *ACS Catal.* **2013**, 3, 272–286.
- [321] T. Seiser, T. Saget, D. N. Tran, N. Cramer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7740–7752.
- [322] H. N. C. Wong, K.-L. Lau, K.-F. Tam, in *Small Ring Compounds in Organic Synthesis*, Springer Berlin Heidelberg, **2005**, pp. 83–157.
- [323] J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1485–1538.
- [324] R. J. Ouellette, D. L. Shaw, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1651–1652.
- [325] R. J. Ouellette, D. L. Shaw, A. South, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 2744–2745.
- [326] I. M. Taily, D. Saha, P. Banerjee, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 8627–8645.
- [327] J. G. M. Morton, M. A. Dureen, D. W. Stephan, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 8947–8949.
- [328] Z.-Y. Zhang, Z.-Y. Liu, R.-T. Guo, Y.-Q. Zhao, X. Li, X.-C. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 4028–4032.
- [329] D. Wang, X.-S. Xue, K. N. Houk, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 16861–16865.
- [330] Y. Kuboki, M. Arisawa, K. Murai, *RSC Adv.* **2020**, 10, 37797–37799.
- [331] M. H. Gieuw, S. Chen, Z. Ke, K. N. Houk, Y.-Y. Yeung, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 9426–9433.
- [332] E. Richmond, J. Yi, V. D. Vuković, F. Sajadi, C. N. Rowley, J. Moran, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 6411–6416.
- [333] A. Roy, V. Bonetti, G. Wang, Q. Wu, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1213–1216.
- [334] A. Di Saverio, F. Focante, I. Camurati, L. Resconi, T. Beringhelli, G. D’Alfonso, D. Donghi, D. Maggioni, P. Mercandelli, A. Sironi, *Inorg. Chem.* **2005**, 44, 5030–5041.
- [335] G. S. Hill, L. Manojlovic-Muir, K. W. Muir, R. J. Puddephatt, *Organometallics* **1997**, 16, 525–530.

- [336] A. J. V. Marwitz, J. L. Dutton, L. G. Mercier, W. E. Piers, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10026–10029.
- [337] A. I. Briceno-Strocchia, T. C. Johnstone, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2020**, *49*, 1319–1324.
- [338] T. C. Johnstone, G. N. J. H. Wee, D. W. Stephan, *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 5983–5986.
- [339] T. C. Johnstone, A. I. Briceno-Strocchia, D. W. Stephan, *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 15299–15304.
- [340] S. J. Geier, A. L. Gille, T. M. Gilbert, D. W. Stephan, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10466–10474.
- [341] S. J. Geier, D. W. Stephan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3476–3477.
- [342] J. Zheng, X. Fan, B. Zhou, Z. H. Li, H. Wang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4655–4658.
- [343] S. D. Tran, T. A. Tronic, W. Kaminsky, D. Michael Heinekey, J. M. Mayer, *Inorganica Chimica Acta* **2011**, *369*, 126–132.
- [344] T. Mahdi, J. N. del Castillo, D. W. Stephan, *Organometallics* **2013**, *32*, 1971–1978.
- [345] C. Jiang, O. Blacque, H. Berke, *Organometallics* **2010**, *29*, 125–133.
- [346] C. Kreitner, S. J. Geier, L. J. E. Stanlake, C. B. Caputo, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6771–6777.
- [347] B. Birkmann, T. Voss, S. J. Geier, M. Ullrich, G. Kehr, G. Erker, D. W. Stephan, *Organometallics* **2010**, *29*, 5310–5319.
- [348] H. Zhang, X.-Y. Zhan, Y. Dong, J. Yang, S. He, Z.-C. Shi, X.-M. Zhang, J.-Y. Wang, *RSC Advances* **2020**, *10*, 16942–16948.
- [349] P. A. Chase, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7433–7437.
- [350] P. A. Chase, A. L. Gille, T. M. Gilbert, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2009**, 7179–7188.
- [351] D. Holschumacher, T. Bannenberg, C. G. Hrib, P. G. Jones, M. Tamm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7428–7432.
- [352] D. Holschumacher, T. Bannenberg, K. Ibrom, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10590–10592.
- [353] D. Holschumacher, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Z. Naturforsch. B* **2011**, *66*, 371–377.
- [354] S. Kronig, E. Theuergarten, D. Holschumacher, T. Bannenberg, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 7344–7359.
- [355] S. A. Föhrenbacher, V. Zeh, M. J. Krahfuss, N. V. Ignat'ev, M. Finze, U. Radius, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2021**, 1941–1960.
- [356] I. Khan, M. Manzotti, G. J. Tizzard, S. J. Coles, R. L. Melen, L. C. Morrill, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7748–7752.
- [357] A. Willms, H. Schumacher, T. Tabassum, L. Qi, S. L. Scott, P. J. C. Hausoul, M. Rose, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1835–1843.
- [358] B. Inés, D. Palomas, S. Holle, S. Steinberg, J. A. Nicasio, M. Alcarazo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12367–12369.
- [359] S. C. Binding, H. Zaher, F. M. Chadwick, D. O'Hare, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9061–9066.
- [360] Z. Niu, W. D. C. Bhagya Gunatilleke, Q. Sun, P. C. Lan, J. Perman, J.-G. Ma, Y. Cheng, B. Aguila, S. Ma, *Chem* **2018**, *4*, 2587–2599.
- [361] H. Jacobsen, H. Berke, S. Döring, G. Kehr, G. Erker, R. Fröhlich, O. Meyer, *Organometallics* **1999**, *18*, 1724–1735.
- [362] O. S. Trofymchuk, D. V. Gutsulyak, C. Quintero, M. Parvez, C. G. Daniliuc, W. E. Piers, R. S. Rojas, *Organometallics* **2013**, *32*, 7323–7333.
- [363] B. M. Boardman, J. M. Valderrama, F. Muñoz, G. Wu, G. C. Bazan, R. Rojas, *Organometallics* **2008**, *27*, 1671–1674.
- [364] D. J. Scott, M. J. Fuchter, A. E. Ashley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10218–10222.
- [365] Z.-H. Zhang, X. Wang, X.-J. Wang, Y. Li, M. Hong, *Macromolecules* **2021**, *54*, 8495–8502.
- [366] S. S. Sohn, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6021–6024.
- [367] M. He, G. J. Uc, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15088–15089.
- [368] J. Lv, J. Xu, X. Pan, Z. Jin, Y. R. Chi, *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 985–990.
- [369] L. Prieto, E. Sánchez-Díez, U. Uribe, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1678–1683.
- [370] H. Lv, J. Mo, X. Fang, Y. R. Chi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5366–5369.
- [371] L. Li, D. Du, J. Ren, Z. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 614–618.

