



HAL
open science

Catalyse au rhodium et biomolécules : synthèse, structures et applications

Nicolas Jean-Bart

► **To cite this version:**

Nicolas Jean-Bart. Catalyse au rhodium et biomolécules : synthèse, structures et applications. Chimie organique. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2023. Français. NNT : 2023TOU30359 . tel-04612538

HAL Id: tel-04612538

<https://theses.hal.science/tel-04612538>

Submitted on 14 Jun 2024

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.

Doctorat de l'Université de Toulouse

préparé à l'Université Toulouse III - Paul Sabatier

Catalyse au Rhodium et Biomolécules: Synthèse, Structures et Applications

Thèse présentée et soutenue, le 20 décembre 2023 par

Nicolas JEAN-BART

École doctorale

SDM - SCIENCES DE LA MATIERE - Toulouse

Spécialité

Chimie Moléculaire

Unité de recherche

LHFA - Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée

Thèse dirigée par

Emmanuel GRAS

Composition du jury

Mme Gaëlle CHOURAQUI, Rapporteur, CNRS - Institut des Sciences Moléculaires de Marseille

M. Philippe DAUBAN, Rapporteur, CNRS - Institut de Chimie des Substances Naturelles

M. Donald CRAIG, Examineur, Imperial College of London

M. Jean-Marc CAMPAGNE, Examineur, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier

M. Emmanuel GRAS, Directeur de thèse, CNRS Toulouse - LHFA

Mme Odile DECHY-CABARET, Présidente, Toulouse INP

Remerciements

Au terme de ces quatre années de thèse, j'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de thèse, Emmanuel Gras, pour cette aventure scientifique et humaine riche en émotion. Me former à tes côtés a été une belle opportunité qui m'a permis de développer et d'acquérir diverses compétences et points de vue. Je te remercie de m'avoir permis de mener cette thèse dans de bonnes conditions malgré nos déménagements et le COVID. Ta bienveillance, nos échanges et ta communication avisée m'ont motivé et permis de grandir. Après avoir acquis plus d'expériences, m'engager dans une nouvelle aventure scientifique avec toi serait un plaisir.

Je souhaite également remercier Mathieu Lepage pour ses conseils et le temps qu'il m'a accordé à la paillasse et pour la lecture de ce mémoire. Je tiens à remercier toute l'équipe [KISS] avec une pensée particulière pour Justine et Louis avec qui j'ai partagé ces années et qui me laissent des souvenirs mémorables qui m'accompagneront dans la suite de mon parcours.

Je remercie Guy Lippens du Toulouse Biotechnology Institute (TBI) de m'avoir accueilli dans son équipe et de m'avoir permis de finaliser cette thèse.

Merci à François et Pauline pour ces moments agréables passés ensemble et ces échanges autour de la RMN et divers sujets.

Je tiens à remercier les membres du jury de me faire l'honneur de consacrer leurs temps à la lecture de ce travail et d'y apporter leurs appréciations.

Mes remerciements vont également au LHFA qui m'a chaleureusement accueilli en cours de thèse. Merci à Blanca et Julien pour leurs écoutes attentives et leurs conseils.

Au terme de ce parcours, je remercie également mon père, ma mère et mes proches qui même à 8 000 km, m'ont soutenu, encouragé et accompagné dans cette aventure. J'ai également une pensée toute particulière pour mon grand-père... Un grand merci à ma sœur de cœur pour son soutien. J'aimerais dire également dire merci aux amis du piano !

Table des matières

<i>Liste des abréviations</i>	5
<i>Introduction générale</i>	7
<i>Chapitre I : Rappels Bibliographiques</i>	10
1. Introduction	12
2. Métallo-peptides/enzymes artificiels, Catalyseurs hybrides : Structure générale	13
3. Ancrage de la biomolécule	14
3.1 : Ancrage supramoléculaire	14
3.2 : Ancrage datif.....	15
3.3 : Ancrage covalent	16
3.4 : Première synthèse et impact de la seconde sphère de coordination en catalyse	17
4. Synthèse et applications de métallo-enzyme/peptide de dirhodium (II)	19
4.1 : Synthèse par échange de ligands.....	20
4.2 : Synthèse par fonctionnalisation directe de la partie organique	23
4.3 : Applications en synthèse.....	25
4.4 : Conclusion synthèse et application de métallo-enzyme/peptide de Rh (II).....	28
5. Carbènes, dérivés diazoïques, Rh(II) – carbène	29
5.1 : Carbènes et Carbénoïdes	29
5.2 : Métal – carbène.....	31
5.3 : Métal – carbène par décomposition de dérivé diazoïque	31
5.3 – a : Généralités, Structure générale des dérivés diazoïques	32
5.3 – b : Généralités, Stabilité et Réactivité des dérivés diazoïques	33
5.3 – c : Extrusion de N ₂ , métal électrophile versus métal nucléophile.....	34
5.4 : Métal – carbène de dirhodium (II)	35
5.4 – a : Mécanisme et cinétique de formation de l'espèce dirhodium (II) – carbène	36
5.4 – b : Dirhodium (II) – carbène, Interaction 3c/4e	37
5.4 – c : Influence du solvant	40
5.4 – d : Influence d'un ligand en position axiale	41
6. Réaction de cyclopropanation	43
6.1 : Généralités autour du cyclopropane.....	43

6.2 : Le cyclopropane en synthèse organique, sélection d'exemples.....	46
6.3 : Synthèses de cyclopropanes.....	49
6.3 – a : Accès aux cyclopropanes sans métal.	49
6.3 – b : Accès aux cyclopropanes par catalyse aux métaux de transition	53
6.3 – b – 1 : Mécanisme de la réaction de cyclopropanation catalysée au dirhodium (II) 55	
6.3 – b – 2 : Exemples de catalyses asymétriques au dirhodium (II).....	56
6.4 : Conclusion	58
7. Réaction de Doyle-Kirmse	58
7.1 : Réaction de Doyle-Kirmse : généralités et état de l'art	58
7.1 : Mécanisme de la réaction de Doyle-Kirmse	60
7.1 – a : Réaction de transfert de carbène, Formation de l'ylure de sulfonium	60
7.1 – b : Évolution péricyclique, Réarrangement [2,3] – sigmatropique	61
7.2 : Stéréosélectivité du réarrangement [2,3] – sigmatropique	62
7.3 : Implication du centre métallique dans l'évolution péricyclique.....	64
7.4 : Etape énantio-discriminante de la réaction de Doyle-Kirmse	67
7.5 : Réaction de Doyle-Kirmse énantiosélective	68
7.6 : Réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire	72
7.7 : Conclusion autour de la Réaction de Doyle-Kirmse.....	75
8. Conclusion	76
<i>Chapitre II : Métallo-peptides de dirhodium (II) et réactions modèles.....</i>	77
1. Introduction des travaux personnels	79
1.1 : Objectifs de synthèse	80
1.2 : Rappels bibliographiques : Thioalkylation de résidu cystéine	81
1.3 : Réactions modèles catalysées au Rh(II)	85
1.3 – a : Modèles établis pour la cyclopropanation.....	86
1.3 – b : Modèles établis pour la réaction de Doyle-Kirmse.....	88
2. Synthèse de métallo-peptide de Rh(II) par ancrage covalent.....	88
2.1 : Rappels bibliographiques : Synthèse des complexes Rh ₂ (OAc) _n (tfa) _{4-n}	88
2.1 – a : Synthèses des complexes Rh ₂ (OAc) _n (tfa) _{4-n}	90
2.1 – b : Synthèse des complexes Rh ₂ (OAc) _n (tfa) _{3-n} (R-I) _n	91
2.2 : Couplage modèle avec la N – acétyl – L – cystéinebenzylamide 34	93
2.2 – a : Synthèse de 34 par couplage peptidique	93

2.2 – b : Synthèse de 34 par l'intermédiaire d'un anhydride mixte	94
2.2 – c : Couplage par substitution nucléophile de 34 avec 30	96
2.3 : Conclusion de l'approche covalente	100
3. Synthèse de métallo-peptides de Rh (II) par échange de ligand.....	101
3.1 – a : Thioalkylation de la cystéine modèle.....	101
3.1 – b : Échange de ligand avec la cystéine modèle	104
3.2 : Application à un mini-peptide dérivé de AcFFNH ₂	107
3.2 – a : Thioalkylation du peptide	108
3.2 – b : Synthèse de métallo-peptides Rh (II) par échange de ligand.....	110
4. Conclusion et perspectives	112
 <i>Chapitre III : Synthèse de vinylcyclopropanes donneur/accepteur par réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire.....</i>	
<i>113</i>	
1. Généralités autour des Vinylcyclopropanes	115
1.1 : Voies d'accès aux vinylcyclopropanes, sélection d'exemples	118
1.2 : Synthèse de VCP donneur/accepteur par réarrangement sigmatropique	122
1.2 – a : Synthèse par réarrangement de Ireland-Claisen.....	122
1.2 – b : Synthèse par réarrangement [2,3] – sigmatropique	123
2. Travaux personnels	126
2.1 : Rétro-synthèse des composés diazoïques précurseurs	127
2.2 : Synthèse de l'α-diazo-méthyle ester 80.....	130
2.2 – a : Formation du sulfite cyclique et ouverture par le thiophénolate.....	130
2.2 – b : Activation de la seconde position allylique	132
2.2 – c : Réaction d'alkylation	134
2.2 – d : Réaction de déacylation/transfert du groupement diazoïque	135
2.2 – e : Conclusion première approche.....	136
2.3 : Synthèse de dérivés diazoïques fonctionnalisés, introduction tardive du bras thioéther.....	137
2.3 – a : Précédents dans la littérature de fonctionnalisation de composés diazoïques ..	138
2.3 – b : Synthèse du dérivé 109	140
2.3 – b – 1 : Ouverture du 2,5-dihydrofurane 92 par PivBr	141
2.3 – b – 2 : Ouverture du 2,5-dihydrofuran 92 par AcBr	142

2.3 – c : Synthèse des dérivés β -céto-ester/amide 113/114	143
2.3 – d : Déprotection de l'alcool en seconde position allylique de 113 et 114	146
2.3 – e : Synthèse des α -diaz ester/amide 117 et 118	146
2.3 – e – 1 : Réaction de transfert de diazo à partir de 115	146
2.3 – e – 2 : Réaction de transfert de diazo à partir de 113 et de 114	148
2.3 – e – 3 : Suivi Infra-Rouge <i>in situ</i> de la réaction de transfert de diazo.....	150
2.3 – f : Synthèse de dérivés diazoïques prompts à des S_N2	153
2.3 – f – 1 : Alcool allylique 120 , réaction de chloration vs réaction de tosylation	154
2.3 – f – 1 – a : Adduit TCT/DMF	154
2.3 – f – 1 – b : Réaction de tosylation de l'alcool allylique 120	156
2.3 – g : Synthèse des dérivés diazoïques d'intérêt.....	158
2.3 – h : Conclusion seconde approche.....	163
2.4 : Réactions en cascade, catalyse au Rh(II)	164
2.4 – a : Rappel cascade de réactions et mécanisme	164
2.4 – b : Réactions compétitives possibles, chimiosélectivité	165
2.4 – c : Réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire.....	167
2.4 – d : Détermination de la stéréochimie relative (réduction, NOESY)	171
2.4 – e : Scope et limitation.....	173
2.4 – e – 1 : Encombrement de la double liaison	173
2.4 – e – 2 : Aryles thioéthers, substitution du noyau aromatique	176
2.4 – e – 3 : Alkyles thioéthers.....	177
2.4 – e – 4 : Bis-allyle 139 et thioéther protégés 144 et 145	178
2.4 – f : Variations des catalyseurs	179
2.5 : Catalyse asymétrique	180
2.6 : Vers l'introduction d'un fragment phosphoré	182
3. Conclusion autour de la synthèse de VCP par DK1	185
4. Perspectives autour de la synthèse de VCP par DKi	187
<i>Conclusion générale et perspectives</i>	<i>189</i>
<i>Partie Expérimentale</i>	<i>194</i>
<i>Références bibliographiques</i>	<i>235</i>

Liste des abréviations

[M]	Métal de transition
(S)-DTBM-Garphos	(S)-(4,4',6,6'-Tetramethoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(bis(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)phosphine)
Ac	Acétyle
AcBr	Bromure d'acétyle
Ar	Aryle
ArMs	Métallo-enzyme artificielles
Bn	Benzyle
C	Cystéine
CCM	Chromatographie sur couche mince
D	Aspartate
d.r.	Rapport diastéréomérique
DBU	1,8-diazobicyclo(5.4.0)undéc-7-ène
DC	Dichroïsme circulaire
DCM	Dichlorométhane
DIPEA	N,N-Diisopropyle éthyle amine
DK	Doyle-Kirmse
DKi	Doyle-Kirmse intramoléculaire
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
<i>e.e.</i>	Excès énantiomérique
F	Phénylalanine
G	Glycine
GC/MS	Gaz chromatography/ mass spectroscopy
GEA	Groupe électro-attracteur
H	Histidine
HEPES	Acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HRMS	Spectométrie de masse à haute résolution
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
I	Isoleucine
IR	Infra-Rouge
K	Lysine
K _d	Constante de dissociation
L	Leucine
LAH	Tétrahydroaluminat de lithium
LCMS	Liquid chromatography/mass spectroscopy
LG	Groupe partant
LiHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de lithium

LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
Mb	Myoglobine
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
MS	Tamis moléculaire
N	Asparagine
n.d.	Non déterminé
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Nu	Nucléophile
OAc	Acétate
PivBr	Bromure de pivaloyle
PivCl	Chlorure de pivaloyle
Q	Glutamine
ROESY	Rotating-frame nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
Rf	Rapport frontal
Rh ₂ (5 <i>S</i> -MEPY) ₄	Dirhodium (II) tétrakis(methyl 2-pyrrolidone-5(<i>S</i>)-carboxylate)
Rh ₂ (esp) ₂	Bis[rhodium($\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acid)
Rh ₂ (OAc) ₄	Dirhodium (II) tétraacétate
Rh ₂ (OPiv) ₄	Dirhodium (II) tétrapivalate
Rh ₂ (<i>S</i> -BTPCP) ₄	Dirhodium (II) tétrakis((<i>S</i>)-1-(4-bromophenyl)-2,2-diphenylcyclopropanecarboxylate)
Rh ₂ (<i>S</i> -DOSP) ₄	Dirhodium (II) tétrakis((<i>S</i>)-N-(dodecylbenzenesulfonyl)prolinate)
Rh ₂ (<i>S</i> -PTAD) ₄	Dirhodium (II) tétrakis((<i>S</i>)-(+)-(1-adamantyl)-(N-phthalimido)acetato)
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RT/t.a.	Température ambiante
RX	Rayons-X
S	Sérine
Salen	N,N'-bis(salicylidene)éthylenediamine
SAR	Structure Activity Relationship
TBAF	Fluorure de tétra-n-butylammonium
TCEP	Tris(2-carboxylethyl)phosphine
TCT	2,4,6-Trichloro-[1,3,5]-triazine
Tf	Triflate
TFA	Acide trifluoro acétique
THF	Tétrahydrofurane
T.O.F.	Turn Over Number
T.O.N.	Turn Over Frequency
TPP	Triphényle phosphine
TsCl	chlorure de tosyle
TTMPP	tris(triméthoxyphényl)phosphine
V	Valine
VCP	Vinylcyclopropane
VSEPR	Valence Shell Electron Pair Repulsion
Y	Tyrosine
ρ -ABSA	Azoture de 4-acétamidobenzènesulfonyle

Introduction générale

Les travaux de recherche réalisés au cours de cette thèse rapportés dans ce manuscrit, qui est divisé en trois chapitres, portent sur la synthèse de catalyseurs au dirhodium comportant un environnement peptidique pour une part et l'emploi de la catalyse au dirhodium pour accéder à des cyclopropanes en s'appuyant sur des approches non-conventionnelles. Nous nous sommes en particulier attachés à accéder à des cyclopropanes présentant une fonctionnalisation significative en exploitant une réaction de réarrangement sigmatropique promu par l'activation d'un dérivé diazoïque par un complexe de dirhodium (II).

Afin de placer ces travaux dans leur contexte, le premier chapitre a pour objet les rappels bibliographiques. Il y est abordé de manière succincte des généralités autour des métallo-enzyme/peptide artificiels. Ces généralités incluent la structure générale, le mode d'ancrage de la biomolécule hôte et son impact potentiel en catalyse. Par la suite, notre intérêt s'est tourné vers les métallo-peptides de dirhodium (II). Dans un premier temps, nous nous consacrons à deux voies d'accès. La première, développée par le groupe de Ball qui implique une synthèse des catalyseurs par échange de ligand avec des résidus carboxylate. La seconde voie a été développée dans le groupe de Lewis et correspond à une fonctionnalisation directe de la partie organique du complexe par des réactions de chimie *click*. A la suite de ces voies de synthèse, un rappel est réalisé vis-à-vis des applications de ces métallo – enzymes dans des réactions de transfert de carbène. La thématique de cette thèse tournant autour des complexes de dirhodium (II) et de réactions de transfert de carbène, il nous a paru nécessaire de faire un rappel autour des carbènes et de la formation d'espèces métal – carbène à partir de dérivés diazoïques. Un intérêt est porté pour la description générale de l'espèce Rh(II) – carbène. Dans ce cas, nous avons traité de sa formation et l'origine du caractère électrophile de cette espèce. Par ailleurs, il a été traité les principaux sites sensibles pour la modulation de la réactivité de cette espèce. En dernier lieu, ce chapitre se termine avec la description succincte de deux réactions de transfert de carbène, plus précisément la réaction de cyclopropanation et la réaction de Doyle-Kirmse.

Le second chapitre est consacré aux approches de synthèse de métallo-peptide de dirhodium (II). Dans un premier temps, nous avons tenté de développer une synthèse de complexes par fonctionnalisation directe de la partie organique d'un complexe de dirhodium (II) précurseur.

L'approche envisagée correspond à un ancrage covalent de la biomolécule par réaction de substitution nucléophile. Cette réactivité a été envisagée entre un bras iodo-alcane porté par le complexe et un résidu cystéine de la biomolécule. Lors d'une première approche, nous avons ciblé des fragments de la protéine TAU. Toutefois, ces travaux n'ont pas abouti à des résultats permettant une description dans ce manuscrit. Nous nous sommes alors orientés vers des peptides dérivés d'un mini-peptide AcFFNH₂. Ce dernier a retenu notre attention du fait de sa capacité à former des agrégats, des fibrilles amyloïdes. Le premier objectif s'attache à l'ancrage de ces peptides sur le centre métallique et la purification des complexes formés. Le second objectif porte sur l'impact de l'ancrage sur la structure secondaire du peptide. En effet, Ball a montré que l'ancrage de peptide sur des complexes de dirhodium (II) influe sur la structure secondaire. Ce dernier permet généralement d'augmenter l'ordre de celle-ci. Nous avons mis en œuvre un premier ancrage covalent entre une cystéine modèle de synthèse (N-acétyl-L-cystéinebenzylamide) et un complexe précurseur (Rh₂(OAc)₃(OOC(CH₂)₂I)₁). Cette approche nous a permis d'apprécier les conditions nécessaires à la substitution nucléophile désirée. Toutefois, les réactions menées n'ont pas permis de sortir un complexe viable pour une transposition au peptide d'intérêt. De ce fait, cette approche a été mise en suspens et nous nous sommes orientés vers la synthèse de complexes par échange de ligand suivant les travaux de Ball. Cette deuxième approche a nécessité une thioalkylation de la cystéine modèle suivie de réactions d'échange de ligand à la fois en milieu aqueux et organique. Outre la caractérisation structurale du complexe envisagé, notre intérêt porte sur la catalyse asymétrique de réactions de transfert de carbène par ces complexes. Pour ce faire, deux réactions modèles ont été envisagées : la réaction de cyclopropanation et la réaction de Doyle-Kirmse. Ainsi, nous avons vérifié les conditions de mise en œuvre de ces réactions et établi des substrats modèles pour apprécier une potentielle activité catalytique du métallo-peptide de dirhodium (II) envisagé.

Enfin, le troisième chapitre est consacré à une voie d'accès à des vinylcyclopropanes (VCP) donneur/accepteur par réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire (DKi). Cette voie d'accès est motivée par des travaux issus de la littérature. Dans ces travaux, il est question de la synthèse diastéréospécifique de VCP par une approche intermoléculaire faisant intervenir un yluore de sulfonium allylique cyclique généré dans une première cascade réactionnelle. La formation de cette espèce cyclique combinée à la réaction de Doyle-Kirmse en version intramoléculaire nous est alors apparue d'intérêt. Dans une thématique de recherche autour de la formation asymétrique de cyclopropane, nous avons soulevé l'interrogation d'un accès catalytique à des

VCP via une DKi. Cet accès reposerait sur un précurseur diazoïque et une catalyse au dirhodium (II) offrant un potentiel contrôle de l'énantiosélectivité. Ainsi, ce chapitre s'amorce par un rappel bibliographique d'une part sur l'intérêt de la structure VCP et d'autre part sur une description non exhaustive des voies d'accès aux VCP. Par la suite, il y est décrit les travaux personnels réalisés pour l'accès aux composés diazoïques précurseurs. Une première approche nous a permis de vérifier l'accès à ces précurseurs et la viabilité de la DKi envisagée. Découlant de cette première appréciation, une voie d'accès convergente aux dérivés diazoïques précurseurs a été mise en place. Après avoir décrit un accès nous satisfaisant, la suite des travaux s'articule autour de la stéréospécificité observée pour cette réaction et les tentatives d'induction asymétrique. Enfin, nous nous sommes intéressés à l'introduction de phosphore sur le squelette diazoïque précurseur. L'objectif premier étant un possible accès à des VCP phosphorés. Les perspectives de ce chapitre sont orientées vers l'extension de cette réaction à d'autres hétéro-éléments tels que le sélénium. L'obtention d'autres squelettes carbonés tels que le vinylcyclobutane sera développée dans les perspectives générales.

Après une conclusion générale sur les travaux réalisés et les perspectives envisageables, ce manuscrit s'achève par une partie expérimentale détaillant l'ensemble des composés obtenus au cours de ces travaux.

Chapitre I : Rappels Bibliographiques

1. Introduction

La chiralité est une propriété fondamentale relative à la symétrie des objets et des molécules, qui correspond à la superposabilité d'un objet ou d'une molécule à son image spéculaire. Elle se retrouve au cœur de notre quotidien et représente une source de défis majeurs pour les chimistes de synthèse. En effet, de nombreuses molécules ayant la même structure développée existent sous deux formes dès lors que l'on considère l'arrangement tridimensionnel des atomes la constituant, et ce changement d'organisation spatiale leur confère des propriétés différentes dès lors qu'elles sont placées dans un environnement lui-même chiral, comme le milieu du vivant. Ainsi, le développement de voies d'accès stéréosélectives aux molécules d'intérêt constitue un domaine important de la synthèse organique. De tout temps, la nature a été et reste une source d'inspiration pour les avancées technologiques de notre société et de la chimie.¹ Nombreux sont les chimistes qui constatent que la catalyse homogène permet de réaliser multiples réactions, mais présente assez souvent un manque de spécificité ainsi qu'une stabilité relative des catalyseurs. A l'inverse, les enzymes sont capables de synthétiser des molécules énantiopures, et si leur stabilité peut également être limitée, leur génération au besoin par l'être vivant lève le problème de durée de vie du catalyseur. De ce constat est née l'idée d'associer chimie et biologie en catalyse asymétrique. L'organocatalyse s'appuyant sur des catalyseurs issus du milieu vivant en est un premier exemple qui a été dûment primé en 2021, et qui s'appuie sur une certaine analogie avec la catalyse réalisée au sein des enzymes, tant par les modes d'activation que pour l'arrangement spatial des réactifs conférés par le système (ou site dans l'enzyme). Mais la nature sachant s'affranchir de barrières artificielles relatives à la présence ou non de métaux de transition, il existe également un grand nombre de métallo-enzymes jouant un rôle essentiel dans de multiples contextes biologiques (de la photosynthèse aux processus redox *in vivo*, dont la respiration). Cette inspiration par la nature a dès lors conduit au développement de nouveaux catalyseurs hybrides : les métallo-enzymes artificielles. Le concept de ces catalyseurs est de tirer parti de l'environnement chiral complexe fourni par des biomolécules (enzymes, peptides, ADN, protéines), et de les associer à une transformation réalisée par un métal.^{2,3} En effet, l'insertion d'un métal abiotique dans une telle structure permet de tirer parti de la réactivité du centre métallique actif, de sa 1^{ère} sphère de coordination et de l'environnement chiral fourni par la biomolécule (2^{nde} sphère de coordination). Il y a donc une promiscuité recherchée entre réactivité et environnement chiral. Ces catalyseurs attirent l'attention de par leur efficacité et la faible charge catalytique nécessaire et réutilisable. Par ailleurs, ces catalyseurs offrent des possibilités de synthèse en milieux aqueux avec des

conditions réactionnelles plus douces. Ainsi, les énantiosélectivités pouvant être atteintes ces systèmes permettent d'implémenter de nouvelles fonctions/réactivités pour les biomolécules engagées.³⁻⁵ Néanmoins, une telle approche nécessite que la biomolécule impliquée soit inerte vis-à-vis de la réactivité recherchée au niveau du centre métallique. Dans le cas contraire, il est à craindre à minima une réactivité dirigée vers la biomolécule plus que vers le substrat pouvant conduire in fine à un effondrement/annihilation de l'activité catalytique et des sélectivités recherchées. Les premières générations de catalyseurs hybrides disposent communément d'un seul site actif.² Le développement de ces systèmes a conduit à des catalyseurs ayant plusieurs sites actifs et donc capables de réactions en cascade.⁶

Dans ce chapitre bibliographique, notre intérêt porte en premier lieu sur une description non exhaustive des métallo-enzymes/peptides artificielles de dirhodium (II). Puis des généralités autour de la formation de métal-carbènes ; un intérêt est porté à l'espèce Rh (II) – carbène. Enfin, nous nous sommes intéressés à deux réactions de transfert de carbènes qui sont la cyclopropanation à partir de dérivés diazoïques et la réaction de Doyle-Kirmse.

2. Métallo-peptides/enzymes artificiels, Catalyseurs hybrides : Structure générale

Il est communément accepté qu'une métallo-enzyme/peptide artificielle est constituée de trois éléments principaux. Ceux-ci étant la biomolécule (enzyme, peptide, acide nucléique) servant d'hôte d'accueil, un lien d'ancrage et un métal de transition. (Schéma I – 1) Les ligands constituent la première sphère de coordination du centre métallique ; celui-ci peut être constitué par des résidus de la biomolécule ou être introduit par synthèse ; l'environnement de la biomolécule constitue la seconde sphère de coordination du métal. Cette seconde sphère va procurer un environnement comportant des propriétés particulières (chiral, hydrophobe, de reconnaissance...) et des modes d'interaction spécifiques avec le substrat permettant un positionnement privilégié à proximité du centre métallique catalytiquement actif. Par ailleurs, les métallo-enzymes artificielles peuvent présenter un espaceur optionnel entre la première et la seconde sphère de coordination.

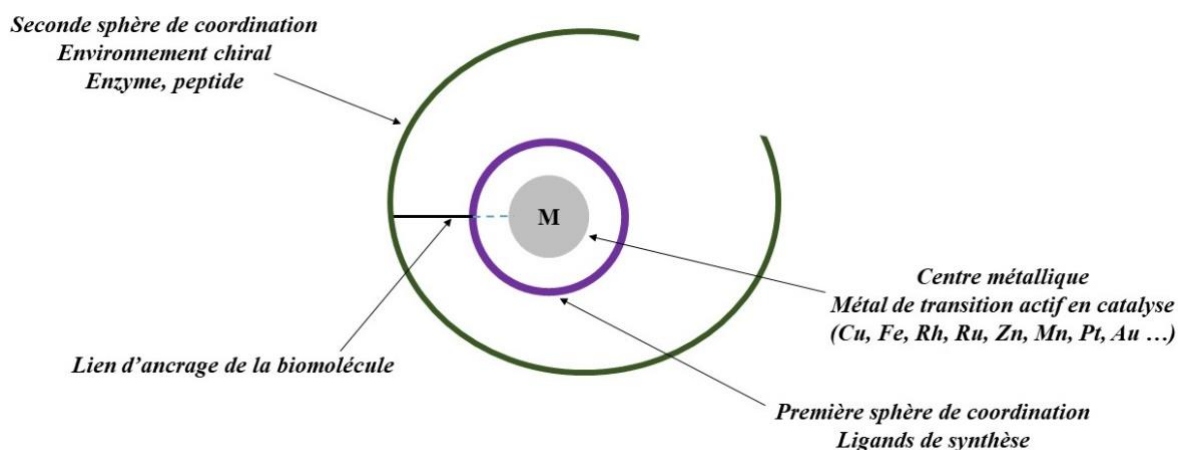


Schéma I – 1 Structure générale d'une métallo-enzyme artificielle

3. Ancrage de la biomolécule

Un des aspects primordiaux et incontournable lors de la synthèse de métallo-enzymes est l'assemblage de la biomolécule et du centre métallique, que l'on peut considérer comme une forme de bio-conjugaison. Cette dernière implique une orthogonalité avec le métal de transition à introduire. Cette orthogonalité doit être à la fois présente sur la métallo-enzyme finale et lors de l'étape d'ancrage. Cela implique donc une sélectivité du processus d'ancrage. La bio-conjugaison peut être envisagée selon trois types d'ancrage suivant la biomolécule hôte et le centre métallique impliqué.

3.1 : Ancrage supramoléculaire

Le premier ancrage à avoir été exploré est celui dit supramoléculaire. Il résulte d'une interaction forte entre un substrat fixé sur le centre métallique et une enzyme. L'un des systèmes le plus exploité est le couple biotine/(strept)avidine.^{4,7} (Schéma I – 2) En effet, l'interaction supramoléculaire biotine-avidine est l'une des plus fortes connues dans la nature avec une constante de dissociation K_d très faible de l'ordre de 10^{-4} M.⁸ Ainsi il y a peu de risque de dissociation de la biomolécule et donc de rupture du catalyseur hybride. Cette méthode d'ancrage s'apparente à de l'auto-assemblage et à l'avantage de permettre une optimisation rapide et efficace des catalyseurs. Celle-ci peut être réalisée par ingénierie de la composante biotine/espaceur/métal ou par bioingénierie de la streptavidine.

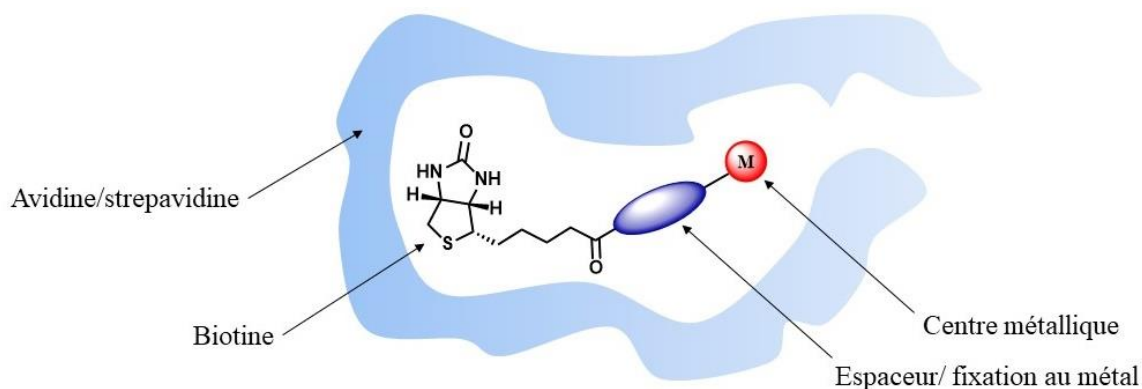


Schéma I – 2 Représentation général d'un ancrage supramoléculaire

Néanmoins, la modification de la biotine peut conduire à une inhibition de l'interaction avec la streptavidine ou à une diminution de l'affinité rendant le risque de désassemblage non nul. Ainsi, si l'interaction supramoléculaire n'est pas suffisamment forte, la catalyse peut se dérouler hors de la biomolécule annihilant ainsi la nature hybride du catalyseur. D'autres interactions que celles de la biotine ont également été exploitées. En effet, l'interaction supramoléculaire peut aussi mettre en jeu une interaction non-covalente (π -stacking, liaisons hydrogènes, interactions de Van der Waals...) entre le ligand et la biomolécule. Un premier exemple est celui réalisé par Feringa qui a décrit la synthèse d'une métallo-enzyme artificielle de cuivre (II) impliquant une molécule d'ADN.⁹ Ce catalyseur de Cu(II) est composé du centre métallique, d'un ligand bipyridine achiral et d'un fragment d'ADN. Ce dernier est connu pour se lier de façon non-covalente avec l'ADN par insertion dans le grand sillon, et ses azotes lui permettent de réaliser la chélation du cuivre. Cela permet d'engendrer une interaction entre le centre métallique et les hélices chirales de l'ADN, et de réaliser une catalyse asymétrique. De nombreux groupes se sont depuis intéressés à cette approche.¹⁰⁻¹² Par ailleurs, l'approche supramoléculaire définie de manière moins topologiquement précise la localisation du métal. Une autre méthode d'ancrage, s'appuyant également sur des interactions non-covalentes entre le métal et la biomolécule, est l'ancrage datif.

3.2 : Ancrage datif

L'ancrage datif s'appuie sur la coordination de résidus de la biomolécule (aspartate, histidine) avec un métal de transition tel que le zinc, le cuivre ou le fer ayant des sites de coordination libre. Une telle interaction entre des résidus peptidiques et un métal a été exploitée par le groupe de Korendovich, en exploitant l'aptitude des histidines de peptides amyloïdes à coordonner le

zinc pour générer des estérases artificielles.¹³ Ce groupe a, en effet, tiré profit d'une interaction entre l'hème et des peptides amyloïdes pour générer une métallo enzyme artificielle pouvant promouvoir une réaction abiotique de cyclopropanation.¹⁴ Néanmoins dans ce cas la nature de l'interaction ne fait pas l'objet d'une description précise et les résultats obtenus restent mitigés du point de vue de l'induction asymétrique. Cela illustre que le contrôle de l'ancrage datif peut s'avérer délicat pour réaliser une localisation exacte du métal au cœur de la biomolécule dès lors que la structure tridimensionnelle de la biomolécule n'est pas mise à profit pour stabiliser l'édifice. Et une fois encore, un des risques majeurs associés à l'ancrage datif reste la décoordination de la biomolécule au cours de la catalyse. De nombreux travaux s'appuyant sur cette approche sont néanmoins apparus dans la littérature comme illustrer par les revues parues récemment.^{3,15} La troisième méthode d'ancrage limitant à la fois le risque de décomplexation et améliorant le positionnement exact du métal est l'ancrage covalent.