- [372] G.-Q. Li, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1623–1625.
- [373] D. Du, Z. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4949–4954.
- [374] D. Du, L. Li, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4379–4382.
- [375] F. DeSimone, J. Waser, *Synthesis* **2009**, *2009*, 3353–3374.
- [376] L. Wang, K. Thai, M. Gravel, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 891–893.
- [377] S. Peraka, A. Hussain, D. B. Ramachary, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9795–9817.
- [378] H. Jinnouchi, H. Nambu, T. Fujiwara, T. Yakura, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 1059–1070.
- [379] D. Hager, C. Paulitz, J. Tiebes, P. Mayer, D. Trauner, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10784–10801.
- [380] S. Raghavendra, K. Tadiparthi, J. S. Yadav, *Carbohydr. Res.* **2017**, *442*, 17–19.
- [381] D. C. Harrowven, J. C. Hannam, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9333–9340.
- [382] S. H. Thang, D. J. Rigg, *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2355–2361.
- [383] J. A. Robl, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3421–3424.
- [384] A. K. Mandal, D. G. Jawalkar, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 99–100.
- [385] F.-Y. Zhang, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1097–1100.
- [386] A. K. Mandal, D. G. Jawalkar, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2364–2369.
- [387] T. Kume, H. Iwasaki, Y. Yamamoto, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3825–3828.
- [388] D. Rosenthal, P. Grabowich, E. F. Sabo, J. Fried, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3971–3979.
- [389] G.-Q. Li, Y. Li, L.-X. Dai, S.-L. You, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3519–3521.
- [390] Z. Li, P. Ji, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2974–2985.
- [391] A. Levens, F. An, M. Breugst, H. Mayr, D. W. Lupton, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3566–3569.
- [392] B. Maji, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6915–6919.
- [393] T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6940–6952.
- [394] S. S. Sohn, J. W. Bode, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6021–6024.
- [395] R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240–3241.
- [396] V. K. Aggarwal, E. Alonso, G. Fang, M. Ferrara, G. Hynd, M. Porcelloni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433–1436.
- [397] C. D. Papageorgiou, M. A. Cubillo de Dios, S. V. Ley, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641–4644.
- [398] M. F. Oswald, S. A. Raw, R. J. K. Taylor, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3997–4000.
- [399] B. Maji, X.-H. Duan, P. M. Jüstel, P. A. Byrne, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11367–11376.
- [400] W. Li, X. Li, T. Ye, W. Wu, X. Liang, J. Ye, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2715–2718.
- [401] J. Kaeobamrung, J. Mahatthananchai, P. Zheng, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810–8812.
- [402] X. Bugaut, F. Liu, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8130–8133.
- [403] K. Aikawa, Y. Hioki, N. Shimizu, K. Mikami, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20092–20095.
- [404] K. Aikawa, S. Yoshida, D. Kondo, Y. Asai, K. Mikami, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5108–5111.
- [405] K. Mikami, K. Aikawa, Y. Hioki, *Method for Producing Optically Active Fluorine-Containing Oxeten*, **2014**, US8859789B2.
- [406] R. M. Palmer, P. C. Green, *Energy Absorbing Material*, **2008**, US7381460B2.
- [407] J. A. Bull, R. A. Croft, O. A. Davis, R. Doran, K. F. Morgan, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12150–12233.
- [408] N. Blanchard, V. Bizet, N. Brach, L. Rummeler, K. P. Kaliappan, in *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*, Elsevier, **2021**.
- [409] A. G. Kutateladze, T. Holt, D. S. Reddy, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7575–7586.
- [410] L. E. Friedrich, J. David. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6869–6870.
- [411] L. E. Friedrich, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7204–7205.
- [412] L. E. Friedrich, G. B. Schuster, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4602–4604.
- [413] Y. Kobayashi, Y. Hanzawa, W. Miyashita, T. Kashiwagi, T. Nakano, I. Kumadaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6445–6446.
- [414] P. C. Martino, P. B. Shevlin, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5429–5430.
- [415] D. C. England, C. G. Krespan, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3312–3322.
- [416] L. E. Friedrich, P. Y.-S. Lam, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 306–311.
- [417] W. J. Middleton, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1307–1307.

- [418] M. R. Becker, R. B. Watson, C. S. Schindler, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7867–7881.
- [419] A. Saito, K. Tateishi, *Heterocycles* **2016**, *92*, 607.
- [420] T. Jin, Y. Yamamoto, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5259–5262.
- [421] L. Escalante, C. González-Rodríguez, J. A. Varela, C. Saá, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12482–12486.
- [422] Y. Li, X. Tongyu, Q. Yang, D. Li, J. Dong, Z. Yu, *Chem. Eur. J.* **10AD**, *16*, 9264–9272.
- [423] H. Fan, X. Wang, J. Zhao, X. Li, J. Gao, S. Zhu, *J. Fluor. Chem.* **2013**, *146*, 1–5.
- [424] S. Asghari, A. K. Habibi, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 2451–2456.
- [425] M. Longchar, U. Bora, R. C. Boruah, J. S. Sandhu, *Synth. Comm.* **2002**, *32*, 3611–3616.
- [426] R. P. Hsung, C. A. Zifcsak, L.-L. Wei, C. J. Douglas, H. Xiong, J. A. Mulder, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1237–1240.
- [427] B. Liu, Y. Wang, Y. Chen, Q. Wu, J. Zhao, J. Sun, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3465–3468.
- [428] A. S. Golubev, N. N. Sergeeva, L. Hennig, A. F. Kolomiets, K. Burger, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1389–1394.
- [429] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.
- [430] Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154.
- [431] S. J. Mansfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316–3319.
- [432] R. Fuks, R. Buijle, H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 585–585.
- [433] S. S. Giri, R.-S. Liu, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2991–2995.
- [434] B. Stefane, A. Perdih, A. Pevec, T. Solmajer, M. Kocevar, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5870–5883.
- [435] B. Niu, R. Liu, Y. Wei, M. Shi, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1466–1470.
- [436] T. Ishihara, T. Mantani, T. Konno, H. Yamanaka, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3783–3793.
- [437] K. Iwamoto, S. Suzuki, E. Oishi, K. Tanji, A. Miyashita, T. Higashino, *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, *43*, 679–682.
- [438] T. Mantani, K. Shiomi, T. Konno, T. Ishihara, H. Yamanaka, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3442–3448.
- [439] K. Burger, A. Meffert, A. Gieren, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1978**, *1978*, 1037–1051.
- [440] M. Turek, D. Szczesna, M. Koprowski, P. Bałczewski, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 451–494.
- [441] A. Morrell, M. Placzek, S. Parmley, B. Grella, S. Antony, Y. Pommier, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4388–4404.
- [442] M. A. Ernst-Russell, C. L. L. Chai, J. H. Wardlaw, J. A. Elix, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 129–131.
- [443] T. Kumon, M. Shimada, J. Wu, S. Yamada, T. Konno, *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16*, 2193–2200.
- [444] C. Zhang, X. Lu, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906–2908.
- [445] Y. Xia, Y. Liang, Y. Chen, M. Wang, L. Jiao, F. Huang, S. Liu, Y. Li, Z.-X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470–3471.
- [446] Y. Liang, S. Liu, Y. Xia, Y. Li, Z.-X. Yu, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4361–4373.
- [447] H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049–10293.
- [448] H. Ni, W.-L. Chan, Y. Lu, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344–9411.
- [449] Z. Wang, X. Xu, O. Kwon, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 2927–2940.
- [450] Y. Wei, M. Shi, **2020**, pp. 348–403.
- [451] C. Xie, A. J. Smaligo, X.-R. Song, O. Kwon, *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 536–558.
- [452] J. E. Hanson, A. P. Kaplan, P. A. Bartlett, *Biochemistry* **1989**, *28*, 6294–6305.
- [453] L. Han, J. Hiratake, A. Kamiyama, K. Sakata, *Biochemistry* **2007**, *46*, 1432–1447.
- [454] A. Panossian, N. Fleury-Brégeot, A. Marinetti, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3826–3833.
- [455] M. M. Rauhut, C. Helen, *Preparation of Dialkyl 2-Methyleneglutarates*, **1963**, US3074999A.
- [456] A. Panossian, Organocatalyse Énantiosélective à l'aide de Phosphines Chirales. Études Méthodologiques et Synthèse de Catalyseurs à Structure Ferrocénique, PhD thesis, Paris-Sud 11, **2008**.
- [457] R. S. Drago, *Organometallics* **1995**, *14*, 3408–3417.
- [458] M. Rubina, M. Conley, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5818–5827.
- [459] T. Imagawa, K. Uemura, Z. Nagai, M. Kawanisi, *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 1267–1273.
- [460] V. Mark, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 281–285.
- [461] H.-J. Altenbach, R. Korff, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5175–5178.
- [462] B. Iorga, F. Eymery, D. Carmichael, P. Savignac, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3103–3115.