3.3 : Ancrage covalent

Comme l'indique son nom, l'ancrage covalent s'appuie sur la construction d'une liaison covalente entre la biomolécule et la première sphère de coordination du centre métallique. (Schéma I – 3)

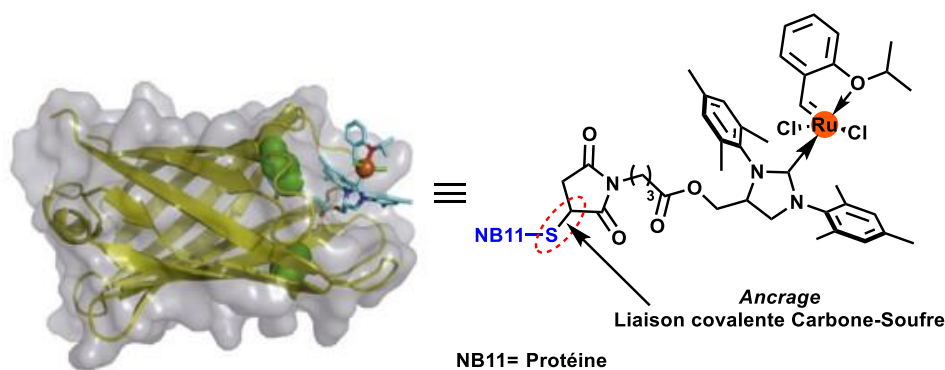


Schéma I – 3 Illustration d'ancrage covalent, métallo-enzyme artificielle de Ruthénium

La modification de biomolécule de façon covalente, dans l'optique d'améliorer une activité catalytique, est décrite dans les travaux pionniers de Kaiser.¹⁶ Il y est question de la « mutation chimique » d'un site actif d'une enzyme par l'introduction d'une « coenzyme » au moyen d'une réaction de substitution nucléophile. La substitution nucléophile d'intérêt est alors réalisée à partir d'un résidu cystéine. Ainsi, ces travaux ont permis de déboucher sur l'une des méthodes de bio-conjugaison offrant un des liens d'ancrage les plus robustes. Cette liaison

covalente entre la biomolécule et la première sphère de coordination du complexe défavorise les risques de perte de la biomolécule lors de la catalyse. La construction de la liaison covalente est le plus souvent mise en œuvre à partir d'un résidu cystéine ou d'un résidu actif spécifique par réaction avec un électrophile (maléimide, α -halocarbonyle, haloalcane)¹⁷⁻²⁰ Ce lien covalent peut également être construit par cycloaddition [3+2] de Huisgen entre un groupement azoture (le plus souvent introduit sur la biomolécule via une addition nucléophile) et une fonction alcyne liée au centre métallique.²¹ Un des inconvénients majeurs de l'ancrage covalent de biomolécules est l'étape de purification. En effet selon l'enzyme impliquée, ces purifications peuvent s'avérer non triviales et chronophages. Ainsi, lors d'une telle approche d'ancrage, la capacité à purifier la métallo-enzyme et le temps nécessaire à la synthèse de chacune d'entre elles représentent une limitation pour le développement d'une librairie.

3.4 : Première synthèse et impact de la seconde sphère de coordination en catalyse

Les premières synthèses de catalyseurs hybrides sont développées vers la fin des années 1970 dans les travaux de Wilson et Whitesides.⁷ Dès 1978, ils synthétisent la première métallo-enzyme artificielle de rhodium (I) basée sur un ancrage supramoléculaire biotine-avidine. La biotine est modifiée chimiquement pour porter un motif diphosphine permettant ainsi une complexation avec un complexe précurseur de rhodium (I) (NBDRh(I) OTf, NBD= norbornadiène, OTf= triflate). (Figure I – 1)

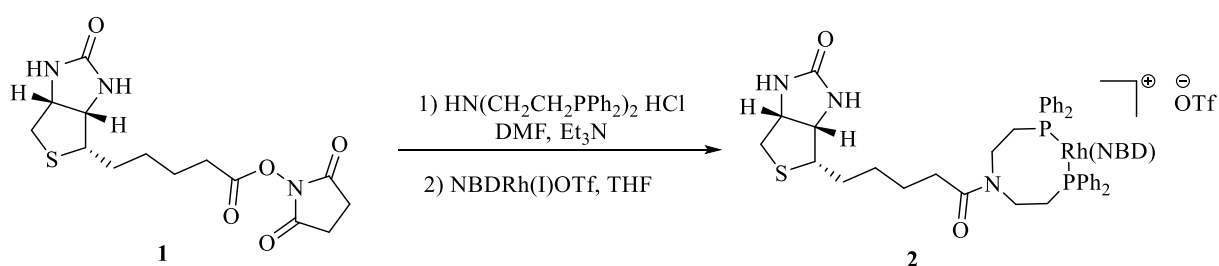


Figure I – 1 Première synthèse de métallo-enzyme artificielle de Rh (I)

La métallo-enzyme synthétisée est utilisée dans une réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acide α -acétamidoacrylique **3** en N-acétylalanine **4**. (Figure I – 2)

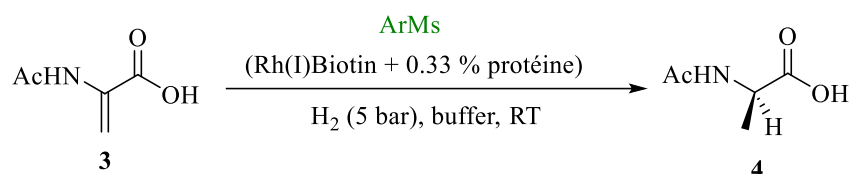


Figure I – 2 Hydrogénation asymétrique de l'acide α -acétamidoacrylique

Le produit d'hydrogénation obtenu présente un excès énantiomérique (*e.e.*) modeste de 41 % pour l'énantiomère *S*. Néanmoins, lorsque la réaction est réalisée en absence d'avidine, un produit racémique est naturellement obtenu indiquant aucune énantiosélectivité en l'absence de la biomolécule. Ces résultats mettent en évidence l'influence de la seconde sphère de coordination sur l'énantiosélectivité de la réaction. Cette influence est largement mise en exergue dans les travaux de Ward depuis 2003.²² Dans ces travaux, l'avidine est substituée par une streptavidine. La streptavidine présente une affinité similaire pour la biotine cependant elle offre une poche d'accueil plus profonde que l'avidine. Ce paramètre d'environnement chiral plus étendu autour du centre catalytique offre de meilleures possibilités pour l'éntio-discrimination. Au cours de ses travaux Ward a montré que les mutations de la streptavidine ont un impact direct sur l'énantiosélectivité de l'hydrogénation. Ainsi, en utilisant une streptavidine ayant une mutation proche du site d'ancrage de la biotine (strept. S112G) la métallo-enzyme formée permet d'obtenir un produit d'hydrogénation avec 96 % d'*e.e.* pour l'énantiomère *R*. Ces exemples illustrent l'impact direct de la seconde sphère de coordination sur l'énantiosélectivité des réactions catalysées. Ainsi, la structure de la seconde sphère de coordination en particulier la cavité qu'elle offre pour l'accueil du centre métallique actif et des substrats de la réaction est un paramètre important. L'impact de la seconde sphère ne se limite pas à la discrimination des substrats, il peut également être observé dans la chimiosélectivité des réactions. En effet, la biomolécule régule la polarité du microenvironnement autour du centre métallique actif. Un exemple de cet impact est observé dans la réaction d'oxydation du thioanisole **5** par des métallo-enzymes de manganèse Mn-salen/apo-Mb²³ ou Mn-salen/HAS.²⁴ (Figure I – 3)

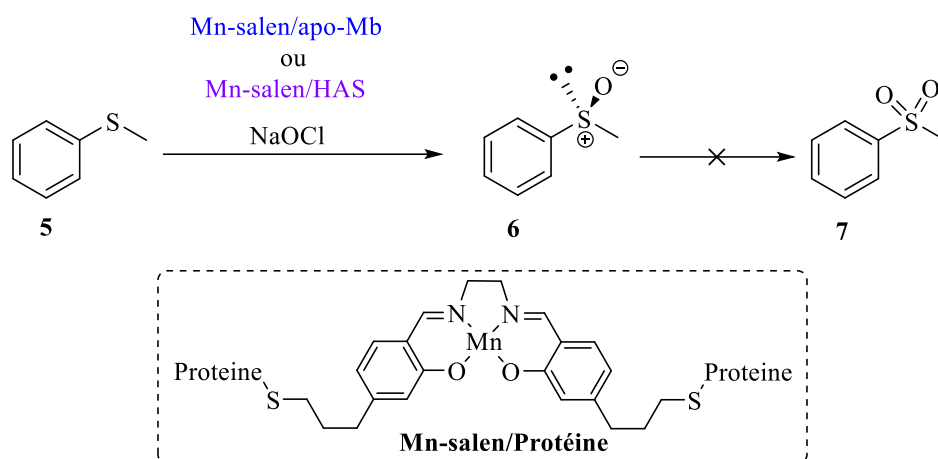


Figure I – 3 Impact de la seconde sphère de coordination sur la chimiosélectivité

Ces travaux ont montré qu'en présence de la seconde sphère de coordination, seul le sulfoxyde **6** est obtenu, la sulfone **7** issue de la suroxydation n'est pas observée. En revanche en absence de cette seconde sphère de coordination, la sulfone **7** est le produit majoritaire de cette réaction. Ainsi, la chimiosélectivité de cette réaction d'oxydation est liée à la présence de la biomolécule.

Enfin, il a été montré que la seconde sphère de coordination peut avoir un impact sur la cinétique des réactions catalysées.²⁵ Par exemple, l'hydrogénation asymétrique de l'acide 2-acétamidoacrylique en *N*-acétyl-L-alanine voit sa vitesse de réaction diminuer lorsqu'elle est conduite en présence de métallo-enzymes de rhodium (I) constituées d'anticorps monoclonaux (immunoglobuline M).²⁶ La présence de la biomolécule a un impact négatif sur la vitesse de réaction. Néanmoins, la biomolécule peut également avoir au contraire un effet accélérateur sur les vitesses de réactions.²⁷⁻²⁹ Lors de ces réactions, il est également observé que la vitesse de réaction dépend du substrat. Cette dépendance au substrat va dans le sens d'une activité catalytique impliquant l'enzyme ou la protéine et des interactions préférentielles de la biomolécule avec les substrats.

4. Synthèse et applications de métallo-enzyme/peptide de dirhodium (II)

Les premières caractérisations par diffraction des rayons X de dirhodium (II) tetraacétate sont rapportées dès 1962 par Porai-Koshits et Antsyshkina.³⁰ Les complexes de dirhodium (II) sont des espèces dimériques présentant une liaison métal-métal entre deux rhodium au degré d'oxydation (+II). Ces complexes ont la particularité de présenter une structure de roues à aubes

ou « lanterne » et possèdent deux sites de coordination libres en position axiale, sites acides de Lewis. (Schéma I – 4)

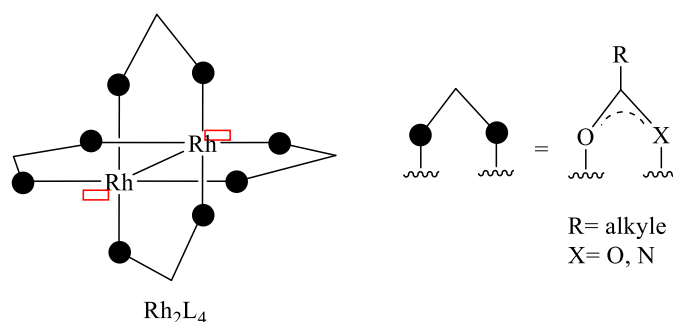


Schéma I – 4 Structure général d'un complexe de dirhodium (II)

Ces complexes sont connus et décrits dans la littérature pour leurs aptitudes à catalyser diverses réactions de transfert de carbène ou de nitrènes.^{31–37} L'efficacité de ces complexes réside dans le caractère chimio-, régio- et stéréo-sélectif des réactions qu'ils catalysent ainsi qu'un recours à de très faibles charges catalytiques (impliquant donc des *T.O.N.* et des *T.O.F.* élevés). Par ailleurs, ces complexes présentent une robustesse vis-à-vis des milieux aqueux et de l'oxydation à l'air. Ainsi, la synthèse de métallo-enzymes/peptides artificielles de dirhodium (II) prend son sens pour une optimisation des sélectivités de ces catalyseurs tout en favorisant une réactivité en milieux aqueux. Néanmoins la construction de métallo-enzymes de dirhodium (II) par une telle approche implique des conditions non dénaturantes pour les enzymes/peptides hôtes.

4.1 : Synthèse par échange de ligands

Les premières synthèses de métallo-peptides artificiels de dirhodium (II) sont décrites dans les années 2009 dans le groupe de Zackary Ball.³⁸ La construction de ces catalyseurs s'appuie sur un échange de ligand entre deux résidus carboxylates d'un peptide et le complexe *cis*- $Rh_2(OAc)_2(tfa)_2$ en milieu aqueux à pH 4.5. (Figure I – 4) Le peptide **ZF** sélectionné lors de ces travaux est une séquence modifiée d'une région de métallo-enzyme naturelle de zinc (ZIF268). Cette région de l'enzyme possède deux cystéines permettant l'ancrage du zinc. Ainsi, pour une application aux complexes de dirhodium, ces deux cystéines sont remplacées par des aspartates (D). Ces aspartates correspondent aux résidus carboxylates réactifs lors de l'échange de ligand. La séquence **ZF** présente ainsi uniquement ces deux carboxylates afin d'avoir un

contrôle et éviter la formation de mélanges de complexes. Le métallo-peptide **ZF-Rh₂(OAc)₂** est obtenu avec 70 % de rendement après 16 heures de réaction.

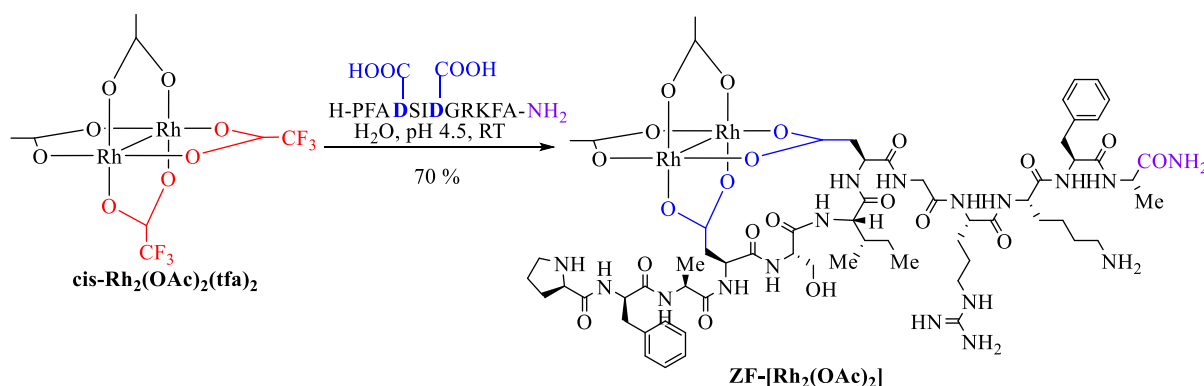


Figure I – 4 Synthèse réversible de métallo-peptide par échange de ligand

Cette méthode de synthèse pour les métallo-peptide de dirhodium (II) s'avère sélective et efficace pour des groupements carboxylates riches. Elle peut être réalisée en présence de groupements compétitifs tels que des amines libres, le carboxamide et des guanidines. Par ailleurs, l'ancrage de peptide par échange de ligand grâce aux groupements carboxylates présente l'avantage d'être réversible. En présence d'un tampon d'acétate de potassium (0.1M, pH 6) le peptide et du Rh₂(OAc)₄ peuvent être récupérés.

Une fois synthétisé et isolé, la structure du complexe **ZF-Rh₂(OAc)₂** est étudiée en milieu aqueux. Les premières investigations sont menées par dichroïsme circulaire (DC) dans l'eau. La séquence peptidique **ZF** libre présente un pic négatif à 200 nm concordant avec une structure en pelote statistique non périodique. Néanmoins, une fois liée au dirhodium (II), l'analyse DC montre la disparition du pic à 200 nm au profit d'un nouveau pic à 235 nm. En accord avec la littérature, ce pic à 235 nm serait indicatif d'une structure périodique en boucle. Ce type de structure en boucle est retrouvé dans des séquences présentant des ponts disulfures ayant un espacement (*i, i+3*). L'analyse DC montre donc que l'association de **ZF** au dirhodium (II) favorise cette structure secondaire du peptide. Cet impact est conforté par l'extrapolation des données d'analyse RMN 2D (COSY, NOESY, ROESY, HSQC-¹³C, HSQC-¹⁵N) par un logiciel de simulation moléculaire dynamique, CNS. La simulation indique au moins 16 structures possibles présentant une structure secondaire périodique. Cette première synthèse de métallo-peptide montre que le couplage de peptides à des complexes de dirhodium (II) peut favoriser un ordre et donc une stabilisation de la structure secondaire des peptides.

Dans la continuité de ces travaux, Ball a réalisé la synthèse sélective de divers métallo-peptides de dirhodium (II) par échange de ligand à partir du *cis*-Rh₂(OAc)₂(tfa)₂. Ces synthèses ont mis en évidence l'impact du dirhodium sur la stabilisation de structures secondaires de peptides d'une longueur de 18 acides aminés. La synthèse sélective à partir du *cis*-Rh₂(OAc)₂(tfa)₂ a permis d'explorer une large gamme de peptides et d'identifier des séquences dans lesquelles les peptides du complexe formé présentent une structure secondaire périodique.^{39,40} Dans ces travaux Ball a mis en évidence que l'utilisation de séquences peptidique présentant des glutamates en position (*i*, *i*+3) ou (*i*, *i*+4) permet une chélation au complexe de dirhodium ainsi qu'une stabilisation ou une induction de structure secondaire périodique. Ce comportement est également observé dans les séquences peptidiques portant des aspartates en position (*i*, *i*+4). A titre d'exemple, il est à citer l'utilisation des peptides (**EE3** et **EE4**) pour la synthèse de métallo-peptide.³⁹(Figure I – 5) Ces peptides présentent en solution une structure secondaire en hélice α . Après chélation du complexe de dirhodium par les glutamates de ces peptides, l'analyse par DC démontre un renforcement du caractère hélicoïdal du peptide indiquant une stabilisation des hélices α dû au complexe de dirhodium. Cette stabilisation est plus prononcée dans le cas des séquences portant des aspartates en position (*i*, *i*+4).

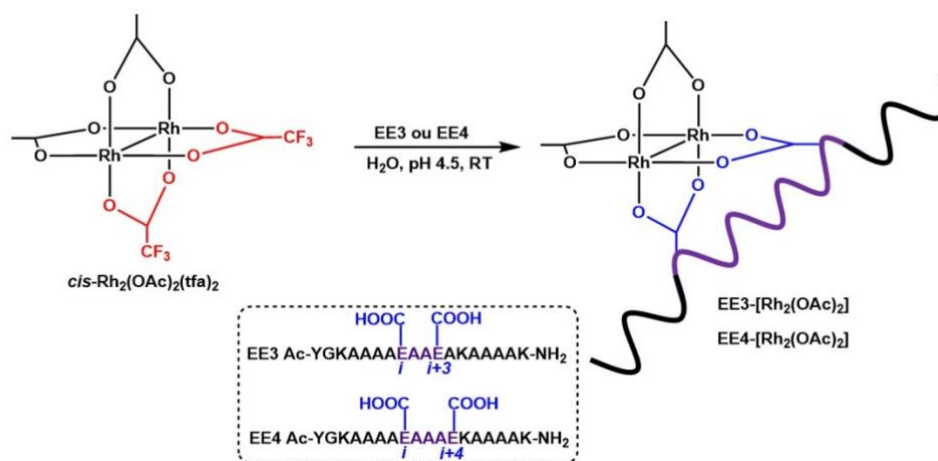


Figure I – 5 Synthèse de dirhodium (II)-peptide, induction d'hélice α ³⁹

Ball a également observé que l'utilisation de la séquence Aspartate (*i*, *i*+4) couplée au complexe de dirhodium permet l'induction d'une structure secondaire périodique. Dans le cas du nonapeptide KADAALDAK (**DD4**) il a montré que la chélation au complexe de dirhodium permet l'induction d'une structure en hélice α .⁴⁰ (Figure I – 6)

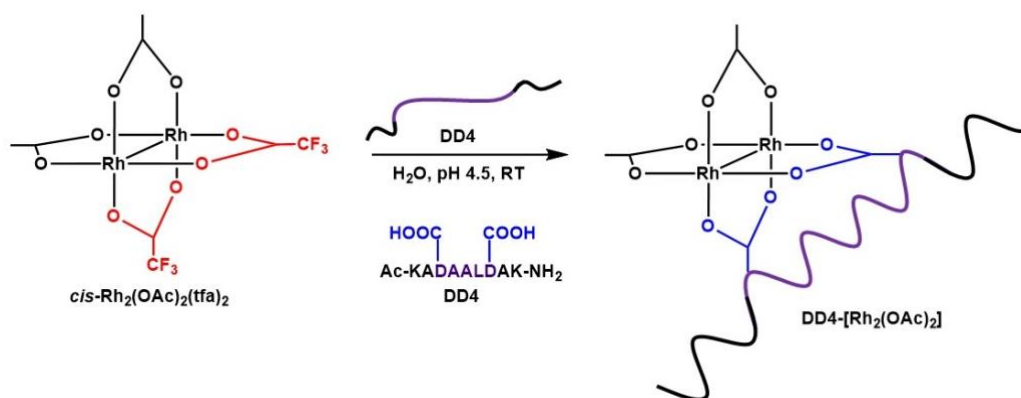


Figure I – 6 Induction d'hélice α , synthèse de métallo-peptides de dirhodium (II) ⁴⁰

Depuis ces travaux, Ball a synthétisé des métallo-peptides de dirhodium (II) exclusivement par échange de ligand à partir des complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n(\text{tfa})_{4-n}$.^{41–43} En moyenne, la synthèse de métallo-peptides par cette méthode conduit à des rendements entre 50 et 80 % en produit isolé. A travers ces travaux, Ball a montré que l'ancrage de peptides ayant des séquences **DXXXD** (D= aspartate) ou **EXXE** (E= glutamate) à des complexes de dirhodium (II) induit une structure secondaire périodique dans l'environnement du complexe. Cette structure secondaire chirale représente la seconde sphère de coordination du complexe et peut donc présenter un intérêt en catalyse asymétrique.

4.2 : Synthèse par fonctionnalisation directe de la partie organique

Une seconde approche de synthèse de métallo-enzyme de dirhodium (II) a été mise en œuvre par Lewis en 2014.²¹ Celle-ci s'appuie sur la fonctionnalisation directe de la partie organique du complexe de dirhodium **9** par réaction de cycloaddition d'azoture de Huisgen (Strain-promoted azide-alkyne cycloaddition, SPAAC), chimie click. (Schéma I – 5)

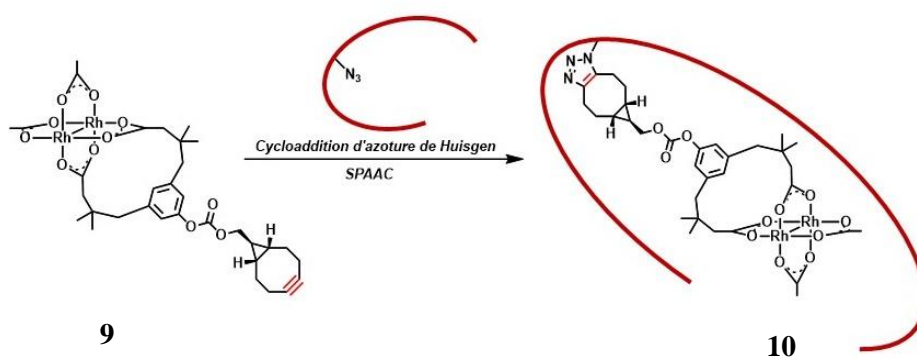


Schéma I – 5 Synthèse de métallo-enzyme par fonctionnalisation directe

Cette méthode d'ancrage permet à la fois de s'affranchir de la sélection de résidu peu réactif et d'obtenir une chimiosélectivité ainsi qu'une localisation choisie définie dans l'enzyme. En effet, l'enzyme est chimiquement modifiée pour porter la fonction azoture nécessaire à la chimie click. Par ailleurs, cette méthode permet également de favoriser un ancrage à l'intérieur de l'enzyme plutôt qu'à sa surface et ainsi une intégration plus optimale du métal à l'intérieur de la poche chirale. Néanmoins, cette méthode requiert la modification et la purification de l'enzyme hôte. De plus, contrairement à l'échange de ligand, la fonctionnalisation directe implique la synthèse au préalable d'un ligand portant une fonction alcyne puis la synthèse et la purification du complexe précurseur de la réaction de chimie click. Lors des travaux de Lewis, la synthèse du complexe précurseur **9** implique dix étapes dont la dernière présente un rendement de 50 %. (Figure I – 7)

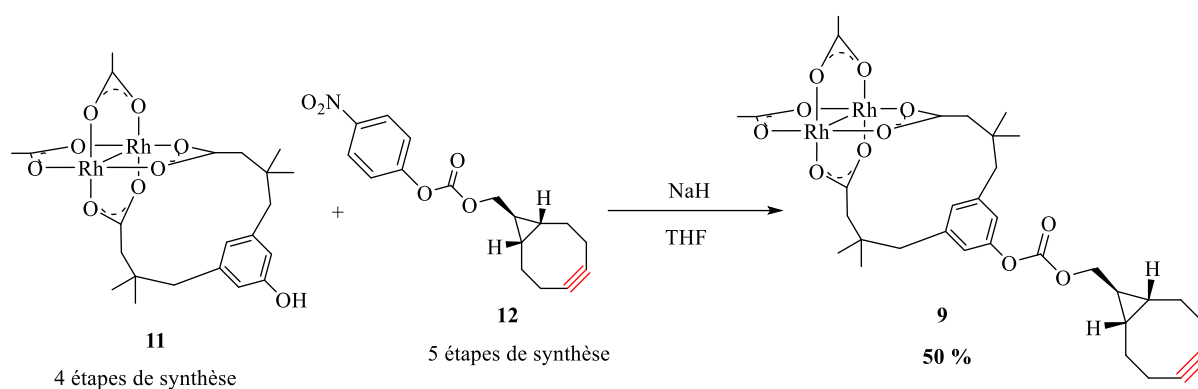


Figure I – 7 Synthèse du complexe précurseur

Ainsi, cette méthode nécessite de multiples manipulations des complexes de dirhodium (II) et donc des pertes plus significatives lors des mises en œuvre des réactions et de leurs purifications. A notre connaissance seuls ces travaux de Lewis sont décrits dans la littérature pour la synthèse de métallo-enzymes de dirhodium par cette méthode. La métallo-enzyme synthétisée est basée sur une protéine α , β -barrel tHisF thermostable. Le centre métallique est habillé d'un ligand chélatant de type Du Bois modifié servant à la fois d'espaceur et d'ancrage entre l'enzyme et le métal. Le contrôle de l'introduction de l'azoture permet un ancrage du dirhodium entre 20 et 25 Å de distance du pore extérieure de la structure cylindrique de la protéine. La métallo-enzyme obtenue n'est pas isolée ; néanmoins la spectrométrie de masse MALDI permet d'évaluer une conversion de 70 %. Suivant la position des mutations effectuées le long de la protéine, cette conversion varie entre 50 et 90 %.

A notre connaissance seules ces deux approches d'ancrages de peptide/enzyme (échange de ligand, chimie click) sont décrites dans la littérature pour la synthèse de métallo-enzyme artificielle de dirhodium (II).

4.3 : Applications en synthèse

La réaction d'insertion Si-H avec des espèces métal-carbènes est l'une des premières à être mises en œuvre pour l'évaluation de l'activité catalytique des catalyseurs hybrides de dirhodium (II).⁴⁰ L'aptitude de la métallo-peptide de dirhodium (II) est évaluée avec l'insertion de divers α -diazophénylacétate **13** dans la liaison Si-H du diméthylphénylsilane **14**. (Figure I – 8)

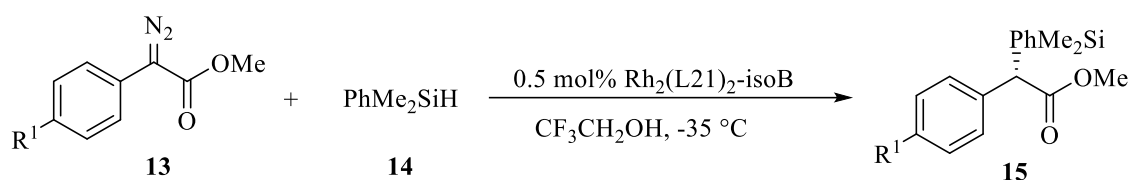


Figure I – 8 Évaluation des performances, Réaction d'insertion Si-H

L'insertion Si-H est catalysée par 0.5 mol% de catalyseur dans un mélange trifluorométhanol/DCM à $-35\text{ }^\circ C$. Ces premières réactions ont montré que la pureté des isomères (parallèle/antiparallèle) des métallo-peptides a un impact sur l'induction chirale. En effet, lors d'une catalyse à $0\text{ }^\circ C$ par un mélange des deux isomères l'*e.e.* observé est de 32 %. Lorsque l'isomère antiparallèle est utilisé pur, celui-ci permet d'obtenir jusqu'à 45 % d'*e.e.* Par ailleurs, de meilleurs *e.e.* sont obtenus à basse température. En effet, l'abaissement de la température à $-35\text{ }^\circ C$ permet d'obtenir un *e.e.* de 58 %. Outre les paramètres de température et de pureté, l'optimisation de la séquence peptidique permet d'obtenir des produits d'insertion allant jusqu'à des *e.e.* de 99 %.

Les métallo-peptides artificiels de dirhodium (II) présentent également des applications pour la modification chimique de peptides. Dans un esprit analogue à une activité enzymatique, le groupe de Ball a développé un métallo-peptide de dirhodium (II) **16** permettant la modification covalente et sélective de résidus aromatique (tryptophane) de peptide.⁴⁴ (Figure I – 9)

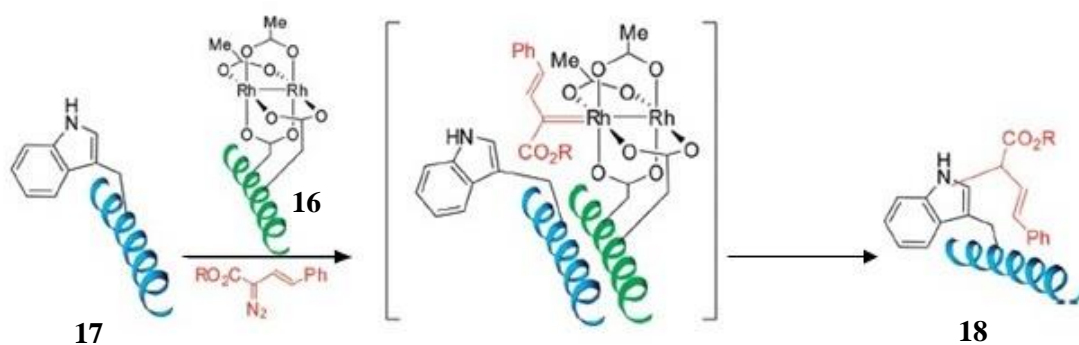


Figure I – 9 Modification sélective de résidus tryptophane (*Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (19), 6660.)

Le métallo-peptide d'intérêt **16** est construit de sorte à ce que la seconde sphère de coordination permette une reconnaissance moléculaire avec le peptide d'intérêt **17**. Cette reconnaissance permet de placer à proximité l'espèce métal-carbène et le résidu tryptophane à modifier. La reconnaissance moléculaire a lieu entre des résidus hydrophobes (a, d – Schéma I – 6) de peptides à structure secondaire en hélice α . Ces résidus permettent la formation d'une interface hydrophobe qui augmente l'ordre de la structure.

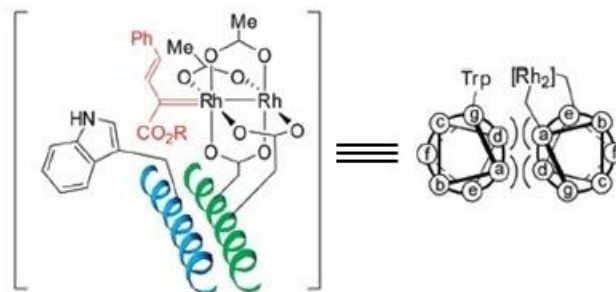


Schéma I – 6 Reconnaissance moléculaire, interface hydrophobe (*Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132 (19), 6660.)

Par la suite, la réactivité du complexe de dirhodium (II) permet la modification chimiosélective du peptide. Cette réaction est mise en œuvre en milieu aqueux tamponné à pH 6.2. En effet, les métallo-peptides de dirhodium (II) présentent une stabilité aux échanges de ligand avec les carboxylates à $\text{pH} \leq 7$. En présence de 10 mol% de catalyseur, le résidu tryptophane est modifié avec plus de 95 % de conversion. Néanmoins, ces conditions de réactions requièrent 70 équivalents du dérivé diazoïque. Enfin, Ball a montré que la position du tryptophane dans la structure peptidique ne semble pas significative. Il a été observé, avec la même efficacité, la modification covalente d'un tryptophane placé au hasard dans la structure peptidique. Par

ailleurs, Ball a montré que ces métallo-peptides permettent également une modification covalente sélective de résidus phénylalanine et tyrosine. Ces performances sont remarquables eu égard à la sensibilité de ces résidus aux espèces métal-carbènes. La tyrosine étant sensible à l'éthérisation de l'alcool par réaction d'insertion O-H. Dans le cas de la phénylalanine, il peut être observé une réaction d'insertion C-H aromatique, C-H benzylique ou une réaction de Büchner.⁴⁵ De plus, la reconnaissance moléculaire motrice de la sélectivité met en jeu une interaction faible métallo-peptide/protéine ($K_d = 1 - 20 \mu\text{M}$) à des concentrations biologiquement rationnelles.