- [463] M. Hellal, F. C. Falk, E. Wolf, M. Dryzhakov, J. Moran, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5990–5994.
- [464] G.-M. Zhang, H. Zhang, B. Wang, J.-Y. Wang, *RSC Adv.* **2021**, *11*, 17025–17031.
- [465] T. F. Corbin, R. C. Hahn, H. Shechter, *Organic Syntheses* **1973**, *5*, 328.
- [466] D. Petzold, P. Singh, F. Almqvist, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8577–8580.
- [467] H. Qin, Y. Jia, N. Wang, Z.-X. Jiang, Z. Yang, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8265–8268.
- [468] G. D. McAllister, M. F. Oswald, R. J. Paxton, S. A. Raw, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6681–6694.
- [469] X. Bantreil, S. P. Nolan, *Nat. Protoc.* **2011**, *6*, 69–77.
- [470] J.-H. Kim, K.-A. Jo, Y.-H. Son, S.-R. Park, K.-H. Ahn, E.-J. Kang, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2464–2466.
- [471] Q. Liu, M. Xie, X. Chang, S. Cao, C. Zou, W.-F. Fu, C.-M. Che, Y. Chen, W. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6279–6283.
- [472] K. Jouvin, J. Heimbürger, G. Evano, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756–760.
- [473] S. S. Gholap, M. Takimoto, Z. Hou, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8547–8552.
- [474] M. L. N. Rao, D. N. Jadhav, P. Dasgupta, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2048–2051.
- [475] C. Feng, T.-P. Loh, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4779–4781.
- [476] C.-H. Lin, Y.-J. Wang, C.-F. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4368–4371.
- [477] S. Fan, C. Zheng, K. Zheng, J. Li, Y. Liu, F. Yan, H. Xiao, Y.-S. Feng, Y.-Y. Zhu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3190–3194.
- [478] J. A. Cadge, H. A. Sparkes, J. F. Bower, C. A. Russell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6617–6621.
- [479] L. Marzo, I. Pérez, F. Yuste, J. Alemán, J. L. García Ruano, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 346–349.
- [480] A. Minato, K. Tamao, T. Hayashi, K. Suzuki, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5319–5322.
- [481] V. Mark, *Tetrahedron Lett.* **1962**, *3*, 281–285.
- [482] S. Ma, H. Guo, F. Yu, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6634–6636.
- [483] W. H. Midura, J. A. Krysiak, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 12217–12229.
- [484] W. E. Piers, in *Advances in Organometallic Chemistry*, **2005**, pp. 1–76.
- [485] J. R. Lawson, R. L. Melen, *Inorg. Chem.* **2017**, *56*, 8627–8643.
- [486] I. B. Sivaev, V. I. Bregadze, *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *270–271*, 75–88.
- [487] M. Oestreich, J. Hermeke, J. Mohr, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2202–20.
- [488] D. S. Lancaster, *ChemSpider SyntheticPages* **2003**, 215.
- [489] A. Schnurr, K. Samigullin, J. M. Breunig, M. Bolte, H.-W. Lerner, M. Wagner, *Organometallics* **2011**, *30*, 2838–2843.
- [490] D. J. Parks, R. E. von H. Spence, W. E. Piers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 809–811.
- [491] R. D. Chambers, T. Chivers, *J. Chem. Soc.* **1965**, 3933–3939.
- [492] W. E. Piers, R. E. von H. Spence, L. R. MacGillivray, M. J. Zaworotko, *Acta Crystallogr C* **1995**, *51*, 1688–1689.
- [493] A.-M. Fuller, D. L. Hughes, S. J. Lancaster, C. M. White, *Organometallics* **2010**, *29*, 2194–2197.
- [494] V. Fasano, M. J. Ingleson, *Synthesis* **2018**, *50*, 1783–1795.
- [495] L. Greb, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17881–17896.
- [496] A. Balueva, G. Nikonov, S. Vul'fson, N. Sarvarova, B. Arbutov, *Russ. Chem. Bull.* **1991**, *40*, 413–417.
- [497] M. W. P. Bebbington, S. Bontemps, G. Bouhadir, D. Bourissou, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 3397–3400.
- [498] D. Gelman, L. Jiang, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2315–2318.
- [499] T. W. Hudnall, Y. M. Kim, M. W. Bebbington, D. Bourissou, F. P. Gabbaï, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10890–1.
- [500] T. Ito, N. Iwasawa, J. Takaya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11913–11917.
- [501] S. Harder, L. Brandsma, J. A. Kanters, A. Duisenberg, J. H. van Lenthe, *J. Organomet. Chem.* **1991**, *420*, 143–154.
- [502] R. Declercq, G. Bouhadir, D. Bourissou, M.-A. Légaré, M.-A. Courtemanche, K. S. Nahi, N. Bouchard, F.-G. Fontaine, L. Maron, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2513–2520.
- [503] J. Wen, D. Wang, J. Qian, D. Wang, C. Zhu, Y. Zhao, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2078–2082.