Dans la continuité de ces travaux, Ball a montré le potentiel et l'efficacité de métallo-peptides artificiels de dirhodium (II) pour la modification de structures biologiques représentant un défi plus important.^{42,46,47} En effet, il a démontré la capacité de métallo-peptides artificiels de dirhodium (II) à réaliser la modification sélective post-traductionnelle d'un domaine ciblé d'une petite protéine naturelle ($M < 20 \text{ kDa}$).⁴² Lors de ces travaux, il est observé une nécessité de la pureté de la protéine engagée. Celle-ci favorise une interaction prédominante en solution entre la protéine et le catalyseur. Ainsi, la pureté de la protéine a un impact direct sur l'activité catalytique du métallo-peptide.⁴² Néanmoins, il est à retenir que des changements subtils (modification d'un acide aminé) dans la structure peptidique du catalyseur engendrent un impact significatif sur l'activité catalytique, en particulier la sélectivité du catalyseur.⁴² Ceci s'explique par la relation étroite entre l'efficacité du catalyseur et la reconnaissance supramoléculaire avec le domaine à modifier.

Récemment, le groupe de Lewis a développé une cascade réactionnelle impliquant une métallo-enzyme de dirhodium (II) et une réductase. La métallo-enzyme artificielle s'est avérée active dans un couplage chimio et stéréosélectif de dérivés diazoïques pour la formation préférentielle d'alcènes *E*. La réductase présente dans le milieu réactionnel permettant la réduction de l'alcène intermédiaire **21** vers le succinate **22**.⁴⁸ (Figure I – 10) La métallo-enzyme développée est basée sur un prolyle oligopeptidase ayant une mutation de la serine 477 par une *p*-azidophénylalanine non naturelle permettant de réaliser la bioconjugaison.⁴⁹ L'évolution dirigée de cette biomolécule, par mutagenèse combinatoire du codon (*CCM*),⁵⁰ a permis aux auteurs d'optimiser la réactivité de la métallo-enzyme pour l'obtention d'alcène *E*. Ces derniers peuvent être obtenus avec des rendements allant jusqu'à 76 % selon les substituants des dérivés engagés. L'obtention de l'alcène *E* est nécessaire vis-à-vis de la réductase ciblée. Cette dernière est spécifique aux alcènes *E*. La synergie entre le catalyseur et la réductase leur permet d'accéder

en *one-pot* à des dérivés succinates avec d'excellentes énantiosélectivités (> 99 %) en milieu aqueux.

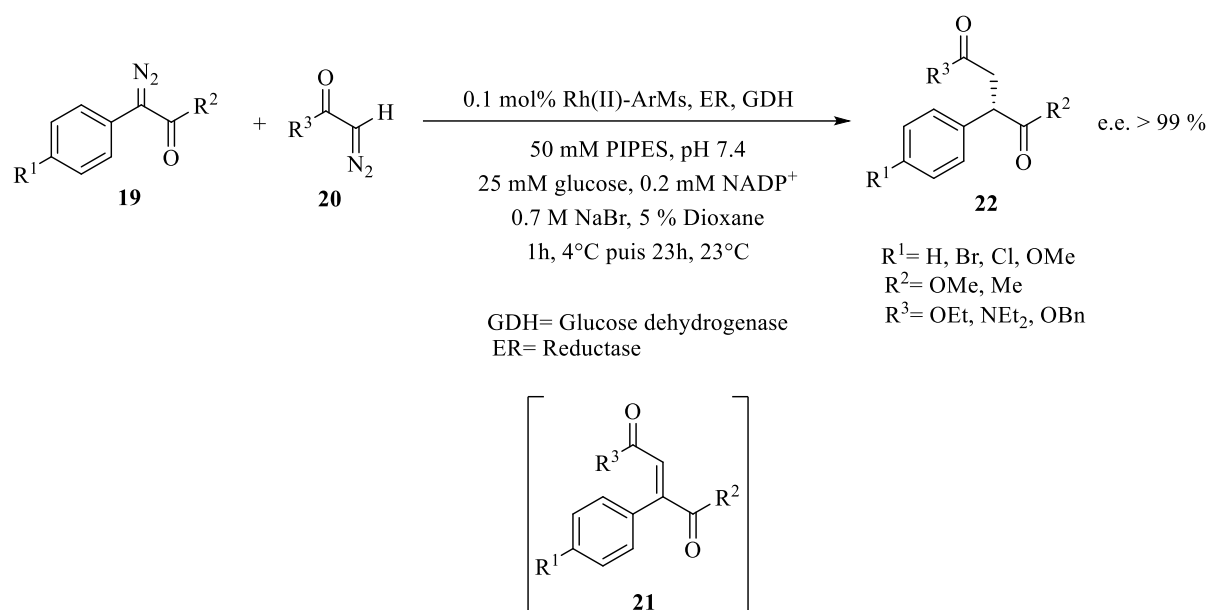


Figure I – 10 Cascade chimio et stéréosélective, couplage C-C et réduction d'alcènes E

4.4 : Conclusion synthèse et application de métallo-enzyme/peptide de Rh (II)

La synthèse de catalyseurs hybrides de dirhodium (II) s'appuie essentiellement sur de l'échange de ligand avec des carboxylates. A notre connaissance peu de méthodes permettent un ancrage de la biomolécule par fonctionnalisation directe de la partie organique de la 1^{ère} sphère de coordination. Les applications de ces catalyseurs dans des réactions de transfert de carbènes ont montré que ces catalyseurs permettent un meilleur contrôle de la sélectivité (stéréo et chimio) des réactions. Les réactions catalysées permettent l'accès à des produits stéréo-enrichis avec d'excellentes énantiosélectivités tout en travaillant en milieu aqueux. D'un point de vue catalytique les charges engagées peuvent être faibles (jusqu'à 0.01 mol%) et offrir de haut *T.O.N.* et *T.O.F.* Néanmoins, il a été montré que les substrats engagés (dérivés diazoïques) sont le plus souvent en excès. Un criblage par évolution dirigée de la biomolécule s'avère souvent nécessaire afin d'identifier des biomolécules optimisées pour une réaction ciblée. Par ailleurs, il a également été observé certaines dégradations de la biomolécule une fois l'espèce métal-carbène formée. Ces dégradations entraînant le plus souvent une baisse d'activité du catalyseur et/ou une perte de sélectivité.

Bien qu'offrant un outil performant pour la catalyse, l'investissement nécessaire pour la synthèse d'une métallo-enzyme/peptide de dirhodium (II) spécifique à une réaction semble être un frein au développement de cette chimie. Néanmoins, les travaux de Ball permettent d'entrevoir des applications en chimie médicinale qui justifient cet investissement. Ces applications allant de la modification post-traductionnelle de protéine ^{42,46}, l'identification d'inhibiteurs de croissance de tumeurs ^{51,52} ou encore à la modification sélective d'anticorps.⁵³ Parallèlement, l'exploitation de tels complexes dans des réactions abiotiques reste un domaine qui se limite à quelques réactions modèles parmi lesquelles la cyclopropanation tient un rôle prépondérant. Nous nous intéresserons donc dans les paragraphes suivants à cette réaction, puis à une seconde n'ayant eu que peu d'applications en présence de métallo-enzymes artificielles. Toutefois, intéressons-nous en premier lieu à l'activité catalytique liée à l'espèce active dirhodium (II) – carbène dans un contexte général. Cet intérêt s'articule autour de la structure et de la réactivité des carbènes.

5. Carbènes, dérivés diazoïques, Rh(II) – carbène

5.1 : Carbènes et Carbénoïdes

Les premiers carbènes sont décrits comme des curiosités chimiques dans les travaux de Büchner, Curtius ⁵⁴ et Staudinger.⁵⁵ Depuis, ces espèces sont généralement décrites et caractérisées par un carbone neutre divalent hybridé sp^2 avec six électrons sur sa couche de valence et l'orbitale p_y couramment appelée p_π vacante. Les carbènes présentant une géométrie coudée (hybridation sp^2) ont pour *LUMO* la p_π et pour *HOMO* l'orbitale hybridée sp^2 appelée σ . Bien que rares, certains carbènes ont une géométrie linéaire. Dans ce cas, le carbone est hybridé sp et présente des orbitales frontières composées des orbitales dégénérées p_y et p_x . (Schéma I – 7)

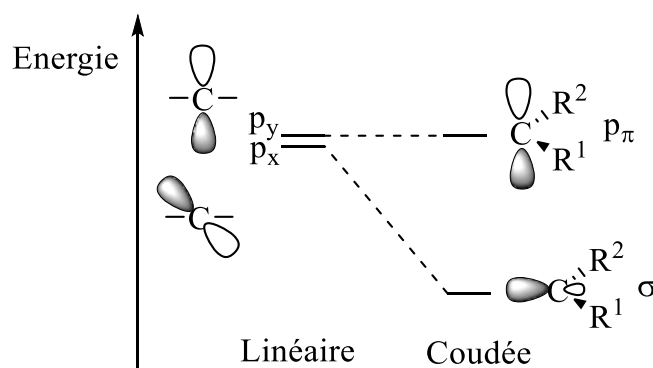


Schéma I – 7 Nature des *HOMO* et *LUMO* suivant la géométrie des carbènes

Les carbènes présentent deux électrons sur leurs de couche de valence qui ne sont pas impliqués dans une liaison covalente. Ces derniers entraînent la formation d'au moins deux configurations électroniques possibles et ainsi deux classes de carbènes. (Schéma I – 8) La première classe est celle dite singulet, les deux électrons occupent l'orbitale σ avec des spins antiparallèles laissant l'orbitale p_π vacante. La seconde classe de carbène est dite triplet, chacune des orbitales p_π et σ étant occupées par un électron avec des spins parallèles suivant la règle de Hund.⁵⁶

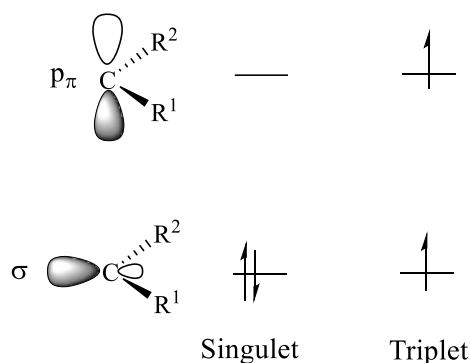


Schéma I – 8 Carbènes singulet et triplet

Les carbènes sont des espèces hautement réactives qui peuvent être stabilisées en modulant les propriétés électroniques et l'encombrement stérique de leurs substituants.⁵⁶ Ceux-ci peuvent également être stabilisés par complexation avec un métal de transition, conduisant ainsi à un carbénoïde selon la nomenclature IUPAC.⁵⁷ Néanmoins, le terme carbénoïde est également utilisé pour décrire les espèces organométalliques présentant un groupement partant et le métal sur un site carboné (pouvant ainsi effectuer une α -élimination). Un exemple de carbénoïde est l'iodure de iodométhylezinc utilisé dans la réaction de cyclopropanation de Simmons-Smith⁵⁸ ou certaines espèces d'Or (I).⁵⁹ (Schéma I – 9) Ces espèces peuvent être en équilibre avec leur forme métal-carbène par addition/élimination du nucléofuge.

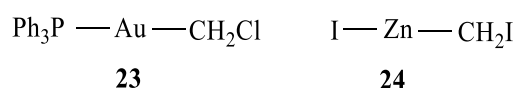


Schéma I – 9 Exemples sélectionnés de carbénoïdes

Au-delà de la terminologie utilisée, la distinction entre carbénoïde et métal-carbène semble pertinente d'un point de vue mécanistique. En effet, l'un ou l'autre peut être l'espèce active

dans le mécanisme.⁶⁰ Dans ce manuscrit, notre intérêt porte sur les espèces métal-carbènes comme espèce active.

5.2 : Métal – carbène

Les carbènes peuvent être stabilisés par complexation avec un métal de transition. Cette stabilisation conduit à la formation d'espèces métal-carbènes. Dans ce cas le carbène est un ligand du métal de type L pour le carbène singulet et X₂ pour le carbène triplet. Il apporte donc deux électrons au métal. Classiquement, les complexes de métaux-carbènes sont répartis en deux sous-catégories : (i) les carbènes de Schrock, nucléophiles, décrits pour la première fois en 1974 ;⁶¹ (ii) les carbènes de Fischer, électrophiles, décrits pour la première fois en 1964.⁶² (Schéma I – 10) Les carbènes de Fischer sont généralement observés avec les métaux de transitions tardifs et possèdent un hétéroatome π-donneur qui stabilise l'orbitale π vacante du carbène. Les carbènes de Schrock sont eux principalement observés avec les métaux précoces.

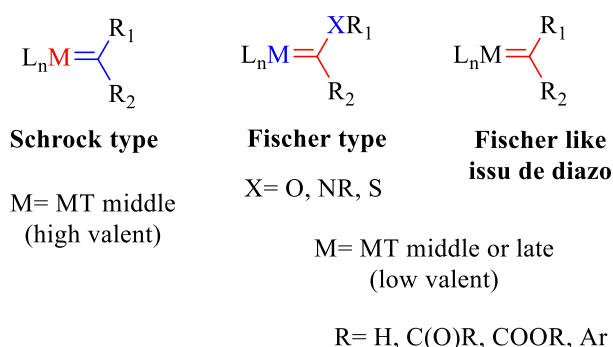


Schéma I – 10 Type de métal-carbène suivant le métal de transition

5.3 : Métal – carbène par décomposition de dérivé diazoïque

Une première description de réaction pouvant correspondre à un transfert de carbène à partir de dérivé diazoïque est décrite dès le début du XX^e siècle dans les travaux de Silberrad et Roy.⁶³ Ces derniers mettent en œuvre la réaction de l'éthyldiazoacétate (EDA) **25** en présence de poussière de cuivre à 80 °C. (Figure I – 11)

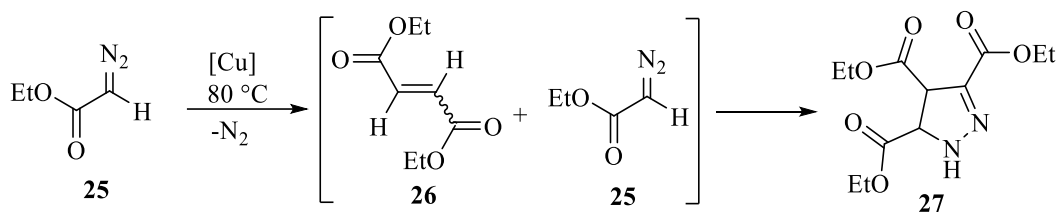


Figure I – 11 Réaction de Silberrad et Roy ⁶³

Ces conditions réactionnelles conduisent dans un premier temps à la formation du produit **26**. Celui-ci, correspond au produit de dimérisation de **25**. L'observation d'un dégagement gazeux instantané semble indiquer l'élimination de N₂,⁶³ et la formation d'une espèce cuivre-carbène. En effet, lorsque la réaction est réalisée sans poussière de cuivre il n'est pas observé de dégagement gazeux instantané. Par ailleurs, le produit **27** n'est observé qu'après un certain temps. Ainsi, à la vue des conditions réactionnelles, **26** pourrait être issu de la formation d'une espèce cuivre-carbène. Par la suite, le produit **26** réagit comme dipolarophile dans une réaction de cycloaddition avec l'EDA jouant le rôle de dipôle 1,3 pour conduire à la 2-pyrazoline **27**. Par ailleurs, cette réaction de cycloaddition [3+2] avait précédemment été décrite dans les travaux de Buchner et Von der Heide.⁶⁴ Ainsi, cela confirme que le produit **27** obtenu par Silberrad et Roy dans leurs conditions réactionnelles est issu de **26**. Ces premiers travaux mettent en lumière l'action du cuivre sur un dérivé diazoïque sans pour autant en indiquer le rôle et le mécanisme d'action. Par ailleurs, la poussière de cuivre étant un mélange de Cu(0), Cu(I), Cu(II) il n'est pas possible de conclure sur l'espèce engagée dans la réaction.

Depuis ces travaux pionniers de 1906, l'utilisation de dérivés diazoïques comme précurseurs de métal-carbène s'est généralisé. Les dérivés diazoïques sont devenus des outils efficaces en synthèse organique moderne.^{56,65-68}

5.3 – a : Généralités, Structure générale des dérivés diazoïques

Comme évoqué précédemment les dérivés diazoïques sont des sources connus pour la formation d'espèces carbéniques. Ils constituent une des classes de réactifs la plus utilisée en synthèse organique.⁶⁹⁻⁷⁶ En effet, du fait de la libération facile et irréversible de diazote thermodynamiquement favorisée, ces composés sont des molécules intrinsèquement réactives. Le premier dérivé diazoïque, l'EDA, est préparé en 1883 par Curtius.⁷⁷ Les dérivés diazoïques sont des molécules de formule générale R₂CN₂ dans le quel le groupe diazoïque possède une

structure linéaire comme on peut s'y attendre à partir de ses formes mésomères (triple liaison dans **M1** et cumulène dans **M2**). (Schéma I – 11)

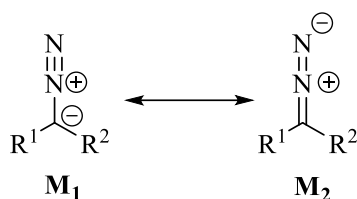


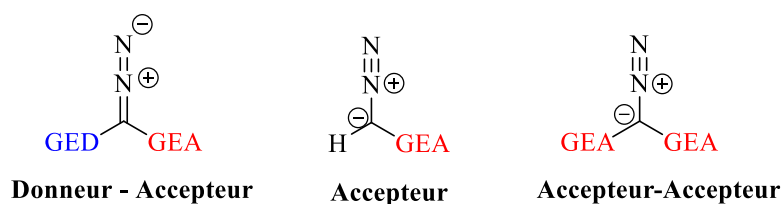
Schéma I – 11 Structures de résonance des dérivés diazoïques

En outre, comme l'indiquent les formes mésomères **M1** et **M2**, il existe une polarité négative sur l'atome de carbone portant l'azote. Ainsi, il est observé la délocalisation des électrons entre trois centres. **M1** et **M2** illustrent donc le caractère 1,3-dipolaire des dérivés diazoïques. Ainsi, en accord avec ces structures de résonance le carbone portant l'azote peut présenter à la fois un caractère nucléophile de carbanion (**M1**) et un caractère électrophile d'iminium (**M2**). Les dérivés diazoïques peuvent ainsi présenter un caractère ambivalent.

5.3 – b : Généralités, Stabilité et Réactivité des dérivés diazoïques

La stabilité des dérivés diazoïques est influencée par le substituant du carbone portant le groupement diazoïque. En effet, suivant son caractère électro-attracteur (**GEA**) ou électro-donneur (**GED**) il y a stabilisation ou non du groupement diazoïque.

Ainsi, un substituant **électro-attracteur** stabilise le groupement diazoïque par délocalisation de la densité électronique du carbone portant l'azote vers le(s) substituants électro-attracteurs. Cette délocalisation défavorise ainsi une réaction d' α -élimination. A l'inverse, un substituant **électro-donneur** déstabilise le groupement diazoïque en l'enrichissant en densité électronique et favorise la libération de diazote. Ainsi trois types de dérivés diazoïques sont généralement acceptés, du moins stable au plus stable : Donneur-Accepteur (D/A), Accepteur (A) et Accepteur-Accepteur (A/A). (Schéma I – 12) Bien entendu, lorsque la stabilité augmente, la réactivité diminue.



GEA= CO₂R, COR, CONR₂, CN, CF₃

GED= Aryle, vinyle, hétéroaryle

Schéma I – 12 Classes de dérivés diazoïques

Dans le cadre de ce travail, nous nous intéresserons aux dérivés diazoïques donneur-accepteur. En effet ceux-ci présentent un bon compromis entre stabilité et réactivité.

5.3 – c : Extrusion de N₂, métal électrophile versus métal nucléophile

La formation d'espèce métal-carbène par décomposition de dérivé diazoïque et donc l'élimination de N₂ peut suivre deux mécanismes selon le caractère donneur ou accepteur du centre métallique.^{78,79} Dans le cas d'un centre métallique insaturé au sens de la règle des 18 électrons (acide de Lewis), la première étape est la réduction du centre métallique. Celle-ci, par réaction entre le métal et le dérivé diazoïque sous sa forme **M1**, conduit au carbénoïde **28**.⁸⁰ Par la suite, l'enrichissement du métal par le carbone permet la rétrodonation des électrons du métal vers le carbone concomitante à l'élimination de N₂ conduit à l'espèce métal-carbène **29**. (Schéma I – 13)

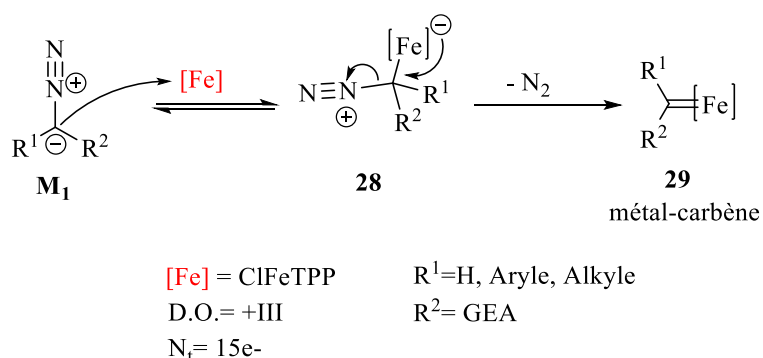


Schéma I – 13 Formation de métal-carbène, exemple centre métallique insaturé ⁶⁸

Dans le second cas (centre métallique riche en électrons), la première étape correspond à l'oxydation du centre métallique. Dans ce cas, il y aurait addition du centre métallique dans la liaison C=N du dérivé diazoïque sous forme **M2** pour former **30**.⁷⁸ Cette addition rend le centre métallique accepteur ainsi, la donation des électrons vers le centre métallique génère la rupture de la liaison C–N et donc l'élimination de N₂ menant à l'espèce métal-carbène **29**. Le métal-carbène **29** formé présente un centre carbénique de nature électrophile. (Schéma I – 14)

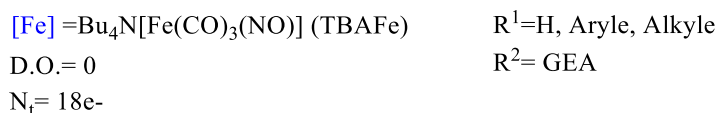
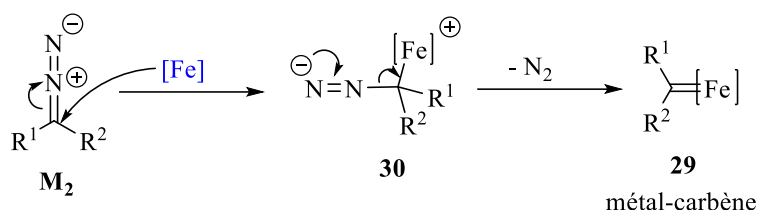


Schéma I – 14 Formation de métal-carbène, exemple centre métallique riche ⁶⁵

Parmi tous les métaux utilisés pour la décomposition des dérivés diazoïques en carbène, les complexes de dirhodium (II) tiennent une place particulière du fait de la diversité des réactions catalysées par le métal-carbène formé. (cycloadditions [2+1]: Insertion X–H, cyclopropanation, cyclopropénation, formation d'ylure, insertion NHC–BH₃).^{81,82} Par ailleurs, la structure en roue à aubes de ces complexes permet une modulation originale des ligands afin d'induire de la chimio-sélectivité ⁸³ et/ou de la stéréo-sélectivité.^{81,84}

5.4 : Métal – carbène de dirhodium (II)

Comme évoqué précédemment, les premières caractérisations de complexes de dirhodium (II) sont décrites dès 1962.³⁰ Cependant, leurs aptitudes à promouvoir la décomposition de dérivés diazoïques et leurs efficacité dans les réactions de transferts de carbènes ne sont décrites qu'à partir des années 1970 dans les travaux de Teyssié.^{85–87} Ce dernier démontre leurs efficacité dans des réactions d'insertions C–H et O–H ainsi que dans des réactions de cyclopropanation. Depuis, ces complexes ont fait l'objet d'une large utilisation dans les réactions de transferts de

carbènes. En effet, l'efficacité de ces complexes réside dans le caractère chimio-, régio- et stéréo-sélectif des réactions qu'ils catalysent ainsi qu'un recours à de très faibles charges catalytiques (impliquant donc des *T.O.N.* et des *T.O.F.* élevés).⁸⁸⁻⁹⁰

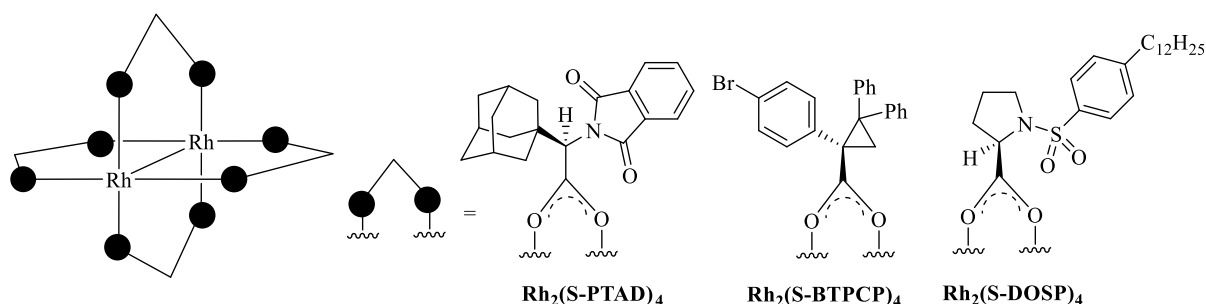


Schéma I – 15 Variation des ligands autour du Rh(II)

Cette efficacité pour les réactions de transfert de carbène semble être liée à la formation d'une liaison métal – carbène présentant une interaction à 3 centres et 4 électrons (3c/4e).^{91,92} (Schéma I – 16)

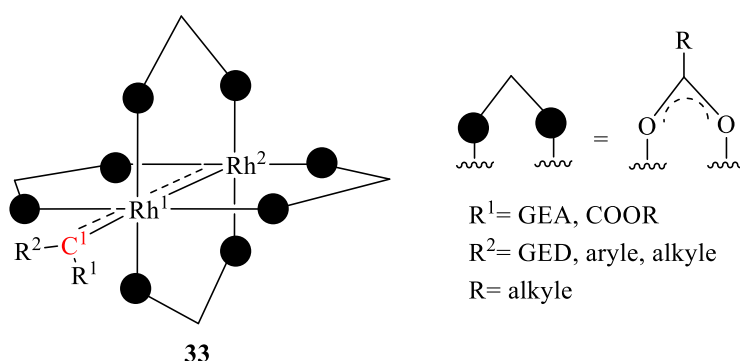


Schéma I – 16 Structure générale admise d'une espèce dirhodium (II) – carbène

5.4 – a : Mécanisme et cinétique de formation de l'espèce dirhodium (II) – carbène

La formation du dirhodium (II) – carbène (**33**) suit le mécanisme de formation des espèces métalliques insaturées vu précédemment. (Schéma I – 17). Il a été prouvé que la première étape de décomposition est la formation du diazonium **32**. La formation de **32** correspond à une réaction acide/ base de Lewis. En effet, il n'est pas observé de rétrodonation du rhodium vers le diazonium dans l'espèce **32**.⁹³ La seconde étape est l'élimination de N_2 et la formation de **33**.

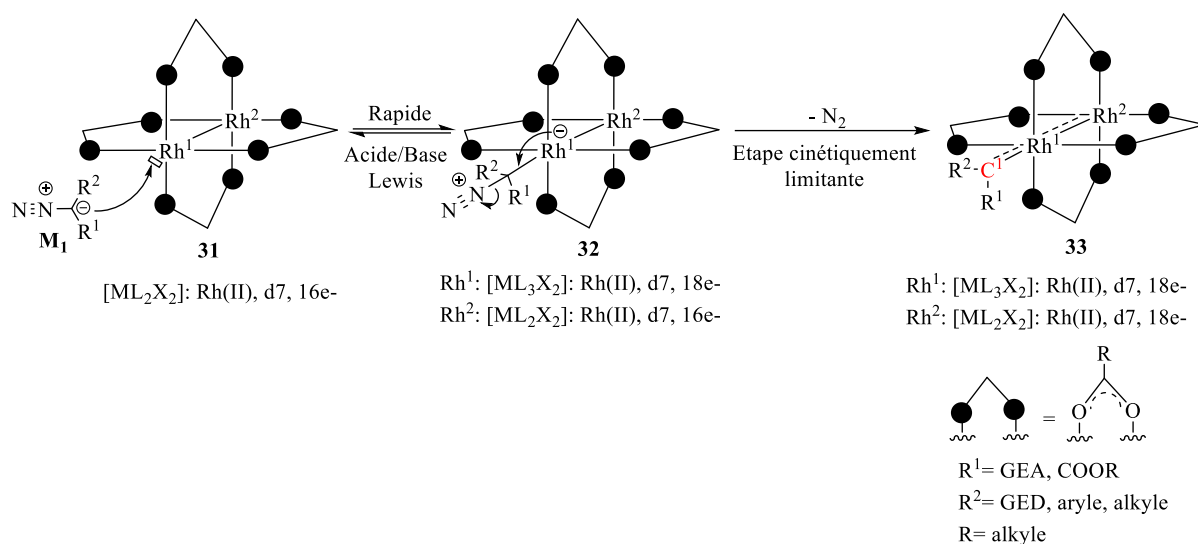


Schéma I – 17 Formation admise d'espèces Rhodium (II) – carbène

D'un point de vue cinétique, des études par analyses d'effet isotopique ou par corrélation linéaire de l'énergie libre s'accordent pour montrer que la réaction acide/base de Lewis est un équilibre rapide.⁹⁴⁻⁹⁶ L'élimination de N_2 est l'étape cinétiquement limitante dans le mécanisme de formation de **33**.^{94,95,97} Par ailleurs, la présence de substituants électro-donneurs favorise l'élimination de N_2 .⁹⁵

5.4 – b : Dirhodium (II) – carbène, Interaction 3c/4e

Le métal-carbène **33** issu de l'élimination de N_2 présente une structure dans laquelle le carbène est coordonné en position axiale.^{89,91} (Schéma I – 18) La représentation **33** illustre l'interaction 3c/4e. En effet, cette interaction est marquée par le caractère « liaison double » partagée sur trois centres à travers les liaisons Rh^2-Rh^1 et Rh^1-C^1 . (**33A** et **33B**)^{92,93}

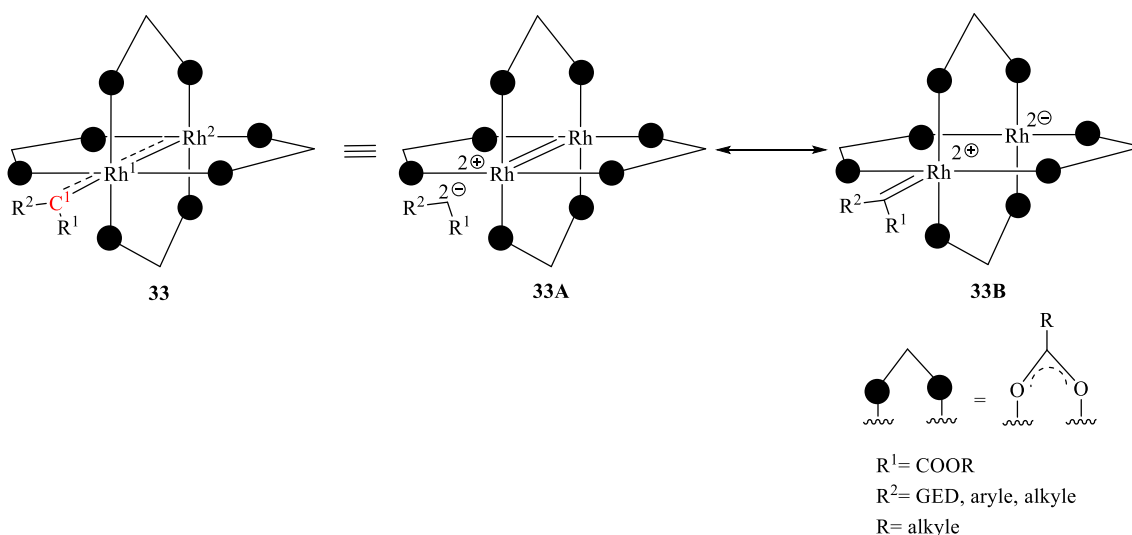


Schéma I – 18 Structures de résonance de **33**

Les calculs théoriques DFT de Berry et Nakamura ont montré une interaction à trois centres et deux électrons. Celle-ci est issue du recouvrement orbitale latérale de l'orbitale moléculaire Rh–Rh π^* et de l'orbitale moléculaire vacante p_π du carbène. Cette interaction représente l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (*LUMO*) de **33**.^{92,93} La *LUMO* est centrée sur le carbone carbénique C^1 et présente un caractère C p prédominant (> 60 %).⁹² Cette prédominance de l'orbitale p_π du carbène dans la *LUMO* de **33** explique le caractère électrophile de C^1 . (Schéma I – 19) L'orbitale moléculaire la plus haute occupée (*HOMO*) de **33** est non liante et centrée sur la liaison σ Rh¹– C^1 . Elle résulte d'un recouvrement axial entre l'orbitale moléculaire Rh–Rh σ^* et l'orbitale moléculaire σ du carbène.

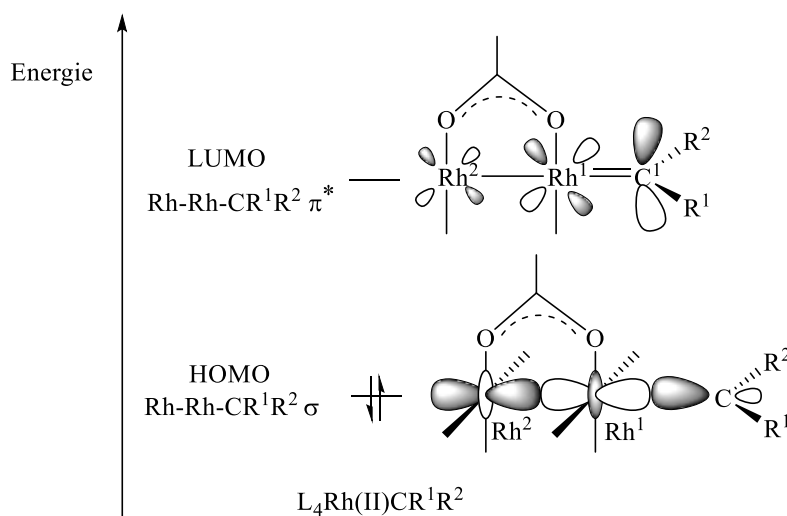


Schéma I – 19 Diagramme simplifié des orbitales frontières HOMO, *LUMO* de **33**

Par ailleurs, les calculs ont montré que la présence d'un groupement ester n'accentue pas le caractère électrophile du carbone carbénique C¹. En effet, les liaisons π Rh¹-C¹ et C²-O¹ sont orthogonales ainsi il n'y a donc pas de conjugaison entre celles-ci.⁹³ En revanche, Nakamura a montré un recouvrement latéral entre les orbitales moléculaires des liaisons π C²-O¹ et σ Rh¹-C¹ dans **33**. Ainsi, du fait de cette conjugaison, le groupement ester impacte plus le système σ que le système π de **33**.⁹³

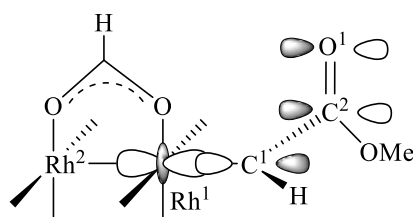


Schéma I – 20 Recouvrement latéral entre les orbitales moléculaires des liaisons π C²-O¹ et σ Rh¹-C¹ de **33**

D'après les calculs théoriques, l'interaction 3c/4e a pour effet d'affaiblir les liaisons Rh²-Rh¹ et Rh¹-C¹ ainsi elles doivent être plus longues. Cette interaction abaisse le niveau de la *LUMO* et la rend plus accessible aux nucléophiles.⁹² Le métal-carbène **33** présente un caractère dit super-électrophile.

En 2016, les travaux de Fürstner viennent confirmer ces prédictions théoriques. Ce dernier publie une description cristallographique d'une espèce dirhodium (II) – carbène type issu d'un dérivé diazoïque donneur/accepteur et d'un complexe de dirhodium (II) portant des ligands esp (complexe de Du Bois).⁸⁹ L'espèce dirhodium (II) – carbène est cristallisée à -20 °C dans un mélange hexane/DCM/toluène/fluorobenzène (59/23/12/6) offrant ainsi un accès à des paramètres structuraux. (Figure I – 12)

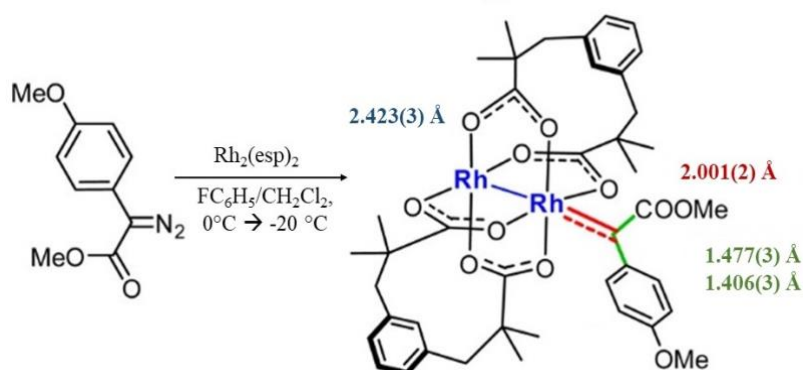


Figure I – 12 Structure RX d'un dirhodium (II)-carbène donneur/accepteur⁸⁹

Les longueurs de liaisons Rh^1-Rh^2 et Rh^1-C^1 du métal – carbène mesurées sont respectivement de 2.423(3) Å et de 2.001(2) Å. L'interaction 3c/4e est observable avec une longueur de liaison Rh^1-Rh^2 plus longue dans l'espèce métal-carbène que dans le complexe $[Rh_2(esp)_2.(acétone)_2]$ (2.381(7) Å).⁹⁸ Par ailleurs, la structure cristallographique indique un angle dièdre de 90 ° entre les liaisons π Rh^1-C^1 et C^2-O^1 ainsi elles sont orthogonales. Cette orthogonalité explique la non conjugaison et la longueur de la liaison C^1-C^2 qui est de 1.477(3) Å. Les distances Rh^1-Rh^2 , Rh^1-C^1 et C^1-C^2 observées vont dans le sens des prédictions théoriques pour ce type de complexe.

5.4 – c : Influence du solvant

Le dirhodium (II)-carbène formé présente un site de coordination axial libre sur le deuxième centre métallique. Ainsi, le caractère base de Lewis du solvant et donc sa capacité à se coordiner au métal utilisé lors de la formation du carbène et lors de la réaction aura un impact.⁹⁹ En effet, des calculs DFT en phase gazeuse ont montré que la *LUMO* des espèces dirhodium (II) – carbène et leurs états de transition associés à l'extrusion de N_2 sont plus haut en énergie avec des solvants coordinants.¹⁰⁰ (Schéma I – 21)

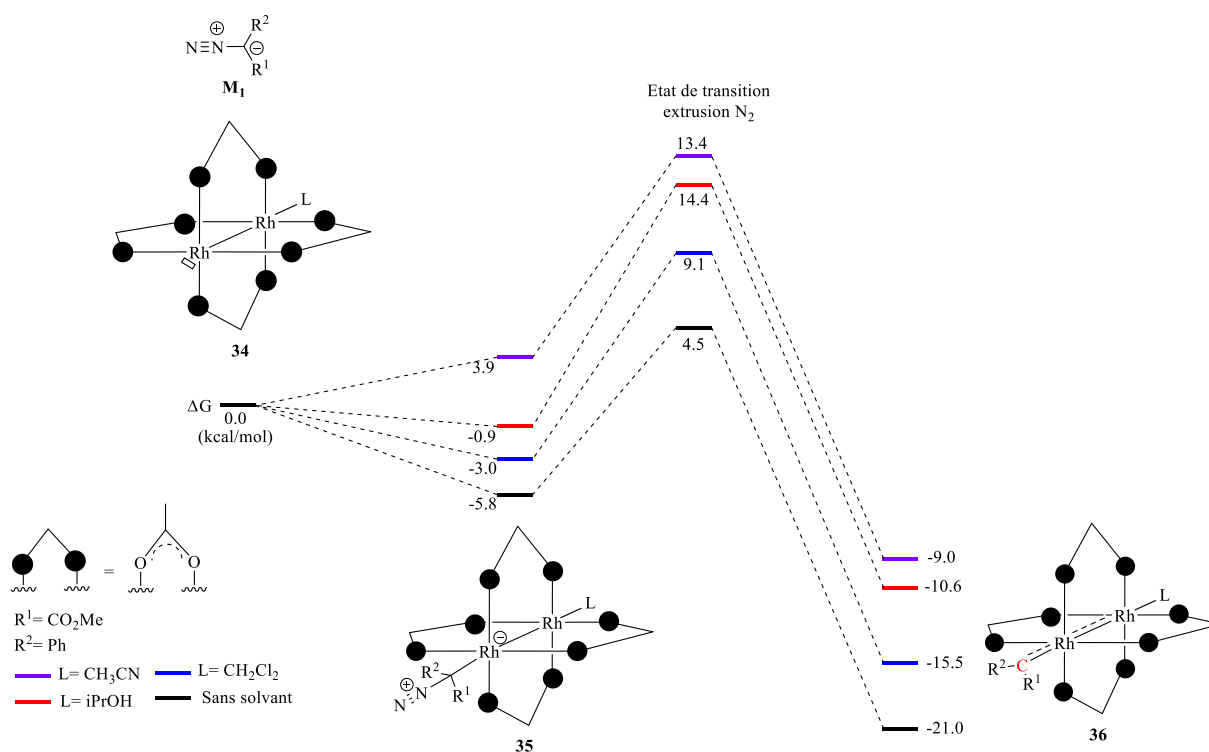


Schéma I – 21 Calcul DFT : Effet du solvant en position axiale

L'influence du solvant apparaît d'autant plus critique dans les versions asymétriques des réactions. Il a ainsi été démontré que ce site de coordination vacant en position axiale peut être exploité pour augmenter la sélectivité de certaines réactions.^{101,102}

5.4 – d : Influence d'un ligand en position axiale

La coordination de ligand en position axiale permet de moduler le caractère acide de Lewis des complexes de dirhodium (II). Ainsi comme évoqué un métal-carbène de dirhodium (II) présentera une *LUMO* plus haute en énergie suivant le caractère σ donneur du ligand coordonné en position axiale.^{100,103} En effet, suivant la théorie établie par Berry, la coordination d'un ligand axiale impacte l'énergie de l'orbitale σ^* Rh-Rh, qui s'avère être la *LUMO* de ces complexes.⁹² Cette variation de l'énergie de la *LUMO* a pour effet de moduler le caractère électrophile du carbone carbénique et donc d'impacter la réactivité de l'espèce métal-carbène ainsi que la sélectivité des réactions.^{102,104–106} Néanmoins, il a été montré que l'utilisation de ligands donneurs forts tels que les carbènes N-hétérocyclique (*NHC*) présentent une coordination irréversible et conduisent à une diminution des performances du catalyseur.^{107,108} Un exemple d'impact sur la sélectivité est illustré dans la réaction de cyclopropanation de dérivés du styrène par l'éthyle diazoacétate catalysée par le complexe **38** présentant une coordination axiale intramoléculaire par un ligand thioether.¹⁰³ (Figure I – 13) Dans cette étude, ses performances catalytiques sont évaluées par rapport à son équivalent **39** ne présentant pas de ligand thioether coordonné.

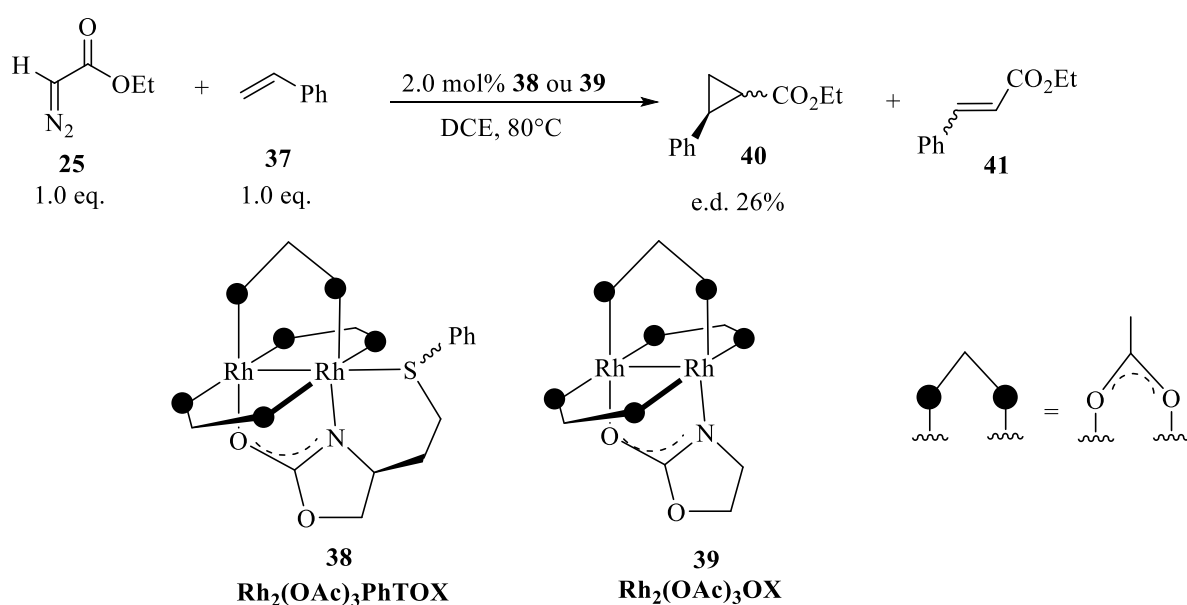


Figure I – 13 Cyclopropanation du styrène par le catalyseur **38** ou **39**

La cyclopropanation conduite par 2.0 mol% du complexe **39** mène au cyclopropane **40** avec 38 % de rendement ainsi qu'au produit de dimérisation du carbène **41** avec 3 % de rendement. En revanche, cette même réaction catalysée par 2.0 mol% du complexe **38** mène à **40** avec 71 % de rendement et présente moins de 1 % de produit de dimérisation du carbène issu de **25**. Néanmoins, une réduction de la charge catalytique à 0.1 ou 1.0 mol% affecte les performances du complexe **38**. La catalyse avec 0.1 mol% de **38** mène à **40** avec 53 % de rendement et 3 % de dimérisation alors que l'emploi de 1.0 mol% conduit à un rendement de 62 % et 1.0 % de dimérisation. Ces résultats montrent l'impact du ligand axial sur la réactivité et la sélectivité de la réaction. Néanmoins, celle-ci est dépendante de la charge catalytique et implique une quantité de complexe supérieure à ce qui peut être observé usuellement dans les systèmes les plus performants. Il est à noter que le rendement de cyclopropanation peut être poussé jusqu'à 99 % en présence de 5.0 équivalents de diazoacétate.

Le complexe **38** présente deux centres stéréogènes, l'un fixe de configuration *S* et un second de configuration *S* ou *R* liée à la coordination du soufre du thioéther. En effet, le soufre possède des doublets énantiotopes ainsi la coordination d'un de ces derniers induit un soufre stéréogène. Le complexe **38** est donc présent sous forme de deux diastéréo-isomères dans le milieu réactionnel. (Schéma I – 22) La description structurale de ces derniers à partir des données de diffraction RX ne révèle pas de différences significatives. Ces centres stéréogènes sont éloignés du site réactionnel et n'induisent qu'une faible induction chirale. Le cyclopropane **40** est obtenu avec 26 % d'excès diastéréo-isomérique.

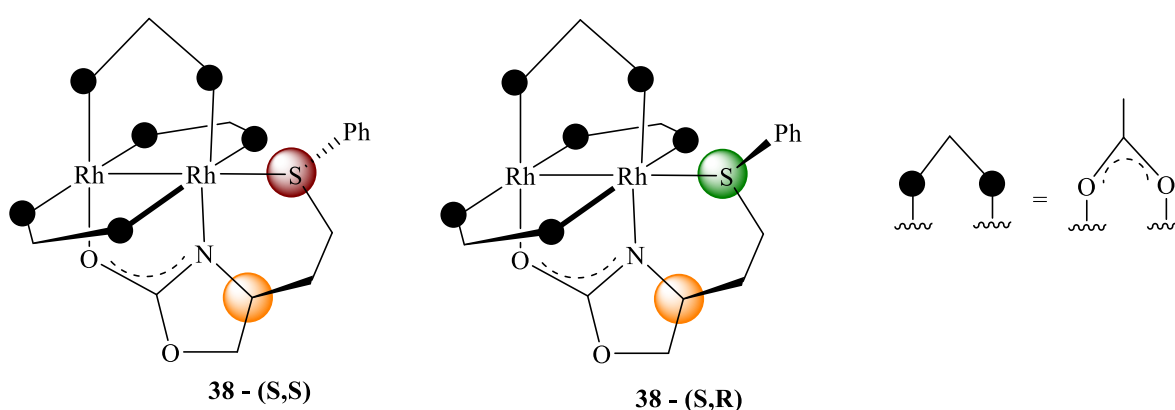


Schéma I – 22 Structure des diastéréo-isomères (*S,S*) et (*S,R*) de **38**

Par ailleurs, des études cinétiques ont confirmé l'influence du ligand axial sur l'espèce métal-carbène.¹⁰⁹ Il a ainsi été démontré que le caractère donneur du ligand axial soufré (modulé par les substituants de l'aromatique) influe sur la sensibilité de la réaction vis-à-vis de la substitution des substrats. Cette coordination en position axiale permet de moduler la densité électronique du carbone carbénique et semble exercer une influence sur la nature de l'étape limitante lors de la décomposition du diazo par le complexe de rhodium, qui dans ce cas ne serait plus l'extrusion de N₂.

6. Réaction de cyclopropanation

6.1 : Généralités autour du cyclopropane

Le motif cyclopropane est une structure cyclique à trois chaînons, donc plane, comme son « homologue à deux chaînons » la double liaison. Elle est souvent retrouvée dans des produits naturels et des molécules bioactives (Phorbol, coronatine, inhibiteur de cholestérol oxydase)¹¹⁰⁻¹¹³. (Schéma I – 23) Cette structure peut également être utilisée en chimie médicinale dans le cadre d'études SAR (*Structure Activity Relationship*)¹¹⁴ en bloquant une molécule dans sa conformation bioactive, au même titre que la double liaison mais avec une réactivité électrophile moindre. Néanmoins, si cette réactivité est différente, elle reste malgré tout à fait particulière et induisant une utilité marquée en synthèse organique.¹¹⁵⁻¹²⁰

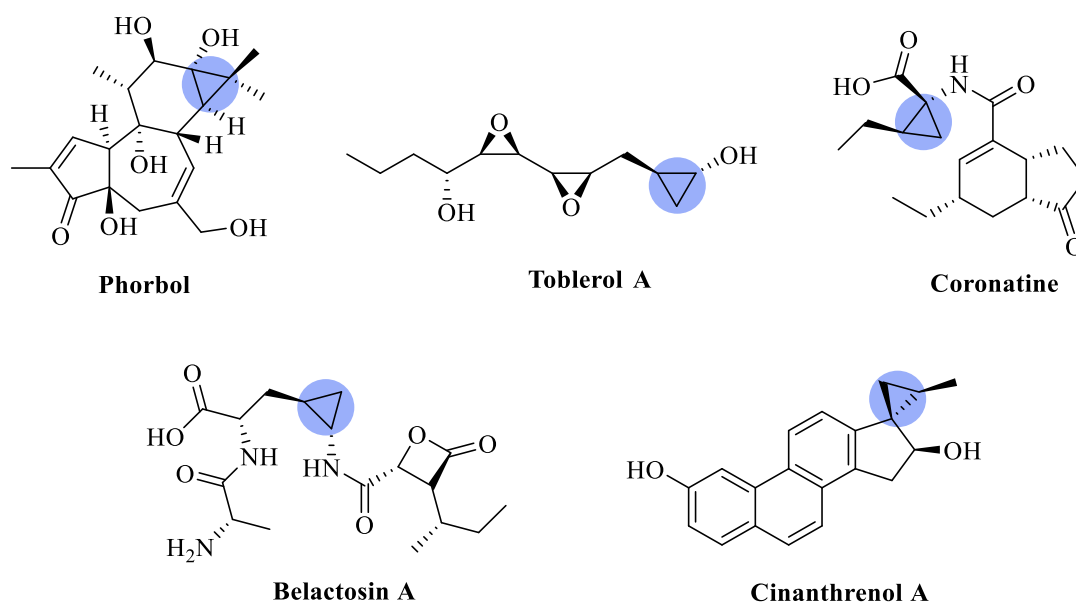


Schéma I – 23 Exemples de produits naturels possédant un motif cyclopropane

D'un point de vue théorique et expérimental, cette structure plane se démarque des autres cycloalcanes. En effet, il est observé au moins deux effets antagonistes à la stabilité de cette structure. Le premier effet est constaté lors de la mesure des angles internes du cyclopropane. Selon la théorie VSEPR les liaisons σ carbone-carbone hybridées sp^3 devraient présenter une géométrie tétraédrique avec des angles de 109.5° . Or, la structure cyclopropane présente des angles internes de 60.0° . Au regard de l'angle interne d'autres cycloalcanes tels que le cyclobutane (90.0°) présentent des angles internes inférieurs à 109.5° . Néanmoins, ces structures n'étant pas planes, elles peuvent adopter une conformation stabilisante. (Schéma I – 24)

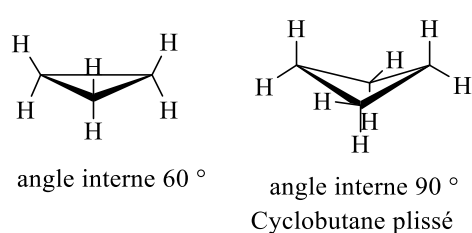


Schéma I – 24 Cyclopropane et cyclobutane, angles internes

L'angle de 60° ne permet pas un recouvrement optimal des orbitales hybrides. Ainsi, l'angle inter-orbitale est supérieur à celui usuellement observé. (Schéma I – 25) La densité électronique des liaisons carbone-carbone est alors distribuée dans un arc qui se trouve à l'extérieur de la zone décrite par l'axe internucléaire. Ce type de liaison est décrite comme courbée ou « *banana bond* ». De ce fait, les liaisons σ carbone-carbone du cyclopropane sont plus faibles que celles d'autres cycloalcanes. Par ailleurs, cet angle interne de 60° contribue à une tension de cycle de l'ordre de 27.1 kcal/mol .¹²¹

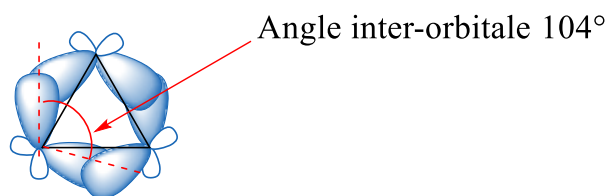


Schéma I – 25 Cyclopropane, distribution de la densité électronique « *Banana bond* »

Cette première description des liaisons dans le cyclopropane a été revue en 1947 par Walsh,¹²² qui considère le cyclopropane, non plus comme la juxtaposition de trois carbones hybridés sp^3 mais de trois méthylènes hybridés sp^2 . Cela conduit au diagramme orbitalaire ci-après

(Schéma I – 26) comportant naturellement trois orbitales moléculaires liantes et trois orbitales moléculaires anti-liantes. La réactivité des cyclopropanes peut alors s'expliquer d'un point de vue orbitalaire par les effets des substituants (autres que l'hydrogène) sur le niveau d'énergie de ces orbitales et les levées de dégénérescence qu'ils engendrent.

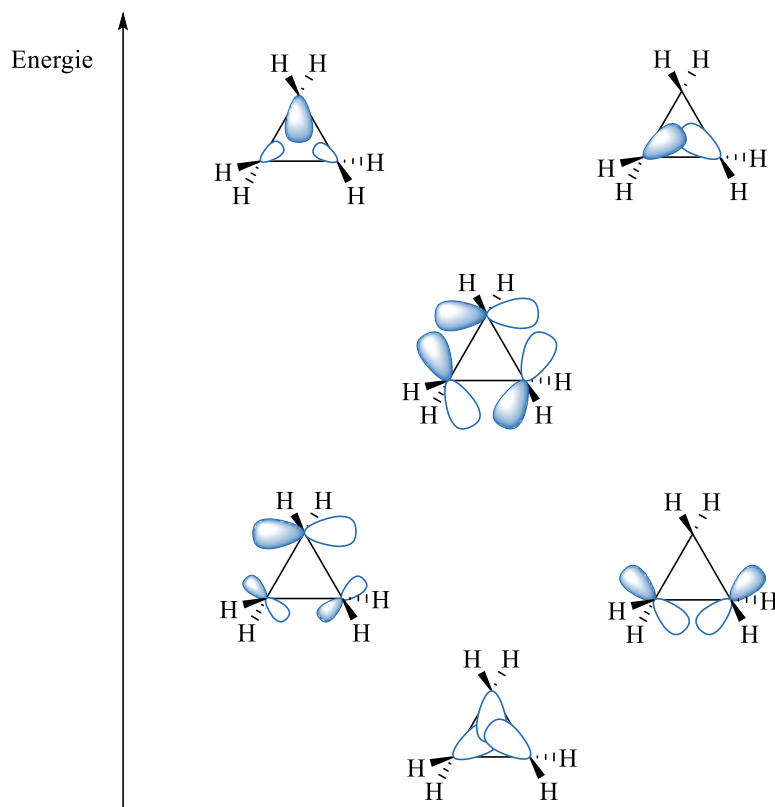


Schéma I – 26 Diagramme d'orbitales moléculaires du cyclopropane, modèle de Walsh

D'autre part, la planéité et la rigidité du cyclopropane entraînent une conformation éclipsée des atomes d'hydrogène. (Schéma I – 27) Cette conformation éclipsée s'ajoute à la tension de cycle observée.

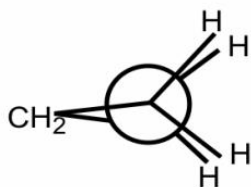


Schéma I – 27 Projection de Newman de la structure cyclopropane

Néanmoins, cette tension de cycle contribue à la réactivité de la structure cyclopropane. En effet, ce dernier présente des liaisons plus réactives et promptes à rompre avec une énergie de l'ordre de 65.0 kcal/mol.¹²¹ Cette structure est ainsi plus réactive aux électrophiles et aux

nucléophiles. Le cyclopropane présente des liaisons carbone-carbone cinétiquement stables et peut être activé en conditions douces et/ou en modulant sa densité électronique par ses substituants, comme évoqué au sujet du modèle orbitalaire de Walsh, et que nous allons succinctement exposer ci-après.

6.2 : Le cyclopropane en synthèse organique, sélection d'exemples

Il existe de multiples exemples d'utilisations de cyclopropanes comme intermédiaires de synthèse, et une présentation exhaustive dépasse le cadre de ce mémoire. Il apparaît néanmoins essentiel d'illustrer l'importance de ce motif à travers quelques exemples choisis. Un premier exemple ayant retenu notre attention est la synthèse totale de la piperarborenine B.¹²³ (Schéma I – 28) La piperarborenine B est une molécule naturelle présentant une cytotoxicité *in vitro* avérée envers diverses lignées cellulaires cancéreuses .

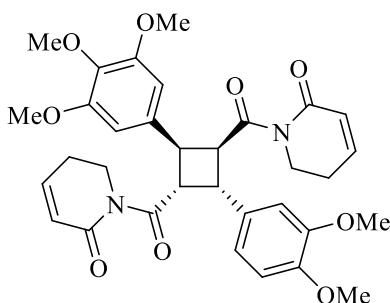


Schéma I – 28 Structure de la piperarborenine B

L'élégance de la synthèse développée par Fox est en partie due à la formation d'un bicyclo[1.1.0]butane intermédiaire **44** qui sert de brique moléculaire. (Figure I – 14) En effet à partir de celui-ci, les auteurs montrent qu'ils peuvent réaliser une ouverture de cycle homoconjuguée et accéder au cyclobutylénolate **45**. Ce dernier est neutralisé par un électrophile et conduit à un cyclobutane fonctionnalisé **46** avec 69 % de rendement. De plus, ce cyclobutane est obtenu avec un rapport diastéréomérique de 4:1 et surtout un *e.e.* de 92 %. Ainsi, en une étape le bicyclo[1.1.0]butane **44** permet d'accéder au cœur de la structure de la piperarborenine B. Cette dernière est ensuite obtenue après 9 étapes de fonctionnalisation du fragment cyclobutyle **46** et de ses substituants.

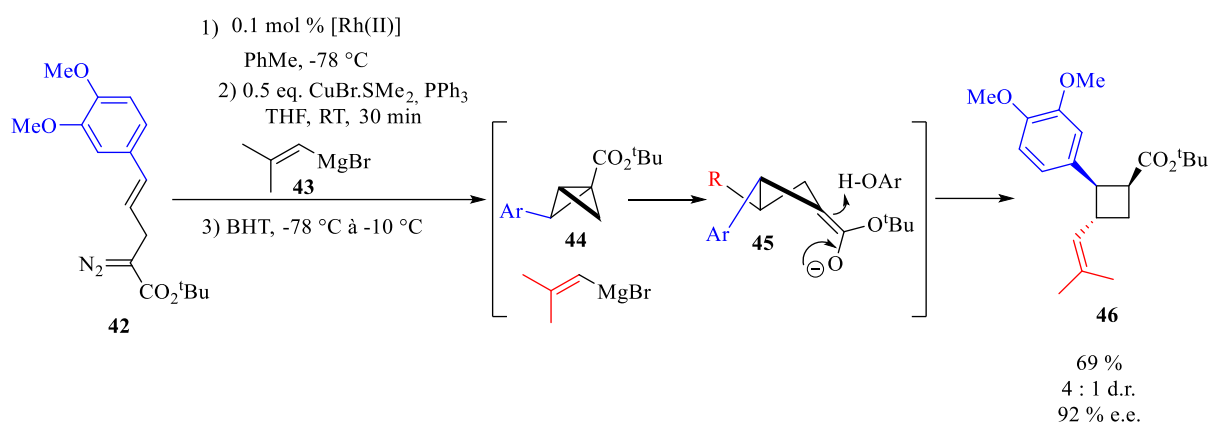


Figure I – 14 Réaction de cyclopronation, réarrangement et fonctionnalisation

La structure cyclopropane permet également l'accès à des hydrocarbures acycliques présentant une haute complexité moléculaire. A titre d'exemple il a été décrit la synthèse d'un hydrocarbure naturel, le Botryococcène par ouverture de cycle de cyclopropane.¹²⁴ (Figure I – 18) Cet hydrocarbure à la particularité de présenter un centre stéréogène quaternaire et un tertiaire avec un positionnement 1,4. (Schéma I – 29)

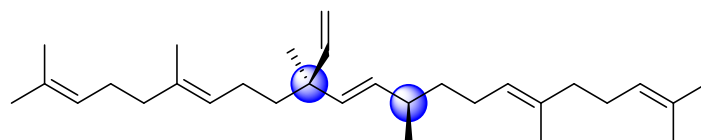


Schéma I –29 Structure du botryococcène

Dans ces travaux Ball, montre que cet hydrocarbure est obtenu avec 80 % de rendement à partir de l'alkénylcyclopropane **47**. Ce cyclopropane est synthétisé en trois étapes avec un rapport diastéréomérique supérieure à 98 :2 :0 :0 et un excès énantiomérique de 82%.

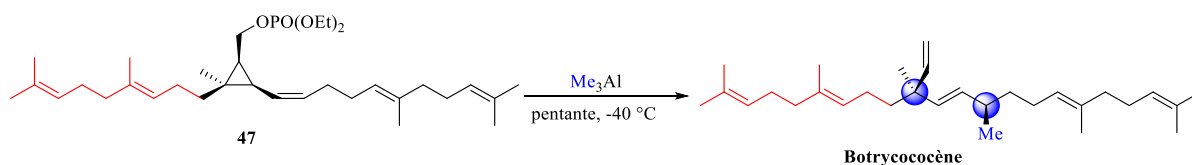


Figure I – 18 Synthèse du Botryococcène par ouverture de cyclopropane

Cette ouverture est réalisée en présence du triméthylaluminium qui combine des propriétés acides de Lewis et nucléophile. Ce dernier réalise alors une addition 1,6 diastéréosélective et conduit au produit avec un rapport diastéréomérique 3 : 1 avec un excès énantiomérique de 82 %, illustrant l'aspect énantiospécifique de la réaction.

Récemment, le motif cyclopropane a été engagé dans des réactions de cycloaddition [3+2] hautement diastéréo- et énantiosélective catalysées au palladium (0).¹²⁵ (Figure I – 19) Ces réactions mettent en jeux des vinylcyclopropanes **48** et des isocyanates **49** en présence de 2.5 mol% de palladium (0) et 5.0 mol% d'un ligand chiral **L1**. Ce dernier présente deux fonctions amides chirales et deux groupements phosphine.

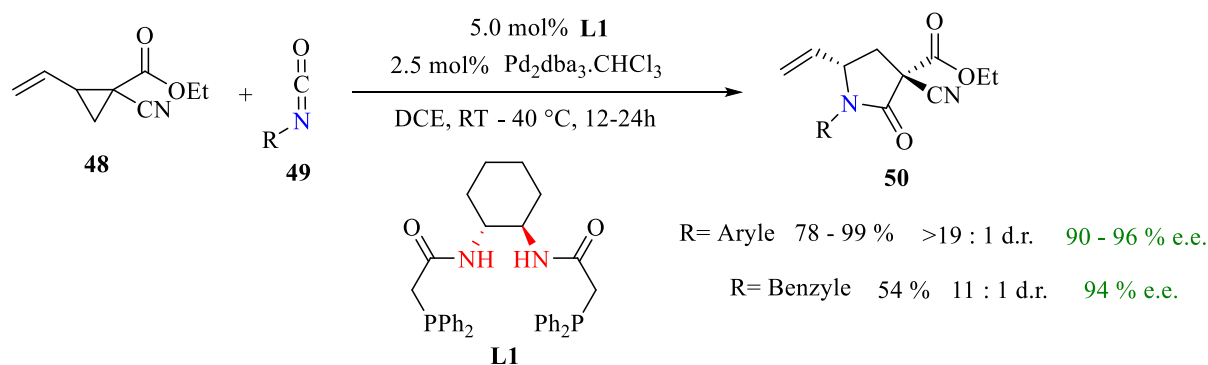


Figure I – 19 Réaction de cyclopropanation, réarrangement et fonctionnalisation

Cette réaction de cycloaddition correspondant formellement à une expansion de cycle conduit aux aza-cycles **50** avec d'excellents rendements dans le cas d'aryles isocyanates (77 et 99 %) et un rendement moyen dans le cas d'isocyanate de benzyle (54 %). Les produits sont obtenus avec de bons rapports diastéréomériques et d'excellents *e.e.* allant jusqu'à 96 %.

Ces quelques exemples tirés de la littérature illustrent les réactivités accessibles par l'emploi du motif cyclopropane (Expansion de cycle, réaction de cycloaddition, ouverture de cycle). L'emploi de divers substituants sur ce motif offre un accès à multiples réactivités permettant ainsi une chimie riche et diversifiée.^{115,120,126,127} Comme nous avons pu le voir dans l'exemple de Ball, l'accès à des cyclopropanes énantio-purs peut s'avérer une nécessité dans certaines réactions. Naturellement, deux questions nous interpellent. Quelles sont les principales voies d'accès au motif cyclopropane et peuvent-elles offrir un contrôle stéréochimique ?

Dans un premier temps, nous traiterons ces questions autour de généralités incluant des méthodes organocatalytiques et des méthodes par catalyse avec des métaux de transition. Dans un second temps, notre intérêt s'orientera plus spécifiquement vers les réactions de cyclopropanation par transfert de carbène catalysées par des complexes de dirhodium (II) à partir de dérivés diazoïques.

6.3 : Synthèses de cyclopropanes

La synthèse de cyclopropane est décrite dès les années 1882 par des réactions de couplage de Wurtz.^{128,129} (Figure I – 20) Ces méthodes de synthèse offrent un accès à la structure cyclopropane.

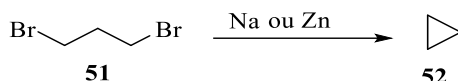


Figure I – 20 Accès au cyclopropane par couplage de Wurtz

Cependant, un contrôle de la stéréochimie n'est pas envisageable. Depuis, des méthodes permettant un contrôle stéréochimique ont été développées. Dans cette section nous aborderons deux grandes voies d'accès aux cyclopropanes. La première étant celle des réactions sans métal et par organocatalyse. La seconde, celle des réactions impliquant des métaux de transition.

6.3 – a : Accès aux cyclopropanes sans métal.