- [504] K. Chernichenko, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 9029–9032.
- [505] K. Chernichenko, Á. Madarász, I. Pápai, M. Nieger, M. Leskelä, T. Repo, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 718–723.
- [506] M.-A. Courtemanche, A. P. Pulis, É. Rochette, M.-A. Légaré, D. W. Stephan, F.-G. Fontaine, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9797–9800.
- [507] M.-A. Courtemanche, É. Rochette, M.-A. Légaré, W. Bi, F.-G. Fontaine, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 6129–6135.
- [508] R. Roesler, W. E. Piers, M. Parvez, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *680*, 218–222.
- [509] S. Tripathy, R. LeBlanc, T. Durst, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1973–1975.
- [510] L. A. Körte, R. Warner, Y. V. Vishnevskiy, B. Neumann, H.-G. Stammler, N. W. Mitzel, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 9992–10002.
- [511] B. Singh, G. Y. Leshner, P. O. Pennock, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 1841–1842.
- [512] J. Li, C. Mück-Lichtenfeld, C. G. Daniliuc, G. Kehr, G. Erker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12477–12483.
- [513] É. Dorkó, E. Varga, T. Gáti, T. Holczbauer, I. Pápai, H. Mehdi, T. Soós, *Synlett* **2014**, *25*, 1525–1528.
- [514] T. A. Kinder, S. Blomeyer, M. Franke, F. Depenbrock, B. Neumann, H.-G. Stammler, N. W. Mitzel, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2019**, 3933–3939.
- [515] D. H. A. Boom, A. R. Jupp, M. Nieger, A. W. Ehlers, J. C. Slootweg, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 13299–13308.
- [516] J. J. Cabrera-Trujillo, I. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17823–17831.
- [517] D. Yepes, P. Jaque, I. Fernández, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8833–8840.
- [518] A. Stute, G. Kehr, R. Fröhlich, G. Erker, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4288–4290.
- [519] Z. Jian, G. Kehr, C. G. Daniliuc, B. Wibbeling, G. Erker, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 11715–11721.
- [520] K. Samigullin, I. Georg, M. Bolte, H.-W. Lerner, M. Wagner, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3478–3484.
- [521] E. Theuergarten, D. Schlüns, J. Grunenberg, C. G. Daniliuc, P. G. Jones, M. Tamm, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8561–8563.
- [522] F. Lavigne, E. Maerten, G. Alcaraz, N. Saffon-Merceron, A. Baceiredo, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 297–303.
- [523] H. Braunschweig, R. D. Dewhurst, W. C. Ewing, M. W. Kuntze-Fechner, M. Schäfer, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5953–5956.
- [524] E. S. Priestley, C. P. Decicco, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3095–3097.
- [525] Z. Sun, E. Fan, *Diverse Chiral Amino Boric Acid, Preparation Method and Application Thereof*, **2014**, CN103483363A.
- [526] D. S. Matteson, P. K. Jesthi, K. M. Sadhu, *Organometallics* **1984**, *3*, 1284–1288.
- [527] D. S. Matteson, K. M. Sadhu, *Organometallics* **1984**, *3*, 614–618.
- [528] Q. Xie, G. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14422–14427.
- [529] Y.-J. Sun, L. Liu, L. Cheng, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 6484–6487.
- [530] A. R. Katritzky, M. Qi, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2647–2668.
- [531] U. Schöllkopf, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339–348.
- [532] D. Hoppe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789–804.
- [533] J. P. G. Versleijen, P. M. Faber, H. H. Bodewes, A. H. Braker, D. van Leusen, A. M. van Leusen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2109–2112.
- [534] Y. Lou, T. D. Owens, K. Brameld, D. Goldstein, *Immunoproteasome Inhibitors*, **2018**, WO2018/136401A1.
- [535] U. Schöllkopf, F. Gerhart, I. Hoppe, R. Harms, K. Hantke, K.-H. Scheunemann, E. Eilers, E. Blume, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, *1976*, 183–202.
- [536] W. Hertler, E. Corey, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 1221–1222.
- [537] Y.-X. Si, P.-F. Zhu, S.-L. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9086–9090.
- [538] J. Wade, *J. Chem. Soc., Trans.* **1902**, *81*, 1596–1617.
- [539] A. Gautier, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1868**, *146*, 119–124.
- [540] A. W. Hofmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, *144*, 114–120.
- [541] I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer, K. Offermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1965**, *4*, 472–484.