L'une des méthodes usuelles est la méthode de fermeture de cycle initiée par une addition de Michael (*Michael-Initiated Ring Closure, MIRC*). Cette méthode correspond à une cascade de réactions impliquant une addition conjuguée suivie d'une cyclisation par substitution nucléophile. La cyclisation est conditionnée par la présence d'un nucléofuge soit porté par le nucléophile soit par l'accepteur de Michael. Dans le cas où le nucléophile porte le nucléofuge, ce dernier est un composé amphiphile. C'est par exemple le cas dans les réactions de Corey-Chaykovsky.

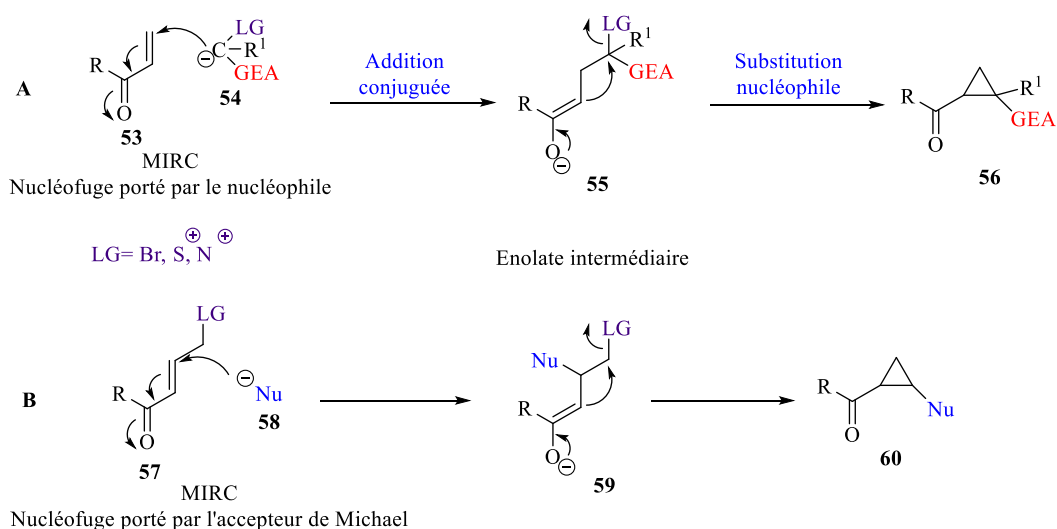


Schéma I – 30 Représentation générale de cyclopropanation par *MIRC*

Le plus souvent lorsque l'accepteur de Michael porte le nucléofuge **57** (Schéma I – 30, cas B), les nucléophiles **58** impliqués sont des alkoxydes, des thiolates, des cyanures, des énolates ou encore des réactifs de Grignard. Dans le cas contraire (Schéma I – 30, cas A), les nucléophiles **54** mis en jeu sont des α -halo-carbanion, des ylures de sulfonium, sulfoxonium ou encore d'ammonium. Par ailleurs, une stéréosélectivité peut être observée lorsque l'énolate intermédiaire formé présente une configuration stable du fait de liaisons hydrogènes ou de la formation d'adduit avec des acides de Lewis (B, ...). Cette stéréospécificité peut également être observé dans le cas où la cyclisation est plus rapide que la rotation autour de la liaison simple de l'énolate intermédiaire. Intéressons-nous à travers quelques exemples à l'apport de l'organocatalyse pour la réaction *MIRC* et la possibilité d'induction asymétrique offerte.

Un premier exemple correspond aux travaux du groupe de M. Gaunt. Celui-ci a développé un accès énantiosélectif à des cyclopropanes catalysé par des ylures d'ammonium.^{130,131} Dans ses travaux, il décrit la synthèse stéréosélective de [4.1.0]-bicycloalkane **66** avec des rendements jusqu'à 95 % et un excellent excès énantiomérique montant jusqu'à 99 % suivant la nature du groupement R. L'induction asymétrique est réalisée en présence de 20 mol% d'un dérivé de quinine, **Me-MQD**. (Figure I – 21)

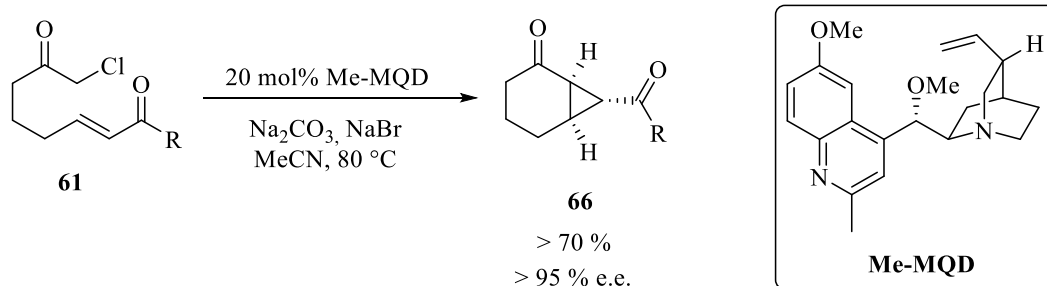


Figure I – 21 Réaction de cyclopropanation intramoléculaire catalysée par un ylure d'ammonium

D'un point de vue mécanistique, (Schéma I – 31 ci après) il est observé l'alkylation de l'azote de la quinuclidine menant au composé **62**. En présence de base, celui-ci évolue vers l'ylure d'ammonium **63** correspondant. Celui-ci effectue une addition de Michael à l'autre extrémité de la chaîne conduisant à l'intermédiaire **65**. Ce dernier mène alors par cyclisation intramoléculaire au [4.1.0]-bicycloalkane **66**.

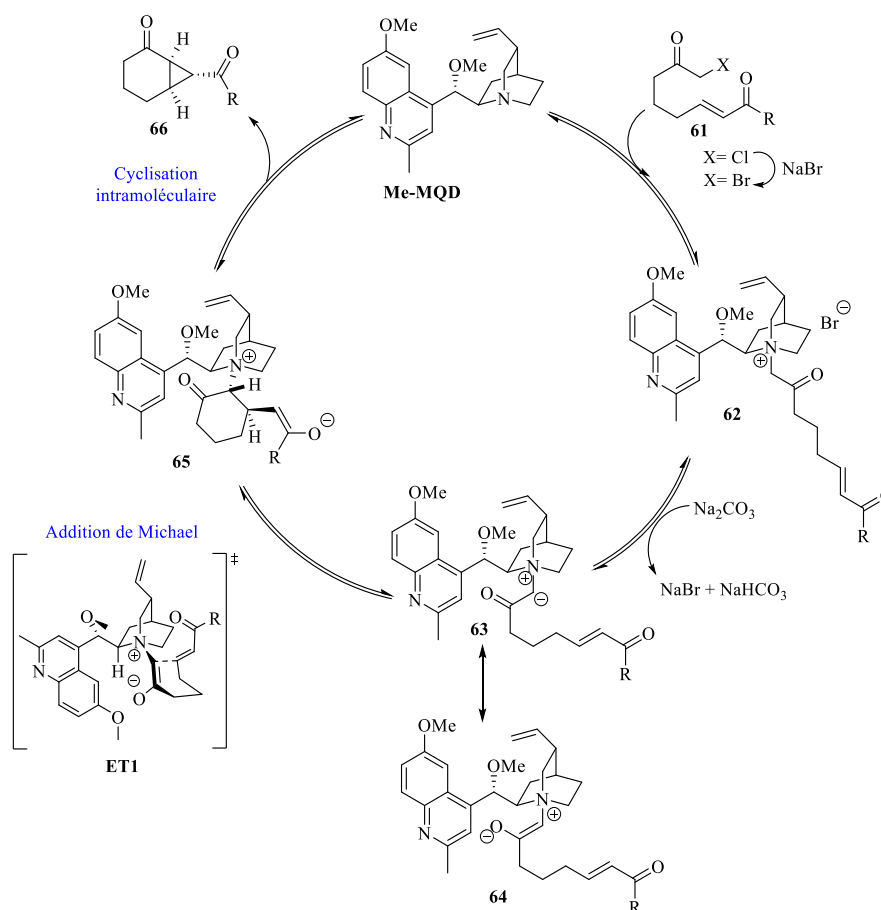


Schéma I – 31 Mécanisme proposé pour la formation énantiosélective de cyclopropane par organocatalyse par un ylure d'ammonium

Lors de ces travaux, la structure RX du sel d'ammonium **62** (R= cyclohexyle) a pu être obtenue par recristallisation dans l'acétonitrile. Ces données structurales ont permis d'établir une possible conformation Z de l'énolate **64** issu de la déprotonation par le carbonate de sodium. L'énolate **64** formé impliquerait un état de transition **ET1** de type bateau dans la réaction d'addition de Michael et permettrait d'expliquer *in fine* la formation de l'énantiomère observé. Le contrôle de l'énantiosélectivité dans les réactions *MIRC* est donc réalisé dès l'addition de Michael.

Un second exemple ayant retenu notre attention est décrit dans les travaux récents de Bernardi.¹³² (Schéma I – 32) La réaction de cyclopropanation décrite implique une aminocatalyse en présence de 20 mol% du catalyseur type de Jørgensen-Hayashi **67** et 20 mol% d'acétate de sodium. La réaction est réalisée dans le chloroforme pendant douze heures à température ambiante. A la suite de celle-ci, une oléfination de Wittig conduit en une heure à des structures cyclopropanes **76** présentant trois centres stéréogènes. Ces cyclopropanes **76** sont obtenus avec des rendements entre 25 et 70 %. Notre attention a été retenue par l'excellente

énantiosélectivité observée, jusqu'à 97 % *e.e.*. Par ailleurs la réaction d'oléfination de Wittig conduit majoritaire au conformère *Z* (9 :1).

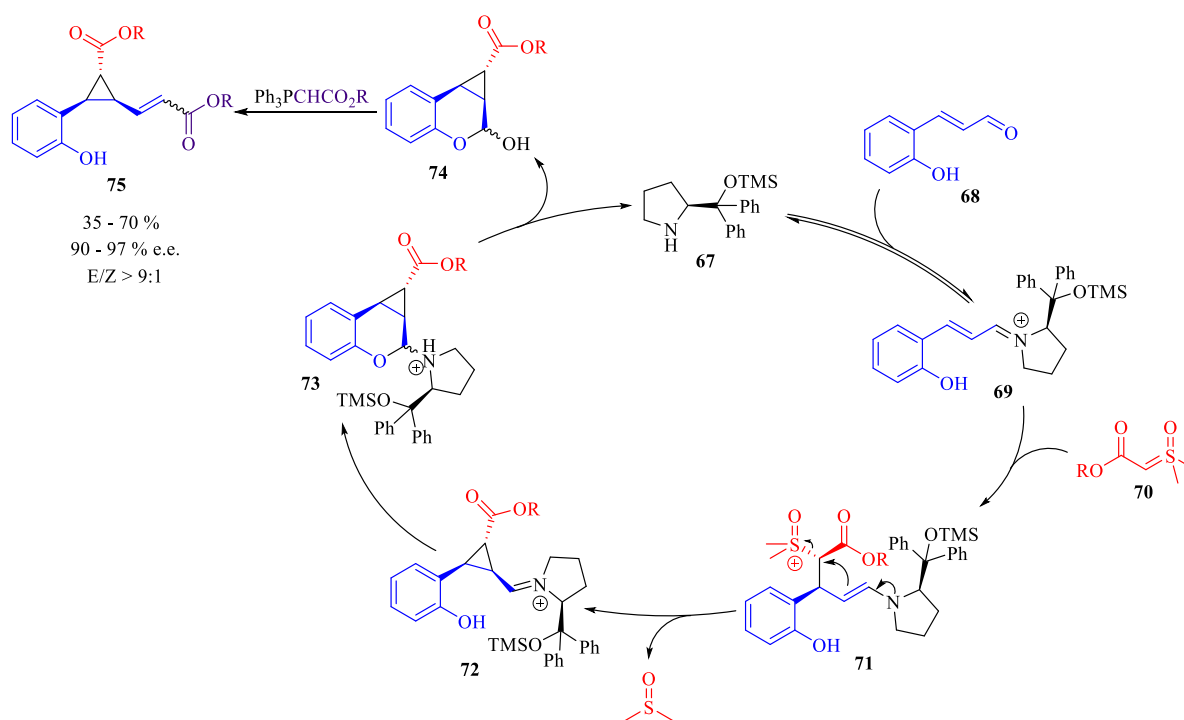


Schéma I – 32 Réaction énantiosélective de cyclopropanation amino-catalysée

Le mécanisme de cette réaction s'amorce par la condensation de l'aldéhyde **68** et de l'amine **67** conduisant à un iminium électrophile chiral **69**. Une fois formé, ce dernier réagit avec l'ylure de sulfoxonium **70** via une addition de Michael. Cette addition permet d'induire la stéréochimie du produit, du fait d'effet stérique du catalyseur. Le sulfonium **71** obtenu évolue par cyclisation vers le cyclopropane **72**. La présence d'un iminium électrophile sur le cyclopropane obtenu conduit à une seconde cyclisation via le groupement aryle hydroxyle. Après hydrolyse du produit de cyclisation, la réaction conduit au cyclopropane chromane **74**.

Ces deux exemples tirés de la littérature sont assez représentatifs des excellents résultats obtenus lors de réactions de cyclopropanation organocatalysée. Suivant les substrats et le catalyseur engagés, ces réactions offrent un accès à des cyclopropanes avec des rendements moyens à excellents et de hautes énantiosélectivités. L'introduction d'information chirale est réalisée le plus souvent dès l'étape d'addition de Michael. Cette information contrôle l'induction asymétrique lors l'étape de cyclisation. Ces méthodes permettent un accès contrôlé à des structures complexes (bicycle, tricycle) en y introduisant au moins un centre stéréogène à

température ambiante. Toutefois, on pourrait soulever que ces réactions prennent du temps et implique au moins 20 mol% d'organocatalyseur, et ne peuvent s'effectuer que sur des doubles liaisons appauvries. Qu'en est il des méthodes impliquant un centre métallique?

6.3 – b : Accès aux cyclopropanes par catalyse aux métaux de transition

L'une des méthodes incontournable impliquant un centre métallique est la réaction de Simmons-Smith.¹³³ (Figure I – 22) Développée dès les années 1958, cette réaction correspond à une cycloaddition [2+1] entre un carbénoïde de zinc **80** et la liaison π de l'alcène **77**.¹³⁴ En plus de présenter des rendements élevés de réaction, la Simmons-Smith présente un caractère diastéréospécifique. Les alcènes de configuration *Z* conduisent aux *cis*-cyclopropane. *A contrario*, les alcènes de configuration *E* conduisent aux *trans*-cyclopropanes.

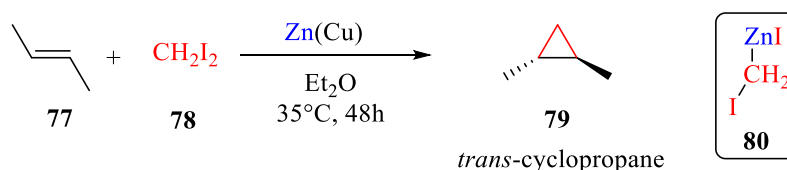


Figure I – 22 Réaction de Simmons-Smith

Ainsi, les premières mises en œuvre de cette réaction offrent un accès diastéréospécifique aux cyclopropanes. Il a été montré que dans le cas d'oléfine comportant un groupement hydroxyle la réaction conduit à un produit *syn*. Cet effet directeur est lié en parti à une interaction entre l'oxygène et le zinc.^{135,136} Par ailleurs, Charette a montré que la nature du carbénoïde de zinc engagé influe sur la diastéréosélectivité de la réaction.¹³⁷ Le contrôle de l'énantiosélectivité peut être assuré par l'emploi de ligands chiraux. Parmi, les premiers ligands chiraux mis en œuvre, le dioxaborolane chiral **81** de Charrette tient une place de choix. (Schéma I – 33) Suivant les substrats et les conditions de réactions, ce dernier permet d'effectuer des réactions de Simmons-Smith avec des *e.e.* allant jusqu'à 99 %.¹³⁸

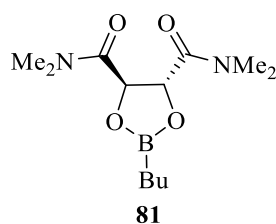


Schéma I – 33 Structure du dioxaborolane **81** de Charette

Récemment, Charrette a décrit une synthèse énantiosélective de structures fluorocyclopropanes **83**.¹³⁹ (Figure I – 23) Ces réactions de Simmons-Smith sont mises en œuvres en présence de 1.1 équivalent du dioxaborolane **81** et conduisent aux produits avec des rendements compris entre 51 et 95 %. Les cyclopropanes obtenus présentent des *e.e.* supérieures à 90 %.

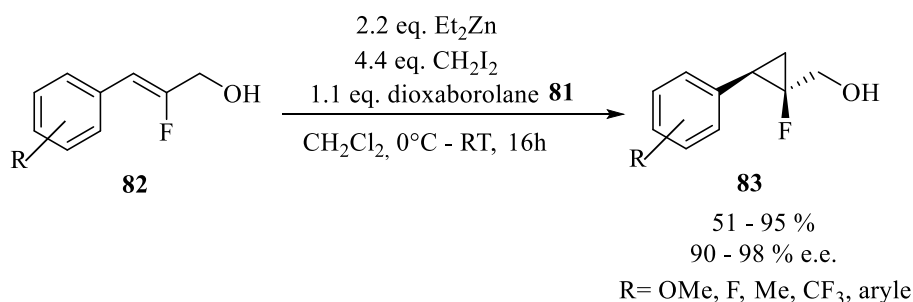


Figure I – 23 Réaction asymétrique de Simmons-Smith, utilisation du dioxaborolane chiral de Charette

La synthèse asymétrique de cyclopropanes impliquant des métaux de transition s'appuie essentiellement sur l'utilisation de ligand chiraux et le contrôle de la température pour favoriser des sélectivités. Elle représente une voie majeure d'accès à divers cyclopropanes et implique des métaux de transitions tels que le cuivre, le ruthénium ou le fer.^{58,140} L'une des catalyses les plus développées est celle de réaction de transfert de carbène à partir de précurseurs carbéniques (tels que les dérivés diazoïques). Une revue exhaustive de la littérature relative à cette thématique dépasse amplement le cadre de ce manuscrit ; nous nous sommes donc limités aux réactions de transfert de carbène à partir de dérivés diazoïques et catalysées par des complexes de dirhodium (II).

6.3 – b – 1 : Mécanisme de la réaction de cyclopropanation catalysée au dirhodium (II)

Le mécanisme de cyclopropanation par transfert de carbène débute avec la formation de l'espèce métal-carbène **85**. Comme évoqué précédemment en présence de complexes de dirhodium (II) cela conduit à un carbène électrophile. Par la suite le mécanisme à proprement parlé de cyclopropanation est issu de la réaction entre l'oléfine riche **86** et le métal-carbène formé. (Schéma I – 34) Ce mécanisme est concerté et présente un caractère fortement asynchrone.^{58,141}

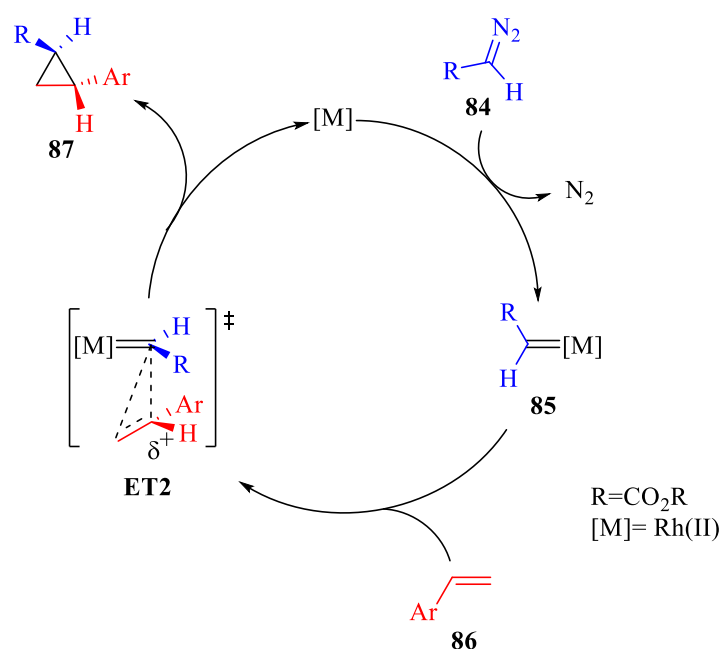


Schéma I – 34 Mécanisme proposé pour la réaction de cyclopropanation

Ce caractère asynchrone conduit à un état de transition précoce **ET2** dans le lequel l'oléfine présente un fort caractère cationique sur son carbone le plus encombré. L'approche de l'alcène a lieu du côté du groupement électro-attracteur. Ce dernier peut permettre une stabilisation du caractère cationique via les doublets non liants de l'oxygène du carbonyle. Suivant ce mécanisme la formation des diastéréoisomères *trans* est d'autant plus favorisée que le groupement électro-attracteur de l' α -diazocarbonyle est encombré. Ce cas de figure du mécanisme a été illustré dans les travaux de Doyle par des réactions de cyclopropanation entre des alcènes monosubstitués et des α -diazocarbonyles très encombrés comme le 2,6-di-*tert*-butyle-4-méthylphényléster. En présence de tels dérivés diazoïques, les réactions mènent à des rapports *trans*: *cis* fortement élevés.¹⁴²

Lors de la catalyse asymétrique par des complexes carboxylate de dirhodium (tel que $\text{Rh}_2(\text{DOSP}_4)$), le groupe de Fox a montré que l'énantiosélectivité observée peut s'expliquer par une conformation « *All-up* » du complexe **88**.¹⁴³ (Schéma I – 35) Dans cette conformation, la cavité chirale est de symétrie C_2 . Cette conformation permet d'expliquer l'encombrement d'une des faces *Si* ou *Re* du carbone carbénique et ainsi la formation préférentielle d'un énantiomère.

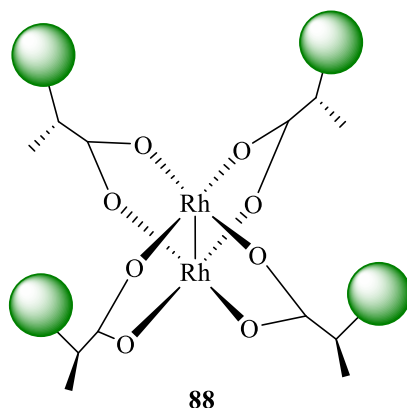


Schéma I – 35 Conformation de symétrie C_2 « *All-up* »

6.3 – b – 2 : Exemples de catalyses asymétriques au dirhodium (II)

En dépit de son coût, la catalyse au dirhodium (II) est l'une des plus attractives du fait de l'activité et de l'efficacité de ces espèces. Cette activité est particulièrement exploitée dans les réactions de cyclopropanation asymétrique à partir de dérivés α -diazocarbonyles (ou leurs précurseurs¹⁴⁴).

Déjà évoqué précédemment (*c.f.* 4.3), le catalyseur hybride de Lewis de dirhodium (II) basé sur un prolyle oligopeptidase est également engagé dans des réactions de cyclopropanation.¹⁴⁵ La réaction entre l' α -diazooester **89** et le styrène conduit en milieu aqueux à 4 °C au cyclopropane **90** avec 74 % de rendement et un excès énantiomérique de 92 %. (Figure I – 24, ci-après) Il est également observé dans ces conditions la formation du produit d'insertion de l'eau **91**.

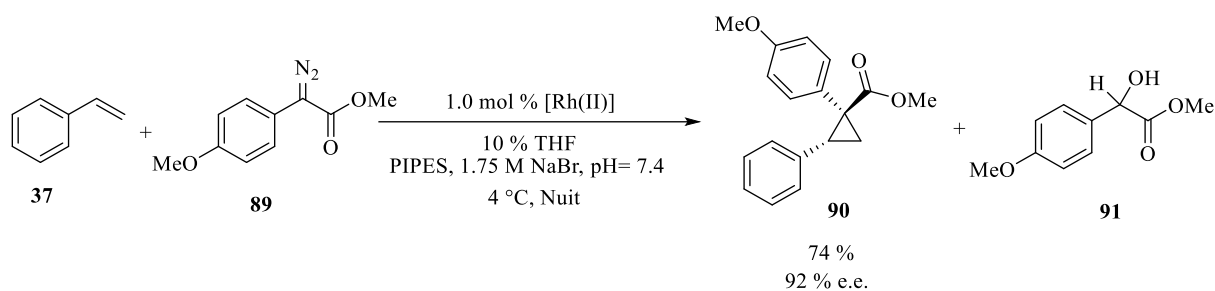


Figure I – 24 Cyclopropanation asymétrique catalysée par un métallopeptide de Rh(II)

Cet exemple tiré de la littérature retient notre attention de par la nature hybride du catalyseur impliqué ainsi que la faible charge catalytique engagée de 1.0 mol%. Ces conditions de réaction offrent un accès avec un bon rendement au cyclopropane **90** qui présente un excellent excès énantiomérique compte tenu du milieu réactionnel aqueux.

Un second exemple de cyclopropanation catalysé par un métallopeptide de dirhodium (II) a été développé par Ball.¹⁰⁴ Ce métallopeptide basé sur la séquence peptidique IQDYNDHK présente une histidine (H) permettant une coordination axiale du peptide et une potentielle influence dans la réactivité du complexe. Ce métallopeptide permet un accès quantitatif et énantiosélectif à des cyclopropanes. Catalysée par 0.15 mol%, la réaction entre le dérivé du styrène **92** et l' α -diazoester **93** à température ambiante dans le TFE conduit au cyclopropane **94** avec un excès énantiomérique de 99 %. (Figure I – 25)

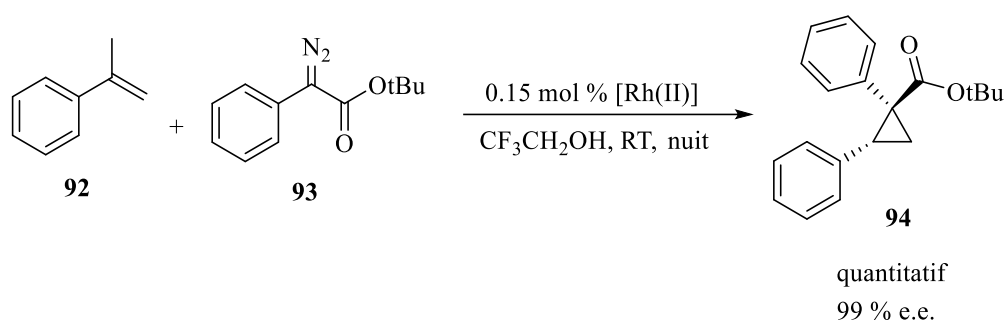


Figure I – 25 Cyclopropanation asymétrique catalysée par un métallopeptide de Rh(II)

Ce deuxième exemple, démontre l'efficacité des catalyseurs de dirhodium (II) dans la réaction de cyclopropanation. L'utilisation de métallopeptide permet une réduction significative de la charge catalytique (0.15 mol%) tout en permettant une induction asymétrique à température ambiante. Toutefois, ces réactions n'engagent qu'une faible quantité de réactif (60 μ mol de styrène dans le cas de Ball).

6.4 : Conclusion

Le cyclopropane est outil efficace en synthèse organique. Un attrait est particulièrement observé pour les cyclopropanes activés (donneur/accepteur) qui offrent diverses réactivités suivant la substitution du cyclopropyle et le mode d'activation. Cet outil est engagé aussi bien dans des synthèses totales que dans les synthèses de petites molécules complexes. Cette particularité peut en partie s'expliquer par les économies d'atomes réalisées et les réactions en cascade qui peuvent être développées.¹¹³ Par ailleurs, la présence de cette structure au sein de molécules bioactives est un véritable moteur pour la recherche autour de cette dernière. Comme évoqué, diverses méthodes sont développées afin de mimer la nature et se diriger vers des synthèses énantio-pures de dérivés cyclopropanes. Toutefois, comme une majorité de composés chiraux, la synthèse asymétrique de cyclopropanes au moins disubstitués reste un défi synthétique.

Dans la continuité des réactions de transfert de carbène et le contrôle d'une induction asymétrique dans celle-ci, intéressons-nous à la réaction de Doyle-Kirmse.

7. Réaction de Doyle-Kirmse

7.1 : Réaction de Doyle-Kirmse : généralités et état de l'art

La réaction de Doyle-Kirmse est décrite pour la première fois dans les années 1960 dans le groupe de W. Kirmse. Celui-ci y décrit la réaction de dérivés soufrés allyliques et du diazométhane en présence de sels de cuivre (I).¹⁴⁶ (Figure I – 26)

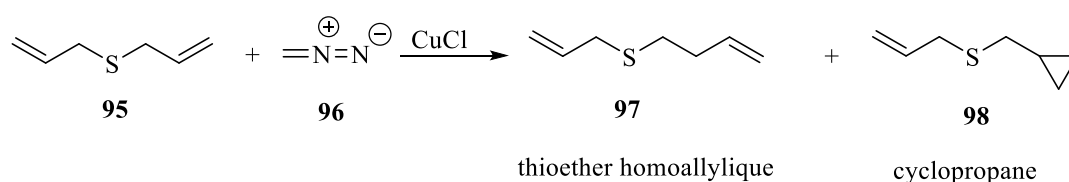


Figure I – 26 Réaction de Kirmse catalysée au Cu(I)

La réaction mise en œuvre conduit à la formation de deux produits **97** et **98** dans un rapport 4 :3. Le premier **97** est un thioéther homo-allylique tandis que le second **98** est un dérivé cyclopropane issu de la cyclopropanation d'un bras allylique. Afin de comprendre le mécanisme mis en jeu dans la formation de **97**, la réaction est reconduite en présence d'un

thioéther présentant les positions allyliques deutérées **95D**. (Figure I – 27) Les produits équivalents deutérés **97D** et **98D** obtenus, permettent de confirmer dans un cas une réaction de mono-cyclopropanation, **98D**. Dans l'autre cas, **97D**, il est observé d'une part la migration du système π d'un des bras allyliques ainsi que la rupture de la liaison S-CD₂ associée. D'autre part, il est également observé la formation de liaisons S-CH₂, CH₂-CH₂ et CH₂-CH. Ces observations montrent que les produits **97** et **97D** sont issus d'un réarrangement [2,3] – sigmatropique.

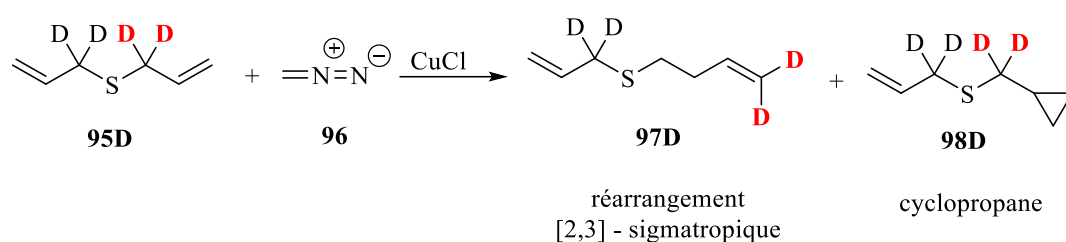


Figure I – 27 Réaction de Kirmse catalysée au Cu(I), deutéré

Ce dernier est subséquent à la formation de l'ylure de sulfonium correspondant. Néanmoins, la décomposition du diazométhane et donc de composés diazoïques par un sel de Cuivre (I) (CuCl) ne permet pas une chimiosélectivité du système en faveur de l'ylure. Treize ans plus tard, en 1981, le groupe de M. Doyle introduit la décomposition des composés diazoïques par un complexe de dirhodium (II). Cette décomposition conduit à une chimiosélectivité du système en faveur de la formation de l'ylure de sulfonium et du réarrangement [2,3] – sigmatropique qui s'en suit.¹⁴⁷ Ainsi, la réaction de Doyle-Kirmse correspond à la réaction d'un thioéther allylique **99** et d'un dérivé diazoïque **100** en présence d'une quantité catalytique de complexe de dirhodium (II).¹⁴⁷ Néanmoins, depuis ces travaux d'autres catalyseurs à base de Cuivre, de Fer, d'Argent ou encore de Nickel ont montré leurs potentiels pour cette réaction.^{148,149}

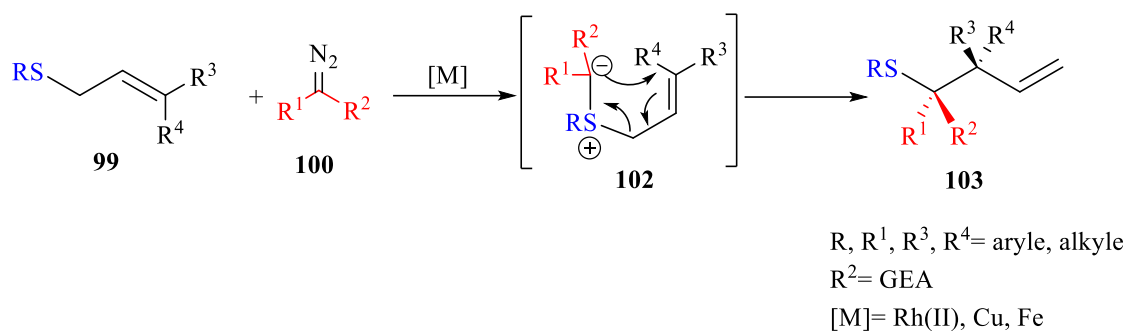


Schéma I – 36 Réaction de Doyle-Kirmse

7.1 : Mécanisme de la réaction de Doyle-Kirmse

La réaction de Doyle-Kirmse met donc en œuvre un enchainement de réactions (transfert de carbène, réarrangement [2,3] – sigmatropique), elle correspond à une cascade de réactions. Elle conduit formellement à l'insertion d'un carbène dans la liaison Carbone – Soufre et permet la construction efficace et concomitante de liaisons Carbone – Carbone et Carbone – Soufre. Par ailleurs, elle donne également accès à des thioéthers homo-allylique stéréo-enrichis **103**. (Schéma I – 36) Ainsi, suivant la substitution du fragment allylique, un à deux centres stéréogènes sont introduits dans le produit de réaction et mènent jusqu'à quatre diastéroisomères. Néanmoins, le réarrangement [2,3] – sigmatropique est une réaction stéréospécifique. De plus, la présence d'un centre métallique permet une potentielle induction asymétrique lors de la réaction. Ainsi, la réaction de Doyle-Kirmse peut être une voie d'accès stéréo- et chimio-sélective à de la complexité moléculaire. On peut dès lors s'interroger sur les mécanismes impliqués et la possibilité d'orienter une stéréo-sélectivité.