- [542] A. Koch, Q. Dufrois, M. Wirgenings, H. Görls, S. Kriek, M. Etienne, G. Pohnert, M. Westerhausen, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16840–16850.
- [543] T. Tsuritani, N. A. Strotman, Y. Yamamoto, M. Kawasaki, N. Yasuda, T. Mase, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1653–1655.
- [544] A. K. Bose, S. N. Ganguly, M. S. Manhas, A. Guha, E. Pombo-Villars, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4605–4607.
- [545] V. Chaplinski, A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 413–414.
- [546] T. Kitawaki, Y. Hayashi, A. Ueno, N. Chida, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6792–6801.
- [547] H. Ahlbrecht, H. Dollinger, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1353–1356.
- [548] R. D. Chambers, T. Chivers, *J. Chem. Soc.* **1964**, 4782–4790.
- [549] J. Zhang, S. Park, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13757–13761.
- [550] Z. Li, Z.-Q. Lin, C.-G. Yan, W.-L. Duan, *Organometallics* **2019**, *38*, 3916–3920.
- [551] J. Bayardon, H. Laureano, V. Diemer, M. Dutartre, U. Das, Y. Rousselin, J.-C. Henry, F. Colobert, F. R. Leroux, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5759–5769.
- [552] K. Albrecht, V. Kaiser, R. Boese, J. Adams, D. E. Kaufmann, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 2153–2157.
- [553] V. Boekelheide, W. J. Linn, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1286–1291.
- [554] A. Palav, B. Misal, A. Ernolla, V. Parab, P. Waske, D. Khandekar, V. Chaudhary, G. Chaturbhu, *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 244–251.
- [555] E. N. Gate, M. D. Threadgill, M. F. G. Stevens, D. Chubb, L. M. Vickers, S. P. Langdon, J. A. Hickman, A. Gescher, *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1046–1052.
- [556] R. E. Schuster, J. E. Scott, J. Casanova, Jr., *Org. Synth.* **1966**, *46*, 75.
- [557] B. Wahab, G. Ellames, S. Passey, P. Watts, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3861–3865.
- [558] S. Bénard, L. Neuville, J. Zhu, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6441–6444.
- [559] J. M. Bayne, M. H. Holthausen, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 5949–57.
- [560] T. A. Engesser, M. R. Lichtenthaler, M. Schleep, I. Krossing, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 789–899.
- [561] I. M. Riddlestone, A. Kraft, J. Schaefer, I. Krossing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13982–14024.
- [562] M. R. Rosenthal, *J. Chem. Educ.* **1973**, *50*, 331.
- [563] S. H. Strauss, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 927–942.
- [564] K. M. Szkop, D. W. Stephan, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 3921–3928.
- [565] D. E. Herbert, A. D. Miller, O. V. Ozerov, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7696–7704.
- [566] P. B. Glaser, P. W. Wanandi, T. D. Tilley, *Organometallics* **2004**, *23*, 693–704.
- [567] C.-X. Guo, S. Yogendra, R. M. Gomila, A. Frontera, F. Hennesdorf, J. Steup, K. Schwedtmann, J. Weigand, *Inorg. Chem. Front.* **2021**, *8*, 2854–2864.
- [568] C.-X. Guo, K. Schwedtmann, J. Fidelius, F. Hennesdorf, A. Dickschat, A. Bauzá, A. Frontera, J. J. Weigand, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 13709–13714.
- [569] C. Kreitner, A. K. C. Mengel, T. K. Lee, W. Cho, K. Char, Y. S. Kang, K. Heinze, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8915–8928.
- [570] M. R. Cerón, F.-F. Li, L. Echegoyen, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7410–7415.
- [571] K. Lam, W. E. Geiger, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8020–8027.
- [572] A. D. Russell, J. B. Gilroy, K. Lam, M. F. Haddow, J. N. Harvey, W. E. Geiger, I. Manners, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8000–8003.
- [573] C. S. Smith, C. W. Branham, B. J. Marquardt, K. R. Mann, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14079–14085.
- [574] A. T. Normand, C. G. Daniliuc, G. Kehr, P. Le, G. Erker, *Dalton Trans.* **2019**, *45*, 3711–3714.
- [575] M. S. Ziegler, D. S. Levine, K. V. Lakshmi, T. D. Tilley, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6484–6491.
- [576] J. A. Ellman, J. Hummel, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 490–498.
- [577] C. S. Letko, T. B. Rauchfuss, X. Zhou, D. L. Gray, *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 4511–4520.
- [578] G. Y. Park, S. Deepalatha, S. C. Puiu, D.-H. Lee, B. Mondal, A. A. Narducci Sarjeant, D. del Rio, M. Y. M. Pau, E. I. Solomon, K. D. Karlin, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2009**, *14*, 1301–1311.
- [579] D. Maiti, D.-H. Lee, A. A. Narducci Sarjeant, M. Y. M. Pau, E. I. Solomon, K. Gaoutchenova, J. Sundermeyer, K. D. Karlin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6700–6701.
- [580] A. T. Parsons, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14202–14203.

- [581] M. M. A. R. Moustafa, A. C. Stevens, B. P. Machin, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4736–4738.
- [582] M. M. A. R. Moustafa, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4732–4735.
- [583] A. C. Stevens, C. Palmer, B. L. Pagenkopf, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1528–1531.
- [584] R. Okado, A. Nowaki, J. Matsuo, H. Ishibashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 21–22.
- [585] R. Jacques, R. Pal, N. A. Parker, C. E. Sear, P. W. Smith, A. Ribaucourt, D. M. Hodgson, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5875–5893.
- [586] Z. Su, Z. Xie, S. Wang, N. Luo, C. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7342–7351.
- [587] F. Brucoli, A. Natoli, P. Marimuthu, M. T. Borrello, P. Stapleton, S. Gibbons, A. Schätzlein, *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2019–2024.
- [588] Y.-L. Lin, Y.-L. Tsai, Y.-H. Kuo, Y.-H. Liu, M.-S. Shiao, *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1500–1503.
- [589] P. A. Clarke, S. Santos, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2045–2053.
- [590] J. D. Rainier, in *Synthesis of Saturated Oxygenated Heterocycles I* (Ed.: J. Cossy), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2014**, pp. 1–41.
- [591] A. O. Chagarovskiy, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2010**, *46*, 120–122.
- [592] A. O. Chagarovskiy, K. L. Ivanov, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2012**, *48*, 825–827.
- [593] B. Cui, J. Ren, Z. Wang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 790–796.
- [594] A. O. Chagarovskiy, O. A. Ivanova, E. R. Rakhmankulov, E. M. Budynina, I. V. Trushkov, M. Y. Melnikov, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3179–3184.
- [595] R. Novikov, A. Tarasova, Y. Tomilov, *Synlett* **2016**, *27*, 1367–1370.
- [596] M. A. Belaya, D. A. Knyazev, R. A. Novikov, Y. V. Tomilov, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151990.
- [597] M. Dousset, J.-L. Parrain, G. Chouraqui, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 5238–5245.
- [598] R. A. Novikov, Y. V. Tomilov, *Mendeleev Comm.* **2015**, *25*, 1–10.
- [599] M. Ya. Mel'nikov, E. M. Budynina, O. A. Ivanova, I. V. Trushkov, *Mendeleev Comm.* **2011**, *21*, 293–301.
- [600] G. Sathishkannan, K. Srinivasan, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6002–6005.
- [601] J.-W. Huang, M. Shi, *Synlett* **2004**, *2004*, 2343–2346.
- [602] P. Metzner, *Synthesis* **1992**, *1992*, 1185–1199.
- [603] P. Metzner, in *Organosulfur Chemistry I* (Ed.: P.C.B. Page), Springer, Berlin, Heidelberg, **1999**, pp. 127–181.
- [604] Y. Matsumoto, D. Nakatake, R. Yazaki, T. Ohshima, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 6062–6066.
- [605] N. L. Ahlburg, T. Freese, S. Kolb, S. Mummel, A. Schmidt, D. B. Wertz, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1603–1606.
- [606] X. Ou, A. F. Janzen, *J. Fluor. Chem.* **2000**, *101*, 279–283.
- [607] I. Šolić, H. X. Lin, R. W. Bates, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 4434–4436.
- [608] E. Richmond, V. D. Vuković, J. Moran, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 574–577.
- [609] M. A. Boichenko, I. A. Andreev, A. O. Chagarovskiy, I. I. Levina, S. S. Zhokhov, I. V. Trushkov, O. A. Ivanova, *J. Org. Chem.* **2019**, *85*, 1146–1157.
- [610] R. A. Novikov, A. V. Tarasova, V. A. Korolev, V. P. Timofeev, Y. V. Tomilov, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3187–3191.
- [611] K. Kuciński, G. Hreczycho, *Green Chem.* **2020**, *22*, 5210–5224.
- [612] T. K. Meister, K. Riener, P. Gigler, J. Stohrer, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1274–1284.
- [613] Z. Rappoport, Y. Apeloig, Eds., in *The Chemistry of Functional Groups*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **1998**, pp. i–xxiii.
- [614] M. Rubin, T. Schwiier, V. Gevorgyan, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1936–1940.
- [615] I. N. Nazarov, I. I. Zaretskaya, *IzvAkadNauk SSSR, Ser. Khim* **1941**, 211–224.
- [616] M. G. Vinogradov, O. V. Turova, S. G. Zlotin, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8245–8269.
- [617] D. R. Wenz, J. Read de Alaniz, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 23–37.
- [618] T. Vaidya, R. Eisenberg, A. J. Frontier, *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1531–1548.
- [619] W. T. Spencer III, T. Vaidya, A. J. Frontier, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3621–3633.