7.1 – a : Réaction de transfert de carbène, Formation de l'ylure de sulfonium

La première réaction est un transfert de carbène par décomposition catalytique d'un dérivé diazoïque en présence d'un centre métallique. Comme vu précédemment, celle-ci conduit à la formation d'une espèce métal – carbène électrophile, **85**. Le dérivé thioéther **99** présente un atome de soufre au degré d'oxydation (II) ainsi, ce dernier possède deux doublets non-liants et un fort caractère nucléophile. Il est alors observé l'addition nucléophile d'un des doublets du soufre du dérivé thioéther **99** sur le centre électrophile du métal-carbène **85**. Après libération du centre métallique, cette addition conduit à la formation de l'ylure de sulfonium **102**. (Schéma I – 37)

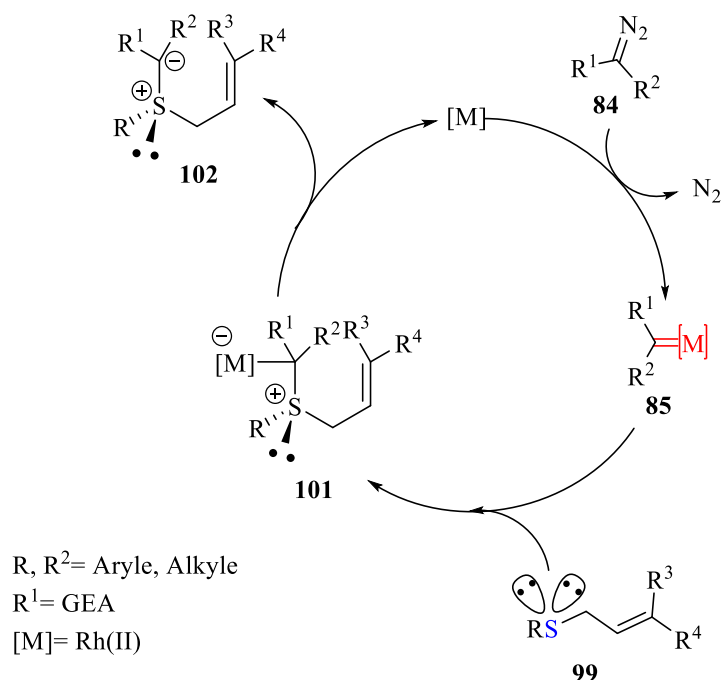


Schéma I – 37 Mécanisme proposé pour le transfert catalytique de carbène

Ce mécanisme de formation de l'ylure de sulfonium soulève au moins deux questions vis-à-vis du rôle du centre métallique après la formation de l'espèce **85**. La première interroge sur la formation d'un ylure de sulfonium libre ou coordonné au centre métallique et donc l'implication directe du centre métallique. En effet, dans le cas des réarrangements [2,3] – sigmatropique d'ylure d'oxonium il est observé une implication directe du métal.¹⁵⁰ Se pose alors la question de l'implication (ylure libre **102** ou coordonné **101**, induction chirale) du centre métallique dans la réaction de Doyle-Kirmse. Nous y répondrons à travers le mécanisme du réarrangement [2,3] – sigmatropique et les études menées autour de ces questions.

7.1 – b : Évolution péricyclique, Réarrangement [2,3] – sigmatropique

Une fois généré, l'ylure de sulfonium évolue par réarrangement [2,3] – sigmatropique. Selon Woodward-Hoffman, un réarrangement sigmatropique d'ordre [i, j] correspond à la migration d'une liaison σ à travers la migration d'un système π vers une nouvelle position avec les terminaisons i-1 et j-1. Cette migration peut être non catalysée et intramoléculaire.¹⁵¹ Ainsi, le réarrangement [2,3] – sigmatropique est une réaction péricyclique thermiquement autorisée selon les règles de Woodward-Hoffman. Elle est donc gouvernée par la symétrie des orbitales et implique un mécanisme concerté.

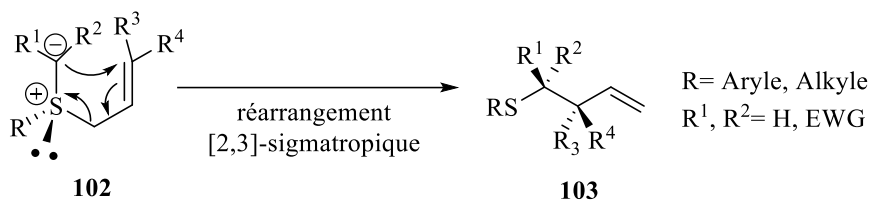


Schéma I – 38 Evolution péri-cyclique de l'ylure de sulfonium **102**

Le caractère péri-cyclique du réarrangement [2,3] – sigmatropique implique un état de transition dans lequel toutes les orbitales sont conjuguées. Ce réarrangement de type supra-facial à 6 électrons implique un état de transition cyclique à 5 chaînons, **ET3**. (Schéma I – 39)

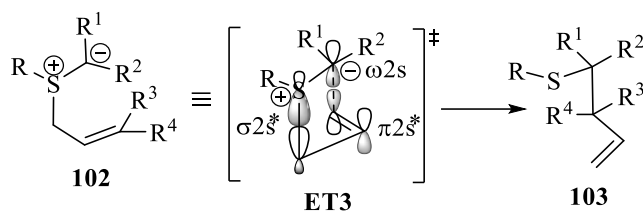


Schéma I – 39 Intermédiaire cyclique à 5 chaînons – orbitales conjuguées

Ce réarrangement correspond à la réaction entre l'HOMO du carbanion (ω_{2s}), la LUMO de l'allyle (π_{2s}^*) et la σ_{2s}^* du sulfonium. Lors de cette réaction [$\sigma_{2s}^* + \pi_{2s}^* + \omega_{2s}$], il est admis que l'état de transition adopte une conformation enveloppe. En effet, celle-ci est la plus favorable aux recouvrements des orbitales moléculaires. Cette dernière permet d'un côté un recouvrement latéral de l'orbitale moléculaire σ_{2s}^* avec l'orbitale moléculaire π_{2s}^* et l'orbitale ω_{2s} . D'un autre côté, elle permet un recouvrement axial entre l'orbitale ω_{2s} du carbanion et l'orbitale moléculaire π_{2s}^* .¹⁵² Les ylures de sulfonium formés par la réaction de Doyle-Kirmse sont très réactifs et ne sont pas isolables. En effet, la conformation autorisant le réarrangement [2,3] – sigmatropique est facilement accessible et ce dernier a lieu immédiatement après la formation de l'ylure.

7.2 : Stéréosélectivité du réarrangement [2,3] – sigmatropique

La stéréosélectivité est un caractère intrinsèque du réarrangement [2,3] – sigmatropique. En effet, dans le cas d'alcènes substitués, le caractère concerté du mécanisme et la conformation

de son état de transition permet de favoriser des diastéréosélectivités plus ou moins élevées en absence d'inducteur chiral. Bien que flexible, la conformation enveloppe de l'état de transition est influencée par les substituants. Ceux-ci se placent en position pseudo-equatorial.^{151,153} Ainsi, dans le cas des oléfines de conformation (*E*) la formation du produit *anti* est favorisée. (Schéma I – 40) Tandis que dans le cas des oléfines de conformation (*Z*), c'est le produit *syn* qui l'est. (Schéma I – 41) Néanmoins, la flexibilité de la conformation enveloppe et les effets des substituants rendent un stéréocontrôle total parfois difficile.

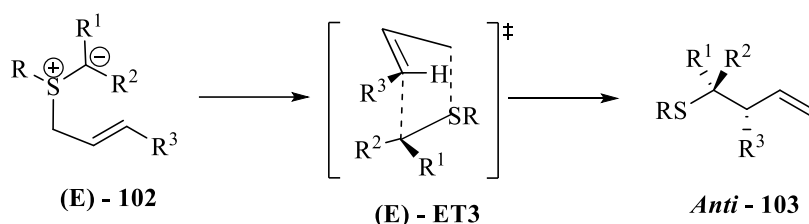


Schéma I – 40 Etat de transition substrat – (*E*)

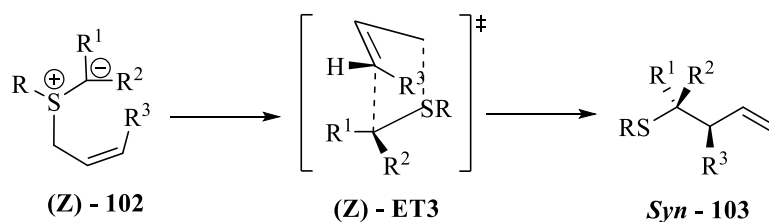


Schéma I – 41 Etat de transition substrat – (*Z*)

La diastéréosélectivité du réarrangement sigmatropique est illustrée dans des travaux de Koenigs de 2019.¹⁵⁴ (Figure I – 28) La réaction d'un dérivé soufré allylique de configuration (*E*) **104** avec un composé diazoïque **105** par photocatalyse à la lumière bleue (470 nm) conduit avec un excellent rendement (99 %) à un mélange de diastéréoisomères dans un rapport 60 :40. L'oléfine de départ présente une conformation (*E*), ceci favorise la formation du produit *anti*.

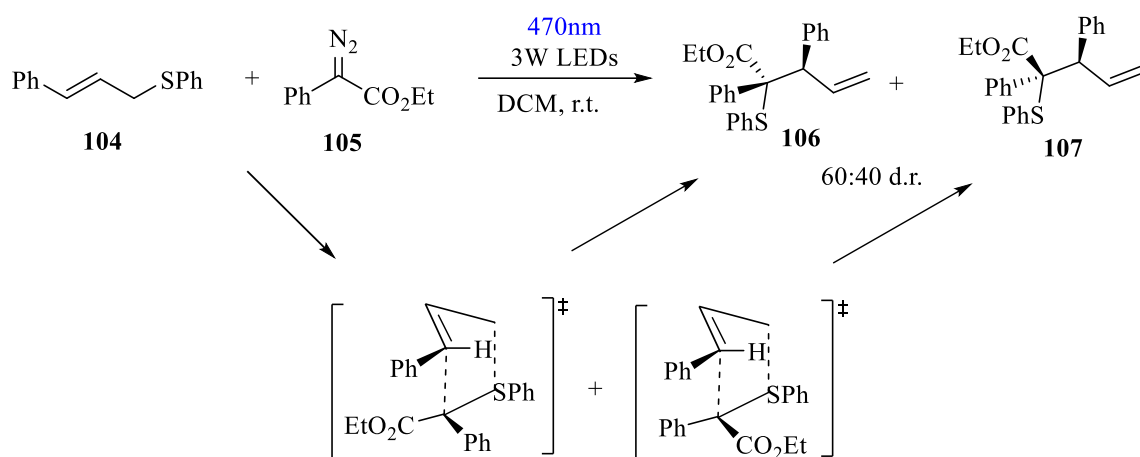


Figure I – 28 Illustration de la stéréosélectivité

Comme évoqué plus haut, la réaction de Doyle-Kirmse est un outil efficace pour l'introduction de centre(s) stéréogène(s) à travers la construction de liaisons carbone-carbone et carbone-soufre. Grâce à son mécanisme péricyclique, elle a permis l'accès stéréosélectif à des analogues de pénicilline¹⁵⁵ ainsi qu'à des sesquiterpènes.¹⁵⁶ Néanmoins, qu'en est-il du contrôle de l'énantiosélectivité de cette réaction ? En effet, la réaction Doyle-Kirmse implique la formation d'un ylure de sulfonium à partir d'un complexe métallique. Ce dernier pouvant être chiral ou non, qu'elle sera son influence sur la stéréosélectivité de la réaction ? Afin d'y répondre nous nous intéressons en premier lieu à l'implication du centre métallique dans l'évolution péricyclique.

7.3 : Implication du centre métallique dans l'évolution péricyclique

Contrairement au réarrangement [2,3] – sigmatropique d'ylure d'oxonium (réarrangement [2,3] – Wittig)¹⁵⁰, le métal ne semble pas être impliqué directement dans celui des ylures de sulfonium. En effet, en 2017 le groupe de J. Wang a montré la non influence du métal dans ce réarrangement.^{157,158}

Une première expérience a permis d'étudier l'influence de la nature chirale du complexe de dirhodium (II) sur la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, dans cette réaction l'étape diastéreo-déterminante est la formation de la liaison carbone-carbone donc l'étape du réarrangement [2,3] – sigmatropique. La réaction de Doyle-Kirmse entre le thioéther **108** et le dérivé diazoïque **105** a été menée dans des conditions identiques avec des catalyseurs chiraux ($\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$, $\text{Rh}_2(\text{S-BTPCP})_4$, $\text{Rh}_2(\text{S-PTAD})_4$) et achiraux ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$). (Figure I – 29)

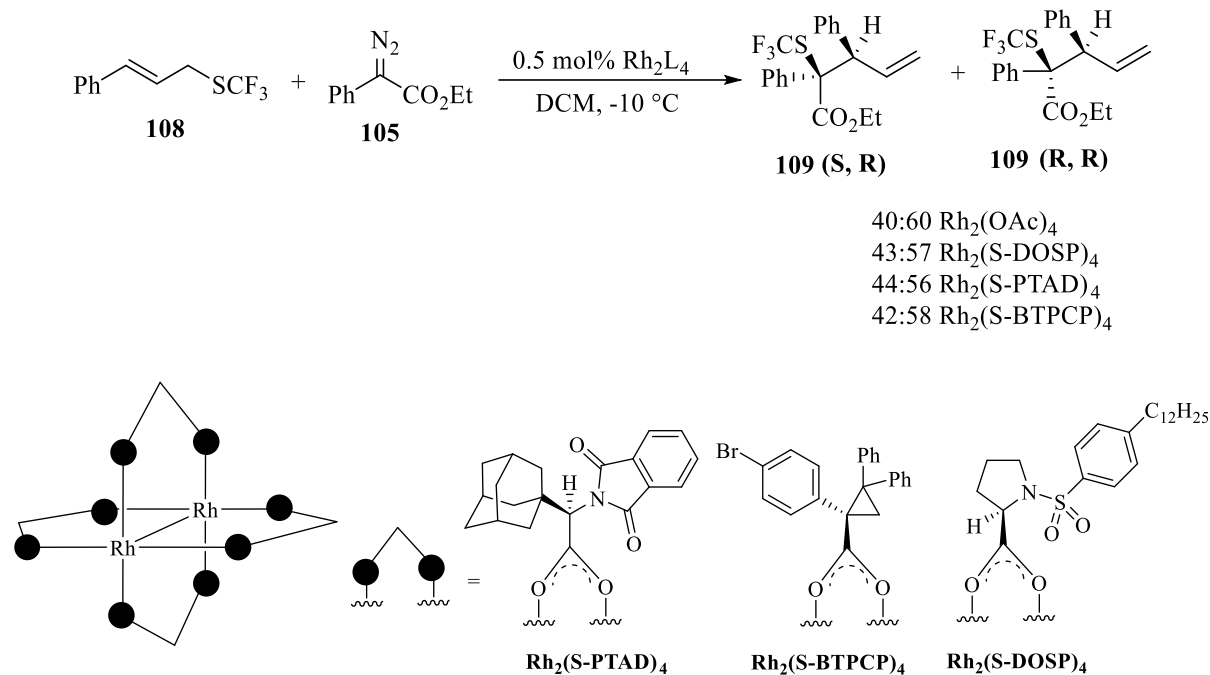


Figure I – 29 Première expérience mécanistique – indépendance de la diastéréosélectivité ¹⁵⁷

Les rapports diastéréomériques des produits de la réaction ne sont pas sensiblement impactés par la nature chirale du catalyseur. Ainsi, il ne semble pas y avoir d'induction chirale due au catalyseur. Ces premiers résultats vont dans le sens d'un réarrangement [2,3] – sigmatropique impliquant un ylure de sulfonium libre. Une deuxième expérience a été menée entre le sulfure *bis*-allyle symétrique **95** et divers diazoesters en présence de catalyseurs de dirhodium (II) chiraux ($\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$, $\text{Rh}_2(\text{S-BTPCP})_4$, $\text{Rh}_2(\text{S-PTAD})_4$). En présence du diallyle sulfide **95**, l'ylure de sulfonium généré est achiral lorsqu'il est libre **111**. (Schéma I – 42) Ainsi, si le métal est impliqué dans le réarrangement il devrait induire un intermédiaire chiral **110**. De ce fait, les produits de la réaction devraient présenter une énantiosélectivité.

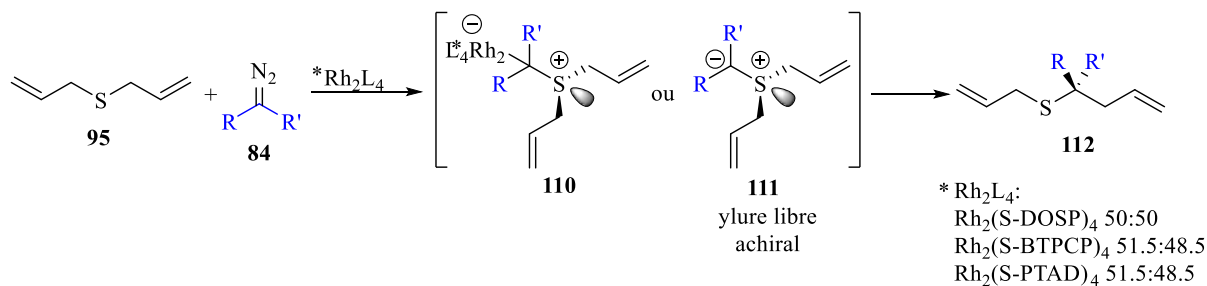


Schéma I – 42 Seconde expérience de contrôle – sulfure bis allyle symétrique ¹⁵⁷

Les différents produits de Doyle-Kirmse générés n'ont pas montré d'énantiosélectivité particulière. Des excès énantiomériques jusqu'à 4 % ont été observés. Il n'y a donc pas d'induction chirale significative dans ces réactions. Le produit de la réaction semble donc être majoritairement issu d'un intermédiaire achiral. Ainsi, cette deuxième expérience vient conforter les premières observations et la tendance générale du réarrangement [2,3] – sigmatropique par l'ylure de sulfonium libre.

Ces résultats ont été appuyés en 2019 avec les travaux du groupe de R. M. Koenigs.¹⁵⁴ Dans cette réaction de Doyle-Kirmse, l'ylure de sulfonium n'est pas généré par un catalyseur de métal de transition mais par photocatalyse à la lumière bleue ($\lambda = 470$ nm). (Figure I – 30) De ce fait, il n'est plus question de participation ou non du métal lors du réarrangement [2,3] – sigmatropique.

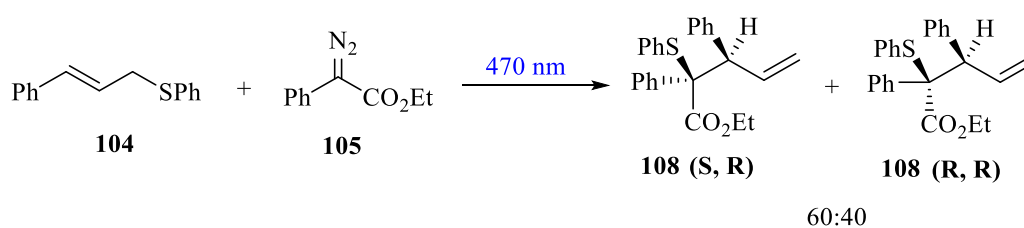


Figure I – 30 Réaction de Doyle-Kirmse photocatalysée¹⁵⁴

Dans cette réaction photocatalysée, le rapport diastéréomérique obtenu (60 : 40) est similaire à celui décrit dans les réactions catalysées aux complexes de dirhodium (II) et de cuivre (I).^{157,159} L'ylure de sulfonium n'ayant pas la possibilité d'être associé à un complexe de métal de transition, ce résultat vient donc également conforter l'hypothèse d'un réarrangement [2,3] – sigmatropique impliquant un ylure de sulfonium libre.

Le centre métallique ne semble pas être impliqué directement dans l'induction asymétrique à travers la formation d'une espèce métal-ylure de sulfonium. Ainsi, il apparaît que l'énantiosélectivité de cette réaction est influencée en amont dans le mécanisme. L'étape énantio-discriminante semble avoir lieu lors de l'addition nucléophile du soufre sur le carbène électrophile. Ainsi, selon la capacité du catalyseur à discriminer l'un des deux doublets énantiotopiques du soufre, un des énantiomères de l'ylure de sulfonium généré peut être favorisé. L'information chirale introduite est alors transférée au produit final.^{160,161} En effet, Trost et Hammen ont montré que la formation de l'ylure de sulfonium **114** par déprotonation d'un sel de sulfonium optiquement pur **113** conduit au produit **115** de réarrangement

[2,3] – sigmatropique avec 94 % d'excès énantiomérique.¹⁶⁰ (Figure I – 31) Ainsi, une énantiosélectivité peut être observée dans les produits de la réaction de Doyle-Kirmse.

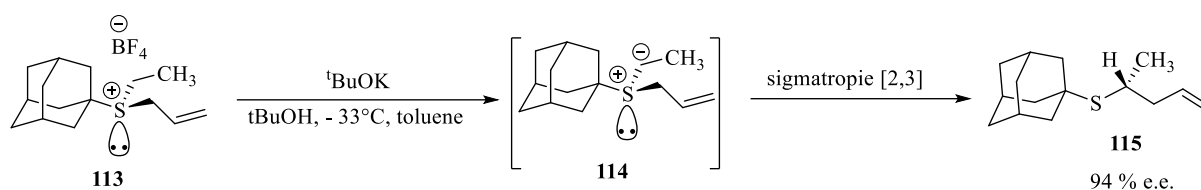
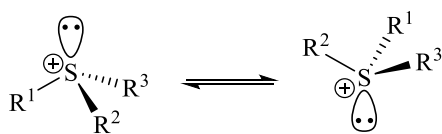


Figure I – 31 Démonstration du transfert de chiralité de l'ylure de sulfonium

7.4 : Etape énantio-discriminante de la réaction de Doyle-Kirmse

L'énantiosélectivité de la réaction de Doyle-Kirmse est contrôlée par la discrimination des doublets énantiotopiques du soufre lors de l'addition au métal – carbène. Cette discrimination conduit à la formation préférentielle d'un des sulfoniums chiraux **101** puis après extrusion du métal à l'un des ylures de sulfonium **102**. (Schéma I – 44) Ainsi, la formation de l'ylure de sulfonium est sous contrôle du catalyseur.¹⁶² Néanmoins, l'information chirale induite pourrait être perdue potentiellement par racémisation du sulfonium. La barrière d'inversion étant comprise généralement entre 25 et 29 kcal/mol.¹⁶³ (Schéma I – 43) Dans le cas de sels de triaryles sulfonium le temps de demie-vie est estimé à 15 minutes.



Barrière d'inversion: 25 - 29 kcal/mol

Schéma I – 43 Racémisation des sulfonium par inversion

La perte d'information chirale est observée à condition que la racémisation soit plus rapide que le réarrangement sigmatropique. Cependant, Trost et Hammen ont montré que la cinétique du réarrangement final est plus rapide que celle de la racémisation de l'ylure de sulfonium.¹⁶⁰

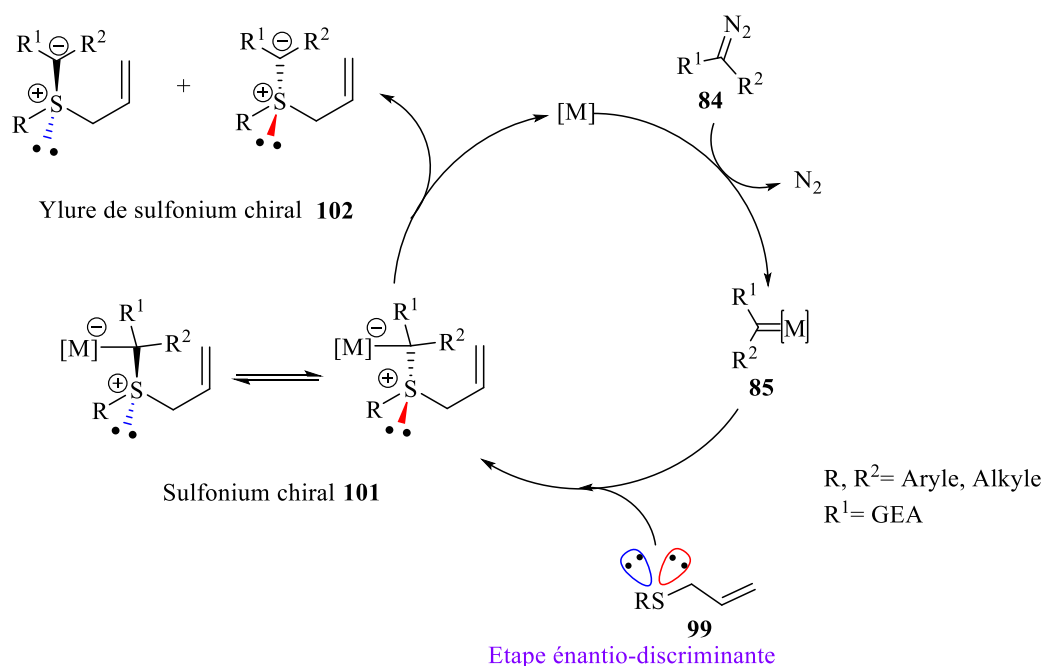


Schéma I – 44 Mécanisme proposé pour le transfert catalytique de carbène

7.5 : Réaction de Doyle-Kirmse énantiosélective

Les premières versions énantiosélectives de la réaction de Doyle-Kirmse sont décrites en 1995 dans le groupe de Uemura.¹⁶⁴ Ces premiers exemples sont catalysés par des complexes chiraux de cuivre (I)/bisoxazoline ou dirhodium (II) (Rh₂(5S-MEPY)₄). Ces réactions ont lieu entre l'éthyldiazoacétate **25** et le (*E*)-cinamylphénylesulfide **104**. (Figure I – 25) Les rendements de réactions sont de 49 à 68 % et il est observé un faible contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, les catalyses au cuivre (I) et au dirhodium (II) conduisent au mieux à des excès énantiomériques de l'ordre de 20 %.

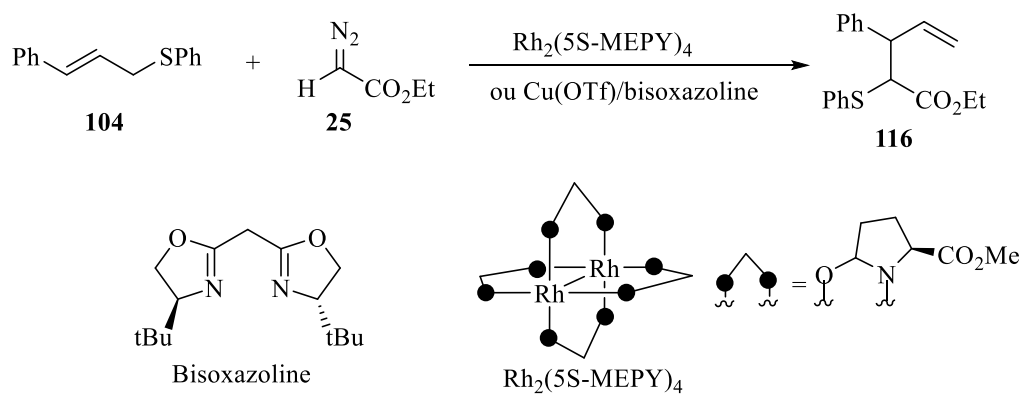


Figure I – 32 Première réaction énantiosélective de Doyle-Kirmse

Au début des années 2000 d'excellentes énantiosélectivités ont été obtenues par un processus de double induction asymétrique développé par Wang. Cette double induction est composée d'un catalyseur de cuivre (I) énantio pur et de l'auxiliaire chiral d'Oppolzer ((-) *camphorsultam*) introduit dans la structure de **117**.¹⁶⁵ (Figure I – 33) Cet auxiliaire est par la suite éliminé par réduction au LAH et conduit à l'alcool **119** correspondant. Les produits de Doyle-Kirmse sont obtenus entre 82 et 95 % de rendement et. avec des excès énantiomériques jusqu'à 95 %.

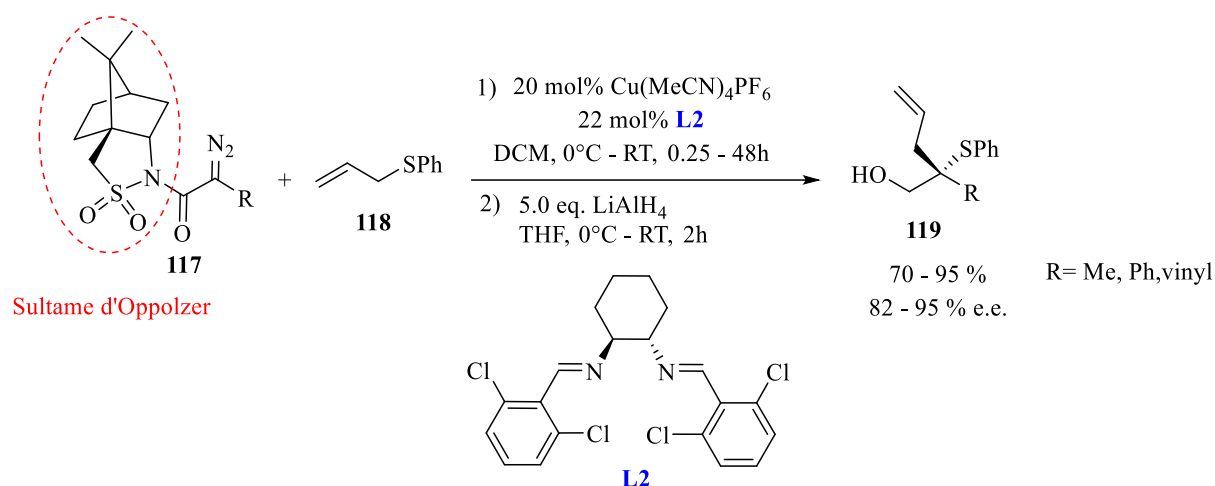


Figure I – 33 Système de double induction asymétrique

Les évolutions autour d'une version asymétrique de la réaction de Doyle-Kirmse ont continué jusqu'en 2016 où une catalyse asymétrique en présence de 0.1 mol% de métallo-enzymes artificielles (ArMs) de fer (II) a été réalisée.¹⁴⁸ (Figure I – 34) Cette catalyse hybride par une myoglobine, associant un métal de transition et une biomolécule mutante, est conduite en milieu aqueux en 12 heures et donne accès à **120** avec 99 % de rendement et un excès énantiomérique de 71 %. Bien que cet excès énantiomérique soit inférieur à ceux observés dans les systèmes de Wang, ces conditions de réactions illustrent une robustesse de la réaction de Doyle-Kirmse en milieu aqueux avec un contrôle de la sélectivité. Il ouvre aussi des ouvertures vers des catalyses asymétriques avec des métaux plus abondants et des collaborations entre ingénierie protéique et synthèse organique fine.

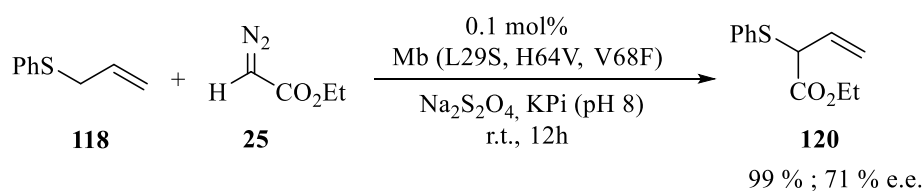


Figure I – 34 Première biocatalyse asymétrique de la réaction de Doyle-Kirmse¹⁴⁸

En 2017, Wang a décrit la première réaction de Doyle-Kirmse catalysée par un complexe de dirhodium (II) ($\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$) présentant une excellente énantiosélectivité.¹⁵⁷ (Figure I – 35) La réaction entre l'allyle trifluorométhylthioether **121** et le diazo **122** donneur/accepteur est réalisée en présence de 0.5 mol% de catalyseur dans le pentane à basse température. Les produits de la réaction **123** sont obtenus à la fois avec de hauts rendements (> 90 %) et d'excellents excès énantiomériques (jusqu'à 98 %). Un exemple remarquable est l'homo allyle thioether **123a** issu du vinyle diazo ($\text{R}^1 = \text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2\text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$) qui est synthétisé avec 99 % de rendement et présente un *e.e.* de 98 %. Ces hauts *e.e.* sont favorisés en présence d'un groupement ester peu encombré et dans un solvant apolaire. Par ailleurs, en dessous de - 30 °C il a été observé une diminution du rendement de la réaction. De plus, l'énantiosélectivité de la réaction est également dépendante de la température, en effet lorsque les réactions sont menées à température ambiante, l'*e.e.* chute d'environ 13 %. Le contrôle strict de la température apparaît donc crucial pour l'efficacité globale de la réaction.

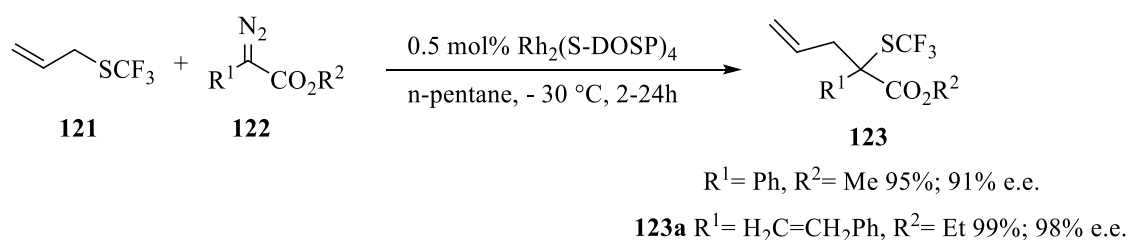


Figure I – 35 Catalyse énantiosélective de Wang¹⁵⁷

Cet exemple de réaction asymétrique de Doyle-Kirmse pointe la nécessité d'un solvant apolaire et d'un contrôle de la température pour favoriser une discrimination des doublets énantiotopes du soufre lors d'une catalyse au dirhodium (II). Il mène également à s'interroger sur l'impact d'une modulation du caractère électrophile du métal-carbène par l'exploitation du site axial non actif du complexe. Cette exploitation pouvant potentiellement conduire à une tolérance plus large de solvant de réaction, de température tout en maintenant une sélectivité.