- [620] I. Fleming, *Pericyclic Reactions*, Oxford Science Publications, **2015**.
- [621] E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1484.
- [622] M. R. Baar, P. Ballesteros, B. W. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2083–2086.
- [623] S. Shimada, K. Saigo, H. Nakamura, M. Hasegawa, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1149–1152.
- [624] K. Takasu, M. Ueno, K. Inanaga, M. Ihara, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 517–521.
- [625] E. Canales, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12686–12687.
- [626] K. Inanaga, K. Takasu, M. Ihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3668–3669.
- [627] A. Manel, J. Berreur, F. R. Leroux, A. Panossian, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5289–5295.
- [628] P. Romanato, S. Duttwyler, A. Linden, K. K. Baldrige, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7828–7829.
- [629] M. Pieroni, G. Annunziato, E. Azzali, P. Dessanti, C. Mercurio, G. Meroni, P. Trifiró, P. Vianello, M. Villa, C. Beato, M. Varasi, G. Costantino, *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 377–386.
- [630] O. Rousseau, T. Delaunay, R. Robiette, *Synlett* **2013**, *25*, 519–522.
- [631] C. Perreault, S. R. Goudreau, L. E. Zimmer, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689–692.
- [632] P. Ramesh, B. Shalini, N. W. Fadnavis, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 7368–7373.
- [633] X. He, G. Qiu, J. Yang, Y. Xiao, Z. Wu, G. Qiu, X. Hu, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3818–3830.
- [634] J. Xu, N. B. Samsuri, H. A. Duong, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3372–3375.
- [635] P. Gopinath, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 700–703.
- [636] A. Yoshimura, T. N. Jones, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3336–3340.
- [637] M. Lasa, P. López, C. Cativiela, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 4022–4033.
- [638] M. D. Varney, W. H. Romines, T. Boritzki, S. A. Margosiak, C. Bartlett, E. J. Howland, *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, *32*, 1493–1498.
- [639] Y.-J. Chen, T.-J. Hu, C.-G. Feng, G.-Q. Lin, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8773–8776.
- [640] D. Shen, R. Kuang, P. Kumar, J. L. Duffy, C. Zhu, A. Ali, M. Yang, J. S. Debenham, *FACTOR Xla INHIBITORS*, **2018**, US20180050022A1.
- [641] N. S. Zefirov, T. S. Kuznecova, S. I. Kozhushkov, L. S. Surmina, Z. L. Rashchipkina, *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 541.
- [642] H.-J. Li, R. Guillot, V. Gandon, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8435–8449.
- [643] I. Griengl, K. P. Geppert, *Monatsh. Chem.* **1976**, *107*, 421–431.
- [644] R. J. Abraham, M. Mobli, R. J. Smith, *Magn. Reson. Chem.* **2003**, *41*, 26–36.
- [645] J. Fuchs, E. Irran, P. Hrobárik, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18845–18850.
- [646] J. A. Murphy, A. G. J. Commeureuc, T. N. Snaddon, T. M. McGuire, T. A. Khan, K. Hisler, M. L. Dewis, R. Carling, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1427–1429.
- [647] F. Puls, P. Linke, O. Kataeva, H.-J. Knölker, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 14083–14090.
- [648] S. Díez-González, H. Kaur, F. K. Zinn, E. D. Stevens, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4784–4796.
- [649] F. Zhan, G. Liang, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 1304–1307.
- [650] G. Liang, S. B. Gradl, D. Trauner, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4931–4934.
- [651] P. Ballesteros, B. W. Roberts, *Org. Synth.* **1986**, *64*, 63.
- [652] M. Matziari, M. Nasopoulou, A. Yiotakis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2317–2319.
- [653] F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9009–9013.
- [654] F. C. E. Sarabèr, S. Dratch, G. Bosselaar, B. J. M. Jansen, A. de Groot, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1717–1725.

Catalyse par les paires de Lewis frustrées et les acides de Lewis de type fluorosulfoxoniums : activation de cycles contraints et autres processus

Résumé

La catalyse par les paires de Lewis frustrées (FLP) chirales est essentiellement centrée sur la réduction de substrats insaturés à l'aide d'acides de Lewis forts chiraux, dont la synthèse et l'utilisation sont laborieuses. Deux approches complémentaires ont été suivies afin de palier à ces limites :

D'une part, nous visons de nouvelles réactions catalysées par des FLP où l'énantiosélectivité reposerait sur une base de Lewis chirale, bien plus accessible et facile à manipuler. Les cycles contraints sont apparus comme des substrats de choix pour le développement de ces nouvelles réactions. Des FLP connues et originales ont été préparées et évaluées dans des réactions innovantes en chimie des FLP.

D'autre part, nous avons souhaité ouvrir la voie à une catalyse reposant sur des acides de Lewis forts chiraux obtenus par *Umpolung* de bases de Lewis chirales, une stratégie connue en version non-asymétrique. Nous avons donc converti des sulfoxydes en fluorosulfoxoniums fortement acides de Lewis, qui ont été évalués notamment en catalyse d'annélation de cycles contraints, en vue d'une future application énantiosélective. Ces travaux ont conduit à une reconsidération de la nature de l'espèce active en catalyse.

Mots-clés : Paires de Lewis Frustrées, acidité de Lewis, acidité de Brønsted, fluorosulfoxonium, cycloalcane, annélation

Abstract

Catalysis by chiral frustrated Lewis pairs (FLPs) is almost restricted to the reduction of unsaturated substrates using chiral, highly Lewis acidic boranes whose synthesis and use are tedious. We have hence explored two complementary approaches to overcome these limits:

On the one hand, we aimed at new FLP-catalysed reactions in which enantio-induction would rely on a chiral Lewis base, which is far more readily accessible and easy to use. For this purpose, we focused on developing new reactivity for FLPs and especially on the activation and functionalisation of strained cycles. The synthesis of original FLPs was also investigated.

On the other hand, we aimed at paving the way to enantioselective catalysis by chiral strong Lewis acids that would be obtained by an *Umpolung* of chiral Lewis bases, a strategy known in its non-asymmetric version. We thus turned Lewis basic sulfoxides into highly Lewis acidic fluorosulfoxoniums, which we assessed as catalysts, especially in annulation reactions with strained rings, towards a future application in enantioselective catalysis. These investigations led to the reconsideration of the nature of the active catalytic species.

Keywords: Frustrated Lewis Pairs (FLP), Lewis acidity, Brønsted acidity, fluorosulfoxonium, cycloalkane, annulation