A la suite de ces travaux, une catalyse asymétrique de la réaction de Doyle-Kirmse par un complexe chiral de nickel (II) avec un α -diazo pyrazole-amide **124** constitue également un exemple remarquable d'excellente énantiosélectivité.¹⁶⁶ (Figure I – 36) La réaction est conduite à 40 °C dans le DCM en présence de 10 mol% de catalyseur et conduit au produit **125** avec des rendements entre 51 et 99 % et des *e.e.* allant jusqu'à 93 %. Du fait des conditions de réaction, ce système catalytique se démarque des systèmes développés au dirhodium pour lesquels une

basse température est nécessaire pour l'obtention d'énantiosélectivité. De plus, il est à noter la rapidité de la réaction ; les produits sont obtenus en 5 à 10 minutes.

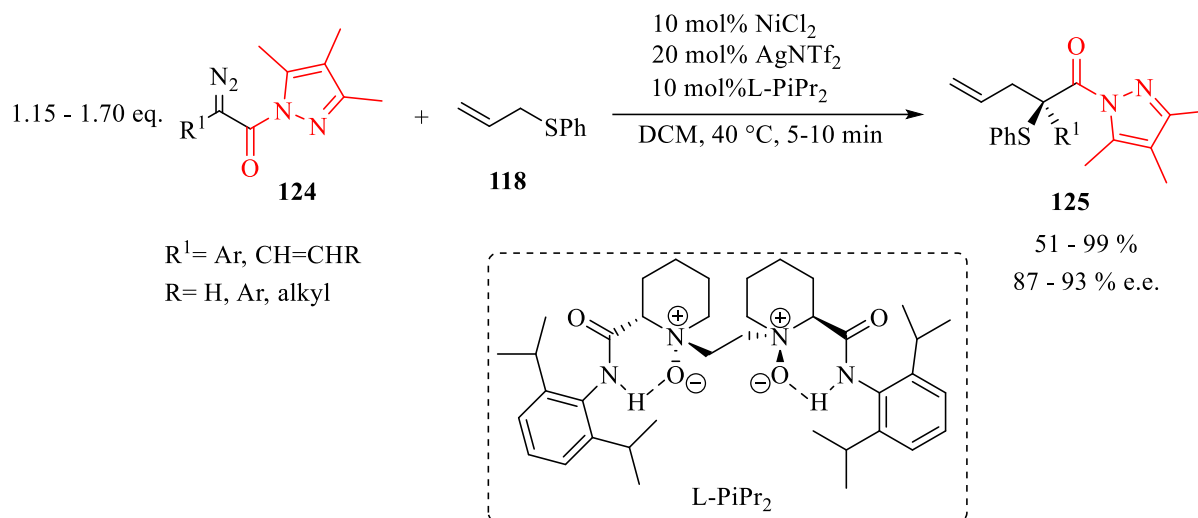


Figure I – 36 Catalyse asymétrique au nickel (II) ¹⁶⁶

Le système catalytique dans cette réaction est différent du principe de double induction asymétrique de Wang. En effet, le système de Wang favorise une discrimination des doublets du soufre lors de l'addition au métal-carbène par des groupements chiraux présent à la fois sur la structure carbénique et autour du centre métallique. Or, le système développé ci-dessus présente uniquement une chiralité autour du centre métallique. La principale différence est la présence du groupement achiral pyrazole-amide qui possède un caractère base de Lewis. Ce caractère permet la formation d'un yluire de sulfonium **A1** ou **A2** possédant un système chiral en α . (Schéma I – 45) Ce système chiral est issu d'une coordination entre le nickel (II) (acide de Lewis) et les doublets du carbonyle et de l'azote du groupement pyrazole-amide (base de Lewis). La présence de ce système en α a un impact direct sur l'ylure de sulfonium du fait d'un encombrement stérique.

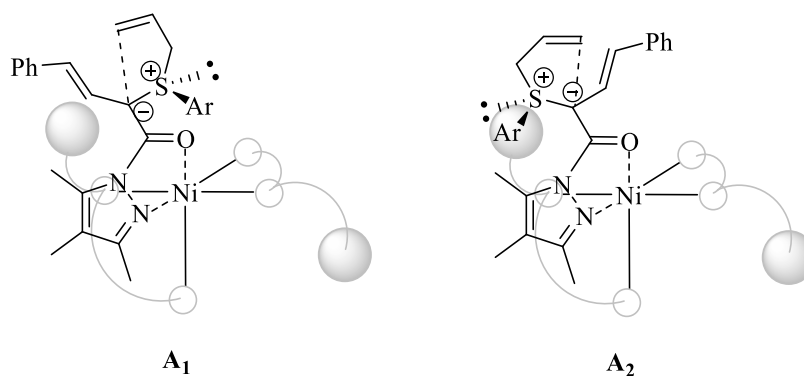


Schéma I – 45 Discrimination de **A1** et **A2** par encombrement stérique

Ainsi, indépendamment de la discrimination des doublets du soufre lors de l'addition au carbène, le système permet une discrimination entre les énantiomères **A1** et **A2** de l'ylure de sulfonium. L'énantiomère **A1** présentant le moins d'encombrement stérique pour le réarrangement sigmatropique sera donc favorisé. Ainsi, l'énantiosélectivité du système est principalement contrôlée lors du réarrangement sigmatropique et non lors de l'addition du soufre sur le du métal-carbène. Les dernières avancées de versions énantiosélective de la réaction de Doyle-Kirmse conduisent à des systèmes catalytiques remarquables tel que celui au nickel (II) ci-dessus.

La version énantiosélective de la réaction de Doyle-Kirmse catalysée par du dirhodium (II) reste encore aujourd'hui un challenge. La littérature présente peu de systèmes catalytiques au dirhodium (II) avec de hautes énantiosélectivités et de hauts rendements. Au contraire des résultats encourageants ont été obtenus avec des catalyseurs hybrides basés sur des myoglobines. Ainsi, le choix d'une catalyse par des complexes hybrides de dirhodium (II) (*ArMs*, métallo-peptides) peut avoir un sens. En effet, la combinaison d'un environnement peptidique et de dirhodium (II) a déjà montré ses capacités pour l'amélioration de réactions de transfert de carbène tel que la cyclopropanation tant au niveau des rendements qu'au niveau des sélectivités. Une telle approche de la réaction énantiosélective de Doyle-Kirmse prend son sens dans la mesure où la nature de l'environnement du métal pourrait permettre à la fois une discrimination des doublets du soufre et/ou d'un des énantiomères de l'ylure de sulfonium ainsi qu'une modulation du caractère électrophile du métal-carbène.

7.6 : Réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire

La réaction intramoléculaire de Doyle Kirmse (DKi) est peu décrite dans la littérature. Cependant, elle est toujours mise en valeur pour sa chimiosélectivité, ses bons rendements et son haut contrôle de diastéréosélectivité. En 1992, Kato utilise la DKi comme étape clef pour la construction stéréosélective de (+)-Acorenone B **129**.¹⁵⁶ (Figure I – 37) La DKi à partir du dérivé **126** implique le passage par un intermédiaire cyclique à neuf chaînons et conduit à la formation de **128** avec 72 % de rendement et un excellent rapport diastéréomérique. La construction de la jonction spiro dans **128** par cette réaction est remarquable tant dans son efficacité (rendement, d.e., unique produit obtenu lors de la réaction) que dans ses conditions de réactions. En effet, celle-ci est menée en présence de 1.0 mol% de catalyseur à reflux dans le toluène et à une concentration de 0.02 mol/L, malgré le passage par un intermédiaire cyclique

à 9 centres. A travers ce premier exemple, la DKi s'illustre comme une méthode de choix pour la construction stéréo-contrôlée de centres stéréogènes tétrasubstitués.

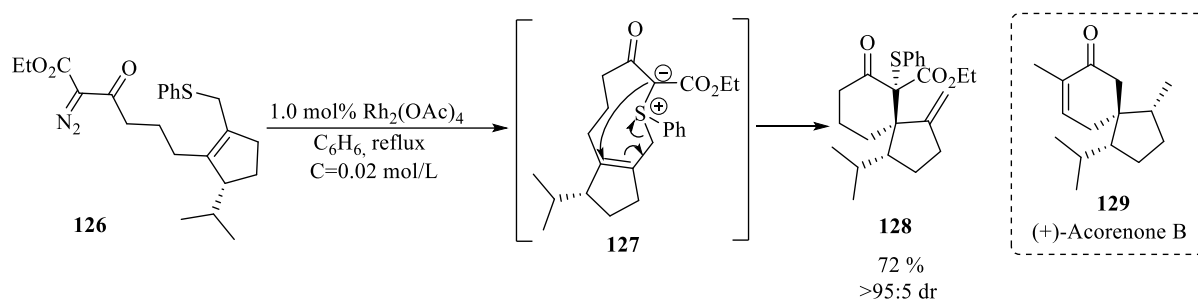


Figure I – 37 Synthèse stéréo-contrôlée de jonction spiro par DKi ¹⁵⁶

Par ailleurs, Kato a également montré l'efficacité de la DKi pour la synthèse de cyclohexanones polysubstituées.¹⁶⁷ Les cyclohexanones **132** sont obtenues avec des rendements de 78 et 61 % (Figure I – 38)

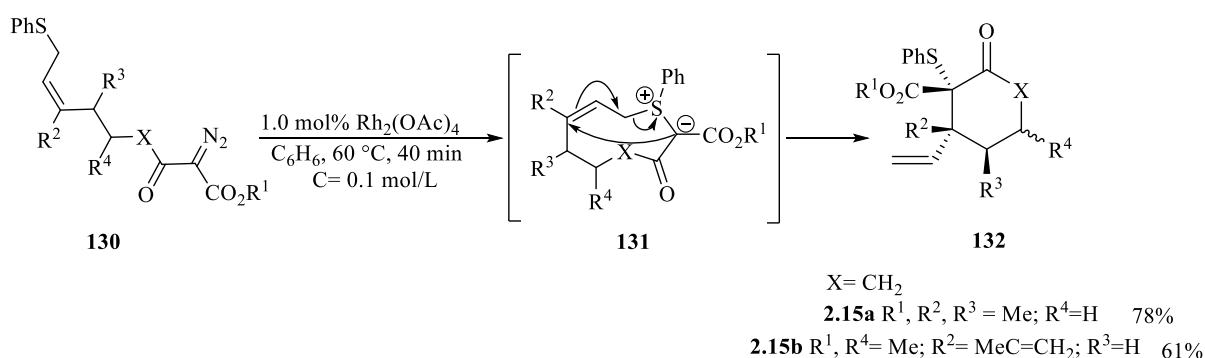


Figure I – 38 Synthèse de cyclohexanones polysubstituées par DKi ¹⁶⁷

Le contrôle de la stéréochimie des substituants impliqués dans la DKi est total, le sulfényle est en position *cis* par rapport au vinyle. Cependant, le contrôle du substituant R^4 n'est pas directement lié à l'état de transition imposé par la DKi ainsi la réaction n'est pas totalement diastéréosélective. Cette approche a également été menée pour la synthèse de la δ -lactone **132** ($\text{X}=\text{O}$; $\text{R}^2, \text{R}^3=\text{H}$; $\text{R}^4=\text{Me}$) obtenue avec 65 % de rendement et un bon rapport diastéréomérique.¹⁶⁸

Ces exemples illustrent l'efficacité de la DKi pour l'accès stéréosélectif à des molécules cycliques possédant au moins un carbone quaternaire. Par ailleurs, dans ces exemples, il est

observé une position endocyclique de la double liaison dans l'ylure formé. Cette position contribue à la diastéréosélectivité de ces systèmes. Il est observé que la DKi perd en efficacité dans des structures telle que celle de **133**. (Figure I – 39) En effet, dans des conditions de DKi, il est observé la formation de deux produits à partir de **133**.¹⁶⁹ Le produit **136** issu du réarrangement de l'ylure de sulfonium est obtenu avec 31 % de rendement tandis qu'un second produit **137** est obtenu avec 35 % de rendement. Ce second produit provient de la réaction de cycloaddition [3+2] issu d'un ylure de carbonyle. Ainsi, dans des conditions de réaction intramoléculaire, la présence d'un carbonyle propice à la formation d'un ylure de carbonyle rentre clairement en compétition avec la formation de l'ylure de sulfonium de la réaction de Doyle-Kirmse.

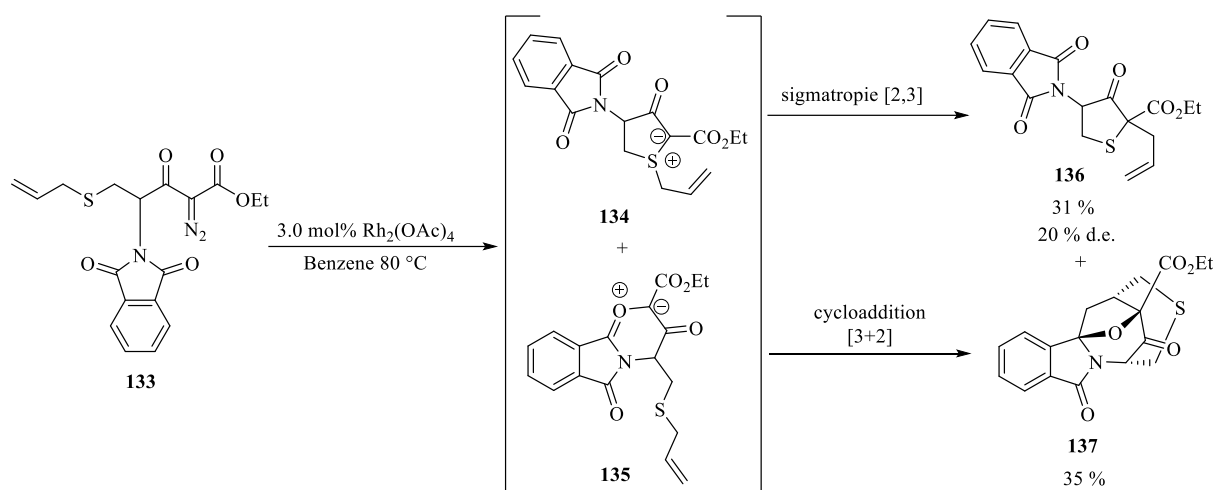


Figure I – 39 DKi, chimiosélectivité¹⁶⁹

Bien que catalysée au cuivre (I), il est à noter également la catalyse chirale rapportée par Ye menant à des [1,4]thiazino[3,2-*b*]indoles **140**.¹⁷⁰ (Figure I – 40, ci-après) Dans ce cas, la réaction de Doyle-Kirmse est sans précédent tant par la nature des réactifs **138** que par celle des produits tricycliques **140** présentant d'excellents *e.e.* (jusqu'à 98 %) et des rendements modérés à excellents (jusqu'à 99 %). Dans ce système, la réaction de Doyle-Kirmse est intramoléculaire et n'implique pas la formation d'un métal-carbène à partir d'un diazo. Le métal-carbène **139** impliqué est généré *in situ* par une réaction de cyclisation azoture-ynamide et correspondant à un α -imino cuivre (I) – carbène chiral. La chiralité du système est apportée par un ligand biphosphine avec un encombrement stérique important, (*S*)-DTBM-Garphos.

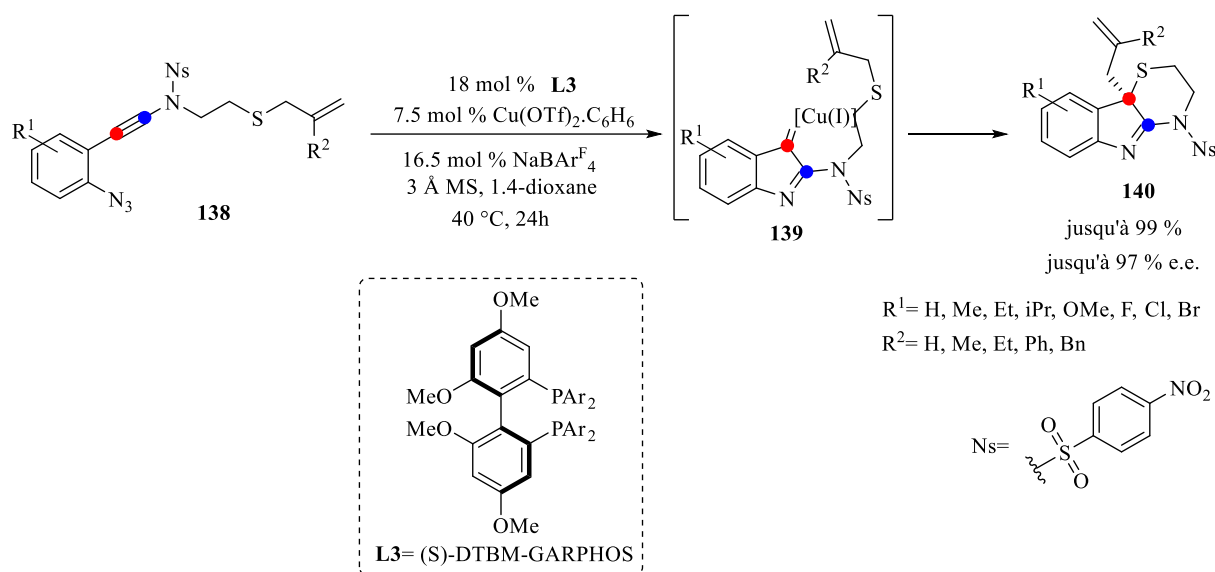


Figure I – 40 Doyle-Kirmse intramoléculaire et énantiosélective

Ce métal-carbène **139** est par la suite piégé par le soufre allylique et conduit à l'ylure de sulfonium correspondant qui après décooordination du métal évolue par réarrangement [2,3] – sigmatropique. L'énantiosélectivité du système semble être contrôlée par la discrimination des doublets du soufre dû au ligand chiral et à la nature bicyclique de l'ylure de sulfonium généré.

7.7 : Conclusion autour de la Réaction de Doyle-Kirmse

A travers ces exemples et son mécanisme, la réaction de Doyle-Kirmse apparaît comme un outil efficace pour la construction de liaisons carbone-carbone et carbone-soufre. Elle peut permettre l'accès à des structures moléculaires complexes (polycycliques, introduction d'au moins deux centres stéréogènes). Néanmoins, la réaction de Doyle-Kirmse présente des défis synthétiques dans le cas de synthèse asymétrique. La discrimination des doublets énantiotopes du soufre nécessite des systèmes complexes et tend la recherche à s'orienter vers de nouveaux systèmes catalytiques analogues à la catalyse enzymatique. De plus, certains groupes tendent à développer de nouvelles versions de cette réaction n'impliquant pas d'espèces métal-carbènes.¹⁷¹ Dans ce contexte, il est intéressant de s'interroger sur la possibilité d'une induction chirale et comment y parvenir. Dans le cas de synthèse de molécules cycliques pouvant exister sous plusieurs formes diastéréoisomères, un intérêt majeur de la DKi repose sur la diastéréospécificité de l'évolution péricyclique qui semble offrir une voie sélective ; reste à contrôler l'énantiosélectivité du système.

8. Conclusion

Bien que de nombreux progrès aient été rapportés en catalyse asymétrique, l'accès à des molécules énantiopures par réaction de transfert de carbone reste un challenge, a fortiori dans le cas de la réaction de Doyle-Kirmse. En effet, au cours celle-ci l'étape énantiodiscriminante est la formation de l'ylure et donc la sélection préférentielle d'un doublet du soufre par rapport au second. Cela conduit naturellement au développement de nouveaux catalyseurs asymétriques tels que les métallo-enzymes artificielles. Par ailleurs, à notre connaissance il n'y a pas de description dans la littérature de réaction de Doyle-Kirmse catalysée par des métallo-peptide/enzyme de dirhodium (II). Il est à noter que le développement de tels catalyseurs permet de répondre à plusieurs problèmes autres que la catalyse asymétrique. Comme évoqué précédemment, ces systèmes peuvent offrir des perspectives en chimie médicinale.

Chapitre II : Métallo-peptides de dirhodium (II) et réactions modèles

1. Introduction des travaux personnels

L'objectif de ces travaux a porté d'une part sur la synthèse de catalyseurs métallo-peptidiques à base de dirhodium (II) et d'autres part leurs potentielles activités dans des réactions sélectives de transferts de carbènes. Les travaux de Ball ont montré que l'association de dirhodium (II) et de peptide résulte en un impact sur la structure secondaire de ce dernier. Par ailleurs, les complexes de dirhodium (II) sont des acides de Lewis et possèdent des sites axiaux libres pour une coordination avec des hétéro-éléments tels que le soufre présent dans les peptides sous formes de résidu cystéine. Ainsi, la seconde sphère de coordination peut avoir un impact indirect à travers son arrangement spatial autour du métal mais aussi directe par une modulation des propriétés électroniques du complexe métallique du fait d'une coordination axiale.

Nous nous intéressons en particulier à des complexes de dirhodium (II) habillés de mini-peptides dérivés du fragment AcFFNH₂. Ce fragment est une forme simple du dipeptide diphenylalanine (FF) ayant les terminaisons C- et N- non chargées. Le dipeptide FF étant lui-même une réduction d'un peptide amyloïde β , et plus particulièrement du fragment KLVFF. Le dipeptide est le plus petit édifice connu pour former des fibrilles de type amyloïdes tout en conservant une structure cristalline.¹⁷²

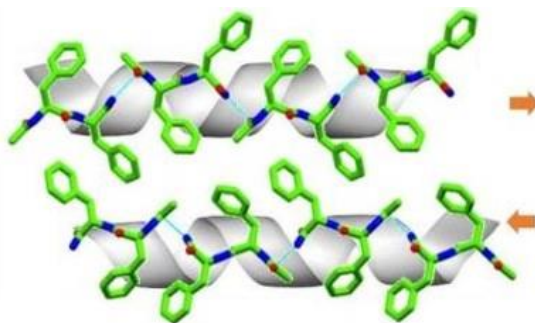


Schéma II – 1 Feuillet β et modèle hélicoïdale à partir d'une DRX de AcFFNH₂¹⁷²

Pour rappel, les fibrilles amyloïdes sont des agrégats de protéines insolubles caractérisées par une structure quaternaire à feuillets β croisés. Il est fréquemment rapporté que la formation de ces agrégats est associée à des maladies neurodégénératives telles que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson ou encore les diabètes de type II.¹⁷³ Ainsi l'étude des amyloïdes et de leurs inhibiteurs est un domaine clef de la recherche en santé. Néanmoins, notre intérêt ne porte pas sur l'inhibition de la formation de telles fibrilles, mais sur l'exploitation des structures

supramoléculaires des fibrilles amyloïdes. En effet, du fait d'interactions hydrogènes et de π -stacking provenant de la di-phénylalanine, les métallo-peptides pourraient présenter des structures supramoléculaires offrant potentiellement un environnement chiral pour de la catalyse. Comme évoqué précédemment, Korendovych et Zozulia ont montré qu'il est possible de tirer parti de fibrilles amyloïdes dans une réaction de cyclopropanation de dérivés du styrène.¹⁴ Cette cyclopropanation est menée en présence d'hémine (fer(II)) et de fibrilles amyloïdes issus du peptide Ac-LILHLFL-NH₂ qui par interaction entre les imidazoles des histidines et le complexe de fer forme un assemblage supramoléculaire. Ce dernier montre une activité catalytique avec des rendements entre 50 et 95 % suivant le dérivé du styrène engagé. Par ailleurs, les auteurs ont démontré que la sélectivité *cis/trans* observée lors de la réaction est directement liée à la chiralité du monomère peptidique utilisé. En effet, les réactions catalytiques conduites par les complexes hémine-peptides (formés des acides aminés L dans un cas et D dans l'autre) conduisent à une inversion des sélectivités observées.

1.1 : Objectifs de synthèse

Le premier objectif de ces travaux est l'ancrage covalent du peptide par fonctionnalisation directe de la partie organique du complexe de dirhodium (II). Cette fonctionnalisation consisterait en une réaction de substitution nucléophile entre un résidu cystéine nucléophile et un bras électrophile présent sur le complexe de dirhodium (II). Ainsi, l'ancrage des peptides se ferait par une liaison covalente carbone-soufre. A notre connaissance, ce type de fonctionnalisation de complexe de dirhodium (II) n'est pas rapporté dans la littérature. Nous aurions pu envisager une approche courante telle qu'une addition de Michael sur un maléimide.²⁰ Néanmoins, cette approche ne garantit pas un ancrage irréversible de la cystéine sur le complexe, une réaction de rétro-Michael pouvant conduire au décrochage du complexe.

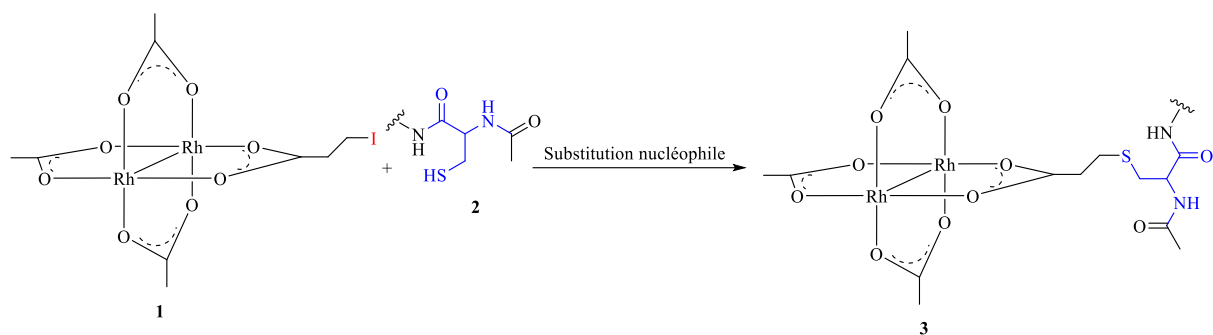


Schéma II – 2 Réaction de substitution nucléophile visée

Afin d'explorer une telle approche nous avons travaillé en premier lieu avec un modèle entre un complexe portant un bras iodopropane (**1**) et la *N*-acétyl-L-cystéinebenzylamide.

1.2 : Rappels bibliographiques : Thioalkylation de résidu cystéine

La thioalkylation de résidus cystéines de protéines est une méthode utilisée pour la préparation et l'étude de peptides ayant de potentielles applications thérapeutiques.^{174–177} Ces thioalkylations ou modifications chimique post-traductionnelle sont également utilisées pour l'introduction de fluorophores ou de marqueurs radioactifs utiles à la compréhension de mécanismes biologiques ou à l'imagerie.^{178–181} La cystéine présente un groupement thiol ayant un caractère nucléophile propice aux réactions avec les électrophiles. Les plus communes étant les additions conjuguées sur les alcènes électrophiles^{174,182,183} et les substitutions nucléophiles.^{175,184–186} Notre intérêt porte sur les réactions de substitutions nucléophiles.

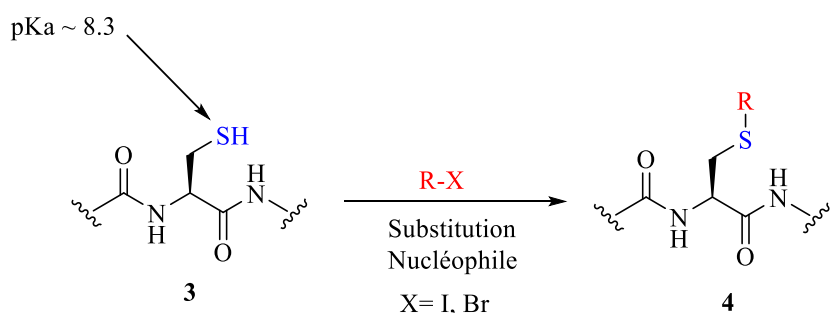


Schéma II – 3 Réaction de substitution nucléophile sur un résidu cystéine

Une des premières méthodologies pour la thioalkylation de résidu cystéine est l'utilisation d'une solution 7N d'ammoniaque dans le méthanol en présence de 1.3 équivalent d'électrophile.¹⁸⁷ Cette méthode a l'avantage de promouvoir une thioalkylation sélective en présence de terminaisons N- et C- non protégées.

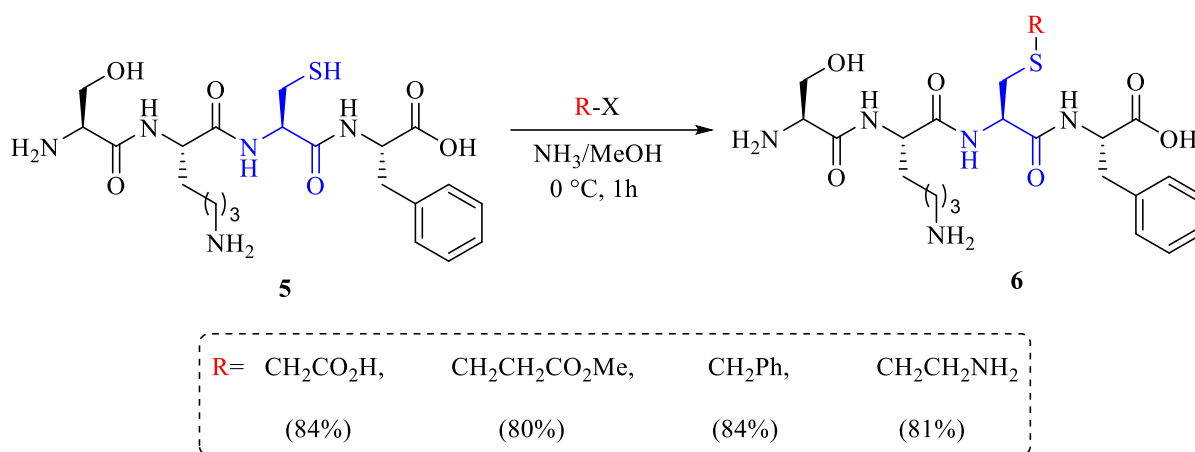


Figure II – 1 Réaction de thioalkylation en condition NH_3/MeOH

La thioalkylation du peptide **5** a ainsi été rapportée, et dans ces conditions des électrophiles de nature différente ont conduit après purifications par chromatographie de partage de polarité de phase inversée aux peptides modifiés **6** avec des rendements variés entre 80 et 84 % de produit isolé. Néanmoins, les conditions de réaction impliquent une solution basique concentrée. Ainsi, des produits non désirés tels que le disulfure peuvent être observés. La formation du disulfure correspond à une réaction d'oxydation. Ainsi, afin de défavoriser celle-ci, le milieu réactionnel est usuellement dégazé et porté sous atmosphère inerte. Par ailleurs, les conditions basiques concentrées entraînent un risque plus important de racémisation du centre stéréogène et donc une perte d'information chirale.

Une première alternative à l'utilisation de cette solution d'ammoniac est l'utilisation d'un alkoxyde dans le méthanol à reflux.¹⁸⁸ L'utilisation de 2.0 équivalents d'éthanoate de sodium (NaOEt) dans le méthanol s'est avérée efficace dans des réactions de thioalkylation de la cystéine présentant la terminaison acide carboxylique libre.

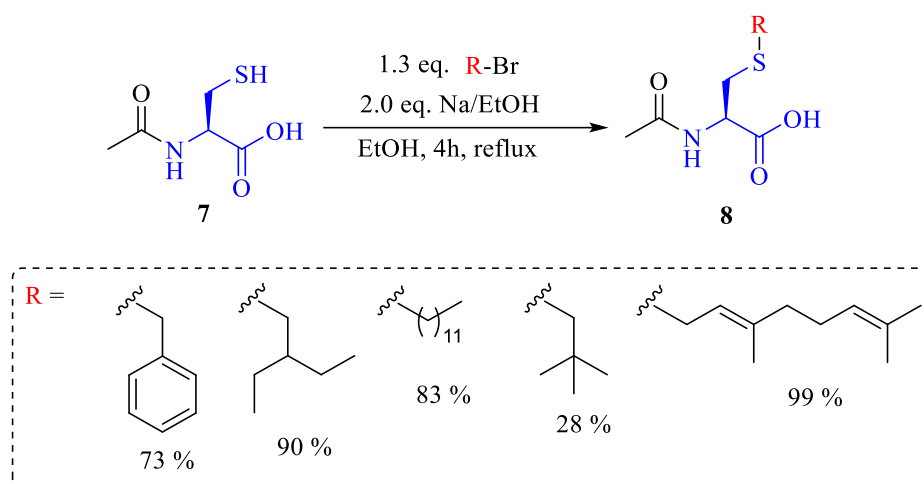


Figure II – 2 Thioalkylation de la cystéine avec NaOEt dans l'éthanol

Les produits de thioalkylation **8** sont obtenus propres avec des rendements entre 28 et 99 %. Par ailleurs, la précipitation dans le milieu de bromure de sodium (NaBr) fourni un indicateur visuel de l'avancement de la réaction. Cette précipitation favorise le déplacement de la réaction vers la formation des cystéines thioalkylées.

Une alternative à noter est la réaction de thioalkylation de cystéine **9** dans le DMF en présence de tamis moléculaire 4Å activé.¹⁸⁹ Dans ces conditions, le tamis moléculaire sert de base.^{190,191} Cette réaction a lieu à température ambiante en présence de 0.9 à 1.2 équivalent de bromure de benzyle.

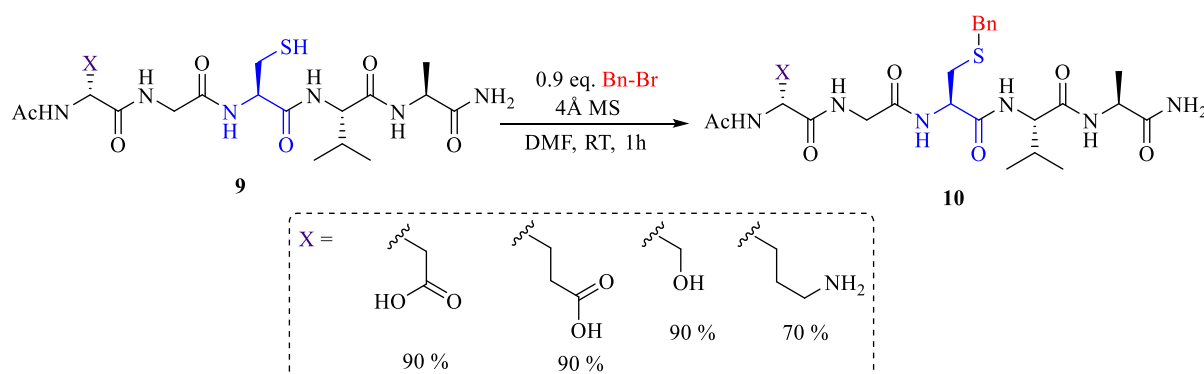


Figure II – 3 Thioalkylation sélective sur tamis moléculaire 4Å / DMF

Cette méthode est d'autant plus intéressante qu'elle permet une thioalkylation sélective vis-à-vis d'autres groupements fonctionnels et nucléophiles présents sur le peptide. La thioalkylation par un bromure de benzyle a été observé avec des rendements de 90 % pour des peptides présentant des acides carboxyliques libres (aspartates, glutamates). Dans le cas de nucléophiles

tels qu'un alcool (sérine) 90 % de rendement est observé et 70 % dans le cas d'une amine primaire (lysine).

Dans le contexte de synthèse de métallo-enzymes, la thioalkylation de résidus cystéines par des bromo- et iodo-acétamides est une méthode usuelle. Dès 1997, Distefano rapporte la synthèse d'une métallo-enzyme de cuivre (II) **11** basée sur une protéine de liaison aux lipides adipocytes, ALBP, **12**.¹⁹ Cette protéine de 131 acides aminés possède une cavité de 600 Å formée par deux plans orthogonaux de feuillettes β antiparallèles. La bioconjugaison est réalisée par coordination d'un ligand 1,10-phenanthroline thioalkylé au préalable, **14**. La thioalkylation est réalisée par S_N2 entre le thiol de la cystéine en position 117 et une iodo-acétamide 1,10-phénanthroline, **13**. La thioalkylation de **12** conduit au ligand **14** avec un rendement compris entre 85 et 95 %.

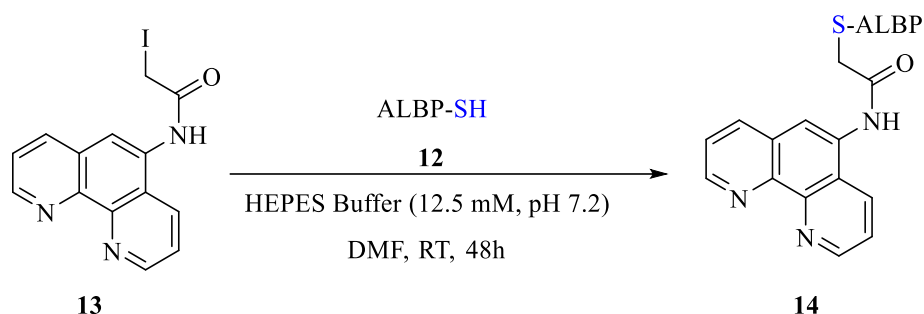


Figure II – 4 Thioalkylation de résidus cystéine de la protéine **12**

Dans l'évolution des travaux de thioalkylation de résidu cystéine par des groupements halo-acétamide, il est à citer les travaux de Ward de 2011.¹⁷ Dans ceux-ci, il est rapporté la synthèse d'une métallo-enzyme de ruthénium ([Ru]MjHSP) pour la métathèse d'oléfine (complexe de type Grubbs-Hoveyda). La métallo-enzyme est obtenue également par fonctionnalisation directe de la partie organique du complexe précurseur **15** par réaction de substitution nucléophile.

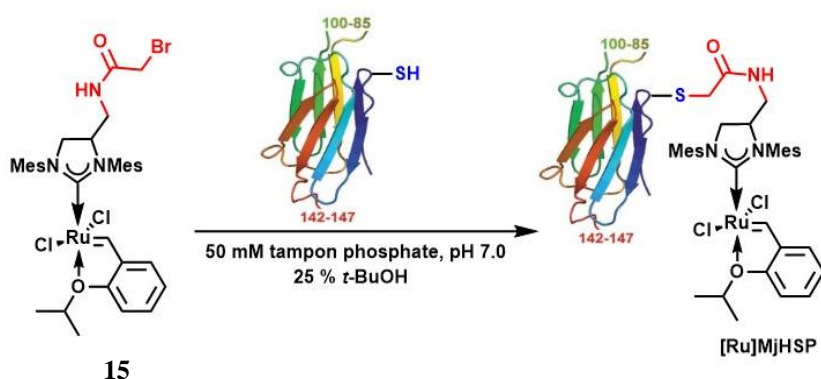


Figure II – 5 Synthèse par fonctionnalisation de la partie organique du complexe

Les analyses en HPLC phase inverse indique un rendement de l'ordre de 95 % en [Ru]MjHSP. Les analyses de masse en ESI confirment l'alkylation de l'enzyme et l'introduction du ruthénium.

Dans le cadre de notre projet la thioalkylation de cystéine par ces méthodes issues de la littérature pourrait s'avérer infructueuse. En effet, les complexes de dirhodium (II) sont des acides de Lewis et présentent deux sites axiaux libres pour de la coordination, ce qui les distingue du complexe de ruthénium qui est lui saturé. Une réactivité du métal avec le groupement thiol ne peut pas être exclue. Une solution serait de mettre en œuvre la substitution nucléophile en présence d'un complexe de dirhodium (II) ayant ses sites axiaux protégés. Toutefois, le groupement protecteur utilisé doit à la fois résister à un déplacement par le thiol de la cystéine et pouvoir être enlevé après l'ancrage. En effet, les sites axiaux sont essentiels pour les réactions de catalyse envisagées ultérieurement.

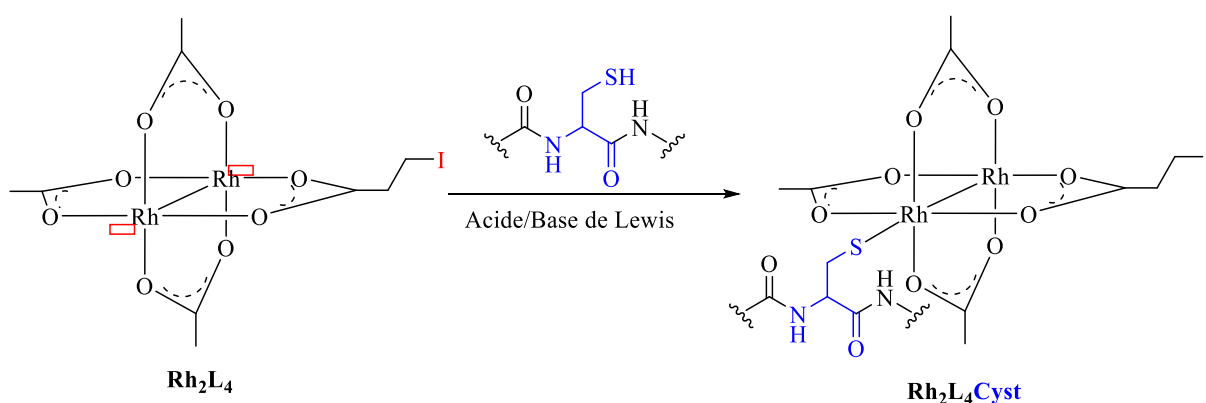


Schéma II – 4 Réaction Acide/Base de Lewis compétitive possible

1.3 : Réactions modèles catalysées au Rh(II)

A l'objectif de synthèse de complexes peptidiques de dirhodium (II) est associée l'évaluation des performances catalytiques de ces derniers dans les réactions modèles. Nous nous sommes pour notre part intéressés aux réactions de cyclopropanation et de Doyle-Kirmse. Pour se faire dans un premier temps, afin d'obtenir un point de comparaison pour les expériences ultérieures, nous avons testé ces réactions en présence de $Rh_2(OAc)_4$ et $Rh_2(OPiv)_4$.

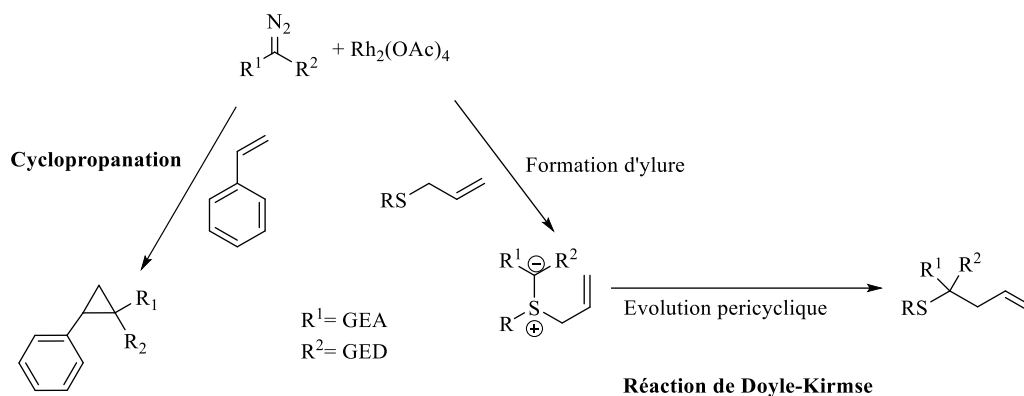


Schéma II – 5 Réactions modèles sélectionnées

1.3 – a : Modèles établis pour la cyclopropanation

La réaction modèle de cyclopropanation est menée avec le styrène **16** et l'éthyldiazoacétate (EDA) ou l' α -diazo ester **18** en présence de 0.5 mol% de complexes achiraux de dirhodium $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

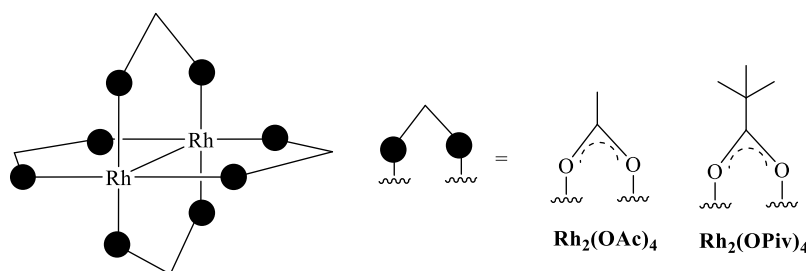


Schéma II – 6 Structures des complexes $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Les réactions de cyclopropanation avec les α -diazo ester **17** et **18** mises en œuvre dans le DCM en présence de 0.5 mol% de complexes de dirhodium (II) conduisent aux cyclopropanes **19** et **20** avec de bons rendements en produit isolé. (Tableau II – 1, entrées 1, 2, 4, 5) La RMN ^1H permet d'observer une légère diastéréosélectivité en faveur du cyclopropane *trans*. Ceci est en accord avec ce qui a été décrit précédemment.

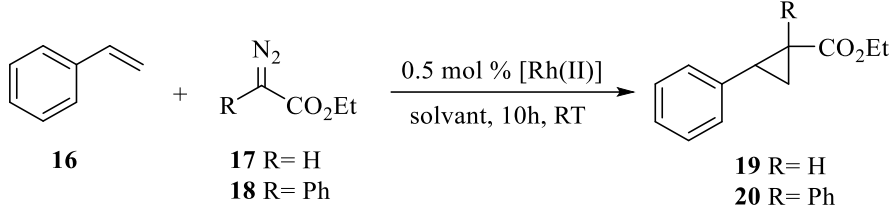
						
Entrées	Diazo	[Rh(II)]	Solvant	Produit	Rendement (%)	d.e. (%)
1	17	Rh ₂ (OAc) ₄	DCM	19	70	20
2	17	Rh ₂ (OPiv) ₄		19	81	20
3	17	Rh ₂ (OPiv) ₄		H ₂ O	19	30
4	18	Rh ₂ (OAc) ₄	DCM	20	78	20
5	18	Rh ₂ (OPiv) ₄		20	82	20

Tableau II – 1 Réactions de cyclopropanation modèles

En prévision d'une potentielle catalyse asymétrique en milieu aqueux, nous avons également mis en œuvre la réaction de cyclopropanation du styrène avec l'EDA dans l'eau. (Tableau II – 1, entrée 3) Cette réaction de cyclopropanation a conduit au produit **19** avec 30 % de rendement. Néanmoins, la RMN ¹H a révélé une inversion de la diastéréosélectivité de la réaction. Cette inversion de la diastéréosélectivité pourrait être liée à une interaction entre le noyau aromatique du styrène riche et la fonction ester dont la double liaison électrophile peut jouer le rôle d'accepteur. Cette interaction serait favorisée par le solvant aqueux avec ces réactifs hydrophobes. La répulsion stérique naturelle serait alors compensée par l'interaction π qui est favorisé par la non-solvation des composés, dans un effet de type « on-water ».

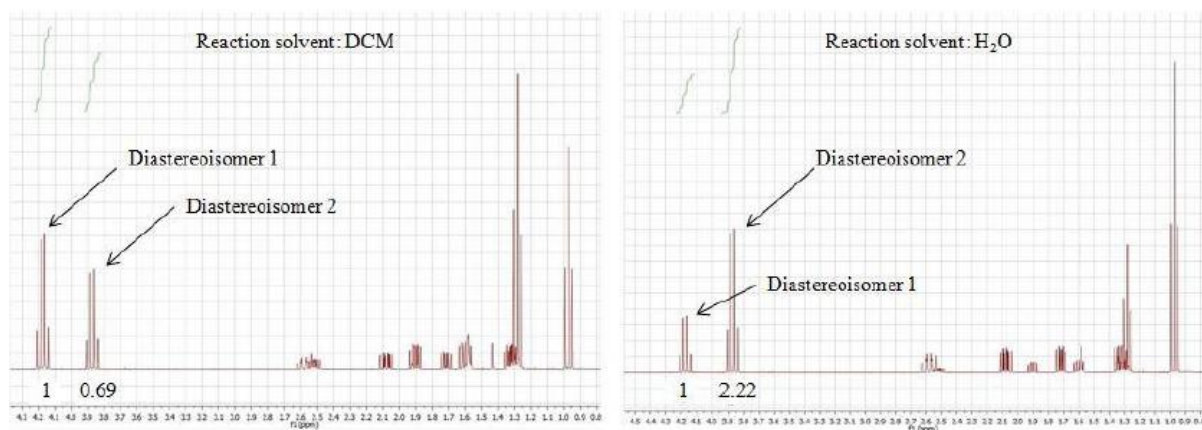


Figure II – 6 Cyclopropane **19**, DCM *versus* H₂O RMN ¹H (300MHz, CDCl₃)

1.3 – b : Modèles établis pour la réaction de Doyle-Kirmse

La réaction modèle de Doyle-Kirmse est menée avec l'allyle thioéther **21** et l'éthyldiazoacétate (EDA) ou l' α -diazo ester **18** en présence de 0.5 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Les réactions avec les α -diazo ester **17** et **18** mises en œuvre dans le DCM en présence de 0.5 mol% de complexes de dirhodium (II) conduisent aux homo-allyles thioéthers **22** et **23**. La catalyse avec le $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$ s'est avérée plus efficace pour la formation du substrat modèle. Une tentative de catalyse en milieu aqueux a montré que la réaction de Doyle-Kirmse est plus sensible à l'eau que la cyclopropanation. Le produit **22** issu de ces conditions étant obtenu avec seulement 10 % de rendement.

Entrées	Diazo	[Rh(II)]	Solvant	Produit	Rendement (%)
1	17	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	DCM	22	32
2	17	$\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$		22	70
3	17	$\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$		22	10
4	18	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	DCM	23	40
5	18	$\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$		23	82

Tableau II – 2 Réactions de Doyle-Kirmse modèles

2. Synthèse de métallo-peptide de Rh(II) par ancrage covalent

2.1 : Rappels bibliographiques : Synthèse des complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n(\text{tfa})_{4-n}$

La synthèse sélective de complexes hétéroleptiques de dirhodium (II) peut s'avérer difficile. En effet, la plupart de ces complexes sont synthétisés par échange de ligand. Cet échange peut être réalisé à partir de dirhodium (II) tétraacétate ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$), complexe commercial le plus courant, dans des conditions de températures élevées et en présence d'un large excès du ligand à introduire. Néanmoins, dans ces conditions, les synthèses conduisent à des mélanges statistiques de complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n\text{L}_{4-n}$. Ainsi, il est difficile d'avoir un contrôle du nombre de

ligand déplacé et de la configuration *cis/trans* des ligands lors d'introductions multiples. Ces mélanges nécessitent des conditions de purification plus ou moins élaborées suivant la nature chirale ou achirale des ligands introduits et conduisent à des rendements moindres.^{192,193}

Une solution à ce manque de sélectivité lors de l'échange de ligand est l'introduction en amont d'un ligand trifluoroacétate (tfa) dit ligand sacrificiel. D'une part la synthèse des complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n(\text{tfa})_{4-n}$ à partir du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ présente l'avantage d'avoir un contrôle thermique et cinétique. En effet, le ligand tfa est un ligand pauvre en électron et présente une cinétique d'échange lente. Après l'échange d'un acétate pour un tfa ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_3(\text{tfa})_1$), l'introduction d'un second ligand tfa est plus lente que la première. Ainsi, le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ reste plus réactif et permet un meilleur contrôle et des possibilités d'optimisation pour la synthèse des complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n(\text{tfa})_{4-n}$. Par ailleurs, le premier ligand tfa introduit exerce un effet *trans* sur le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_3(\text{tfa})_1$ de ce fait le déplacement de l'acétate en *trans* du ligand tfa est défavorisé. Le second échange de ligand conduit exclusivement au complexe *cis*- $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2(\text{tfa})_2$.¹⁹⁴ Cette configuration *cis* présentant un intérêt pour la synthèse de complexes avec des ligands chélates.^{38,42} Enfin, il a été montré que ce ligand tfa est plus adapté que l'acétate pour des échanges de ligands avec des ligands carboxylates riches tels que les résidus acides portés par les peptides.¹⁰⁴

D'un point de vue mécanistique l'échange de ligand est associé à un processus pseudo-dissociatif dans lequel la liaison Rh–Rh est maintenue.^{81,195} Dans le cas d'un échange de ligand à partir de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, la première étape correspondrait à la coordination de l'acide sur un des sites axiaux du complexe suivi d'une déprotonation de l'acide carboxylique du nouveau ligand par l'un des ligands carboxylate du complexe. Cette déprotonation menerait au complexe intermédiaire **24** dans lequel le pont carboxylate entre les deux centres métalliques est rompu sans pour autant rompre la liaison Rh–Rh. La rupture du pont évolue par l'échange entre les ligands conduisant au complexe hétéroleptique et à l'élimination de l'acide acétique.

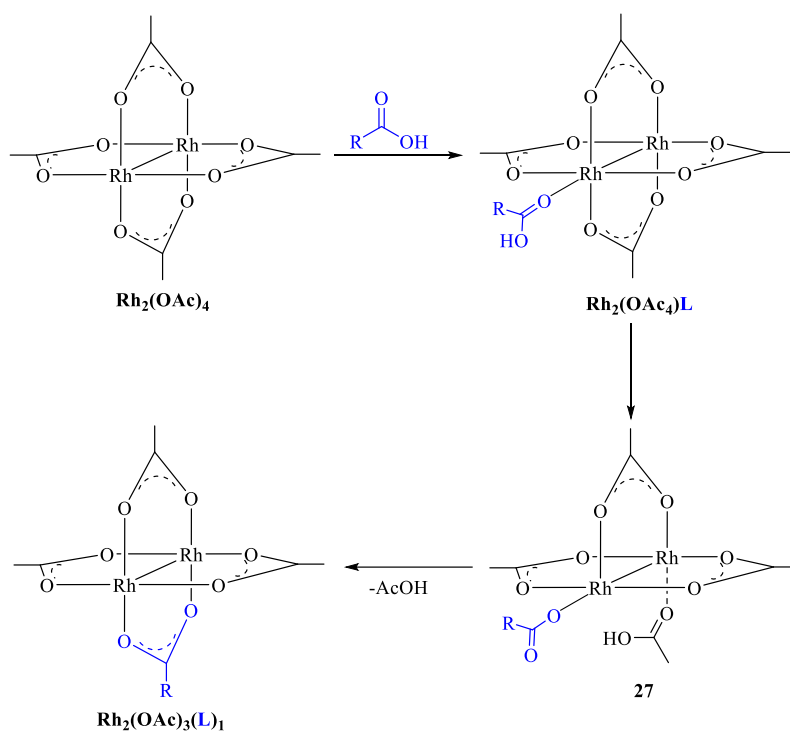


Schéma II – 7 Mécanisme de pseudo-dissociation proposé pour l'échange de ligand

2.1 – a : Synthèses des complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n(\text{tfa})_{4-n}$

Les complexes hétéroleptiques $\text{Rh}_2(\text{OAc})_3(\text{tfa})_1$ **28** et *cis*- $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2(\text{tfa})_2$ **29** sont obtenus par échange de ligand dans le THF à 50 °C en présence de 2.5 équivalents de DIPEA et de 40 % d'acide trifluoacétique.

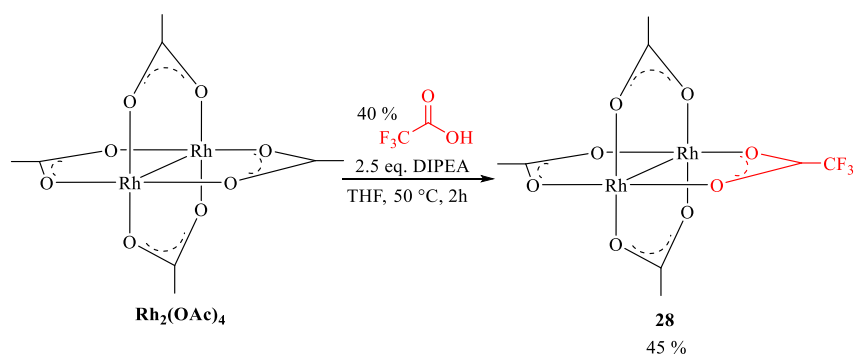


Figure II – 7 Synthèse du complexe mixtes **28**

Le complexe **28** est obtenu avec un rendement de 45 % au bout de deux heures de réaction. Il est purifié sur colonne de silice. Les analyses RMN ^1H et ^{19}F concordent avec la littérature. Le complexe présente un déplacement à -75.7 ppm en RMN ^{19}F . Tandis que la RMN ^1H permet

d'observer une levée de symétrie. L'acétate en *trans* du ligand tfa présente un singulet à 1.81 ppm intégrant pour 3H tandis que les deux autres acétates présentent un singulet à 1.77 ppm intégrant pour 6H. L'analyse en ESI (+) permet d'observer un pic de masse m/z 519.07 correspondant à l'adduit $MH^+.(MeCN)_2$.

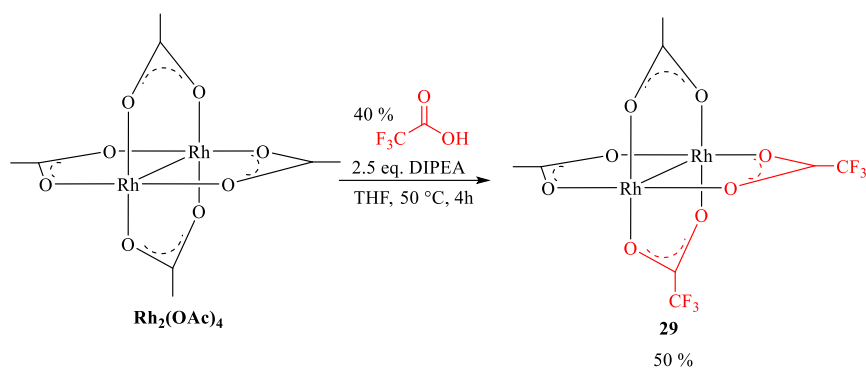


Figure II – 8 Synthèse du complexe mixte 29

Le complexe **29** est, lui, obtenu avec un rendement de 50 % au bout de quatre heures de réaction. Il est également purifié sur colonne de silice. Les analyses RMN 1H et ^{19}F concordent avec la littérature. La RMN 1H présente un singulet à 1.85 ppm intégrant pour 6H. Il est observé un pic à -74.6 ppm en RMN ^{19}F . De plus, l'analyse ESI + permet d'observer un pic de masse m/z 633.14 correspondant à l'adduit $MH^+.(MeCN)_2$.

2.1 – b : Synthèse des complexes $Rh_2(OAc)_n(tfa)_{3-n}(R-I)_n$

Une fois isolés, les complexes **28** et **29** sont engagés dans un échange de ligand avec un léger excès d'acide iodopropionique en présence de 2.5 équivalents de DIPEA dans le THF à 50 °C.

Le suivi LCMS de l'échange de ligand montre une conversion sélective vers le complexe **30** au bout de 16 heures. Le complexe **30** est caractérisé en masse ESI positif par un pic m/z 623.8 correspondant à l'adduit MH^+MeCN . Par ailleurs, il est observé en RMN ^{13}C un signal à -4.0 ppm caractéristique de l'iode sur le squelette carboné.

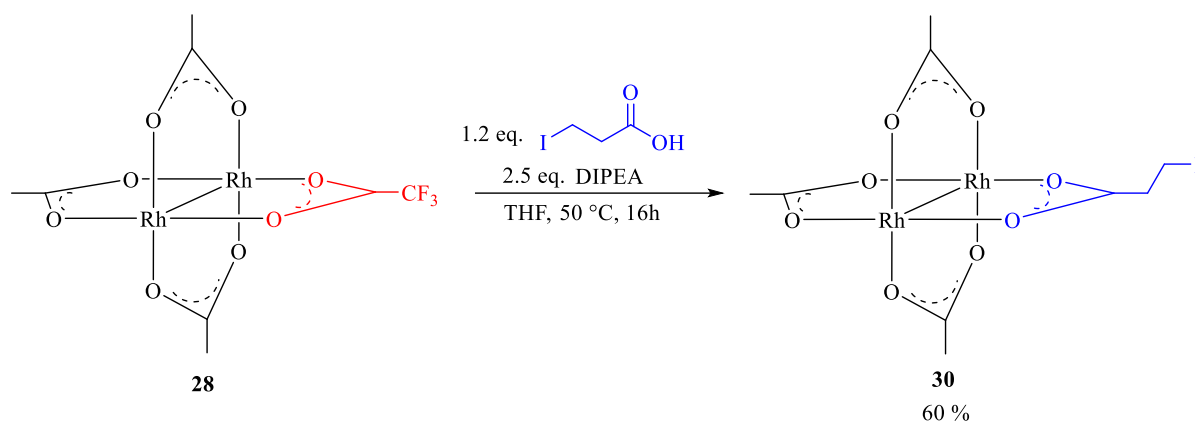


Figure II – 9 Synthèse du complexe 30

Le complexe **30** est isolé sur colonne de silice et obtenu avec 60 % de rendement.

La réaction d'échange de ligand entre l'acide iodopropionique et le complexe **29** est réalisée dans les mêmes conditions. Le suivi LCMS indique une conversion maximale au bout de 4 heures. Le complexe **31** est isolé sur colonne de silice et obtenu avec 65 % de rendement.

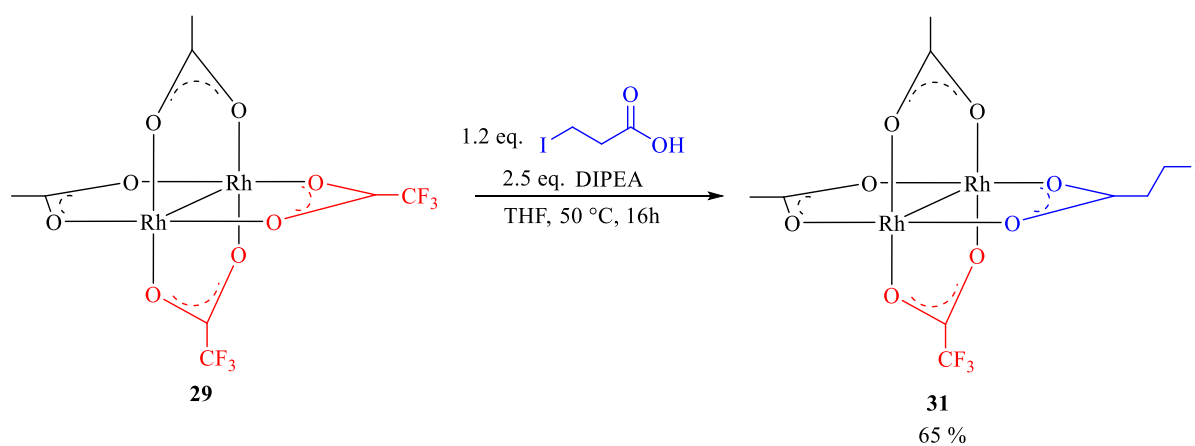


Figure II – 10 Synthèse du complexe 31

Le complexe **31** est caractérisé en masse ESI positif par un pic m/z 677.8 correspondant à l'adduit $(\text{MH})^+ \cdot \text{MeCN}$. Par ailleurs, il est également observé en RMN ^{13}C un signal à -4.0 ppm caractéristique de l'iode sur le squelette carboné.

2.2 : Couplage modèle avec la *N* – acétyl – L – cystéinebenzylamide **34**

2.2 – a : Synthèse de **34** par couplage peptidique

La synthèse de la *N*-acétyl-L-cystéine benzylamide **34** est mise en œuvre suivant une description de la littérature.¹⁹⁶ (Figure II – 11) Pour se faire de la *N*-acétyl cystéine **32** est mise en solution dans un mélange DCM/DMF (89/11) auquel est ajouté de façon séquentielle 1.1 équivalent de *N*-hydroxybenzotriazole (HOBt) puis 1.5 équivalent de benzylamine suivi de 1.1 équivalent de carbodiimide (EDCI).

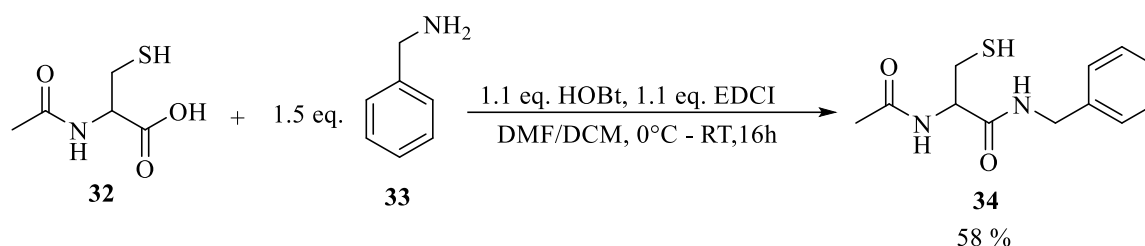


Figure II – 11 Synthèse de **34**

Après 16 heures de réaction, la cystéine **34** est isolée par recristallisation (MeCN/H₂O) et obtenue avec 58 % de rendement. L'analyse RMN ¹H du produit obtenu correspond à la description de la littérature. Ceci est confirmé en LCMS par la présence d'un adduit de m/z 253 correspondant à l'adduit (MH)⁺ attendu pour le produit. Les analyses RMN ¹H menées dans le DMSO permettent d'observer tous les protons de **34** en particulier ceux des fonctions amides à 8.51 et 8.11 ppm ainsi que celui du thiol à 2.29 ppm.

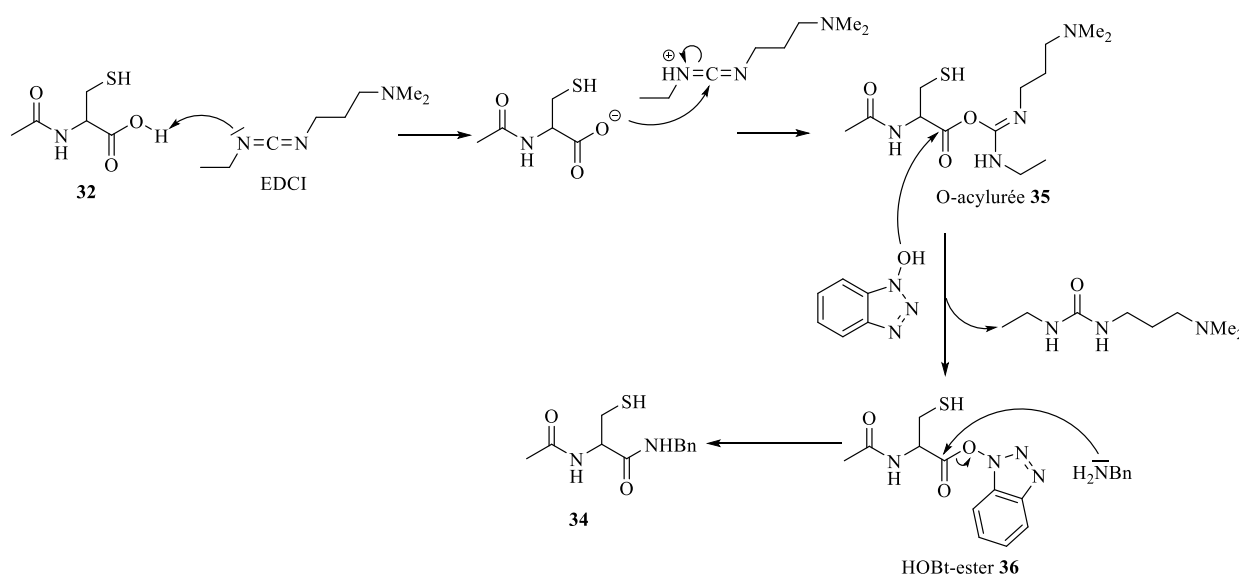


Schéma II – 8 Mécanisme de couplage peptidique proposé

2.2 – b : Synthèse de **34** par l'intermédiaire d'un anhydride mixte

La synthèse de **34** par couplage peptidique conduit à un rendement moyen entre 56 et 58 % suivant les conditions de cristallisation du composé. Lors d'une synthèse à l'échelle du gramme, le milieu obtenu après traitement en fin de réaction est peu pratique à manipuler du fait de sa viscosité. Par ailleurs, au minimum, deux cristallisations sont à réaliser afin de récupérer une quantité optimale de **34**. De plus, la viscosité du mélange obtenu en fin de réaction le rend peu pratique pour une purification sur colonne de silice. De ce fait, nous avons envisagé une autre approche de synthèse. Celle-ci implique à la fois, la protection de la fonction thiol sous forme d'un thiopivalate et une activation de l'acide carboxylique sous forme d'anhydride mixte, **37**. La protection de la fonction thiol à l'avantage de défavoriser la formation de disulfure et rendre l'étape de purification plus aisée du fait d'un produit moins polaire. Ainsi, la synthèse de **34** est mise en œuvre dans un premier temps par l'ajout de la *N*-acétylcystéine **31** en présence de 2.0 équivalents de chlorure de pivaloyle et 2.5 équivalents de *N*-méthylmorpholine (NMM, pKa= 7.38) dans le THF à 0 °C. Cette première étape a pour objectif de générer l'intermédiaire **37** dans le milieu. Dans un second temps, après consommation de **31**, 2.5 équivalents de NMM sont ajoutés suivi d'un 1.5 équivalent de benzylamine.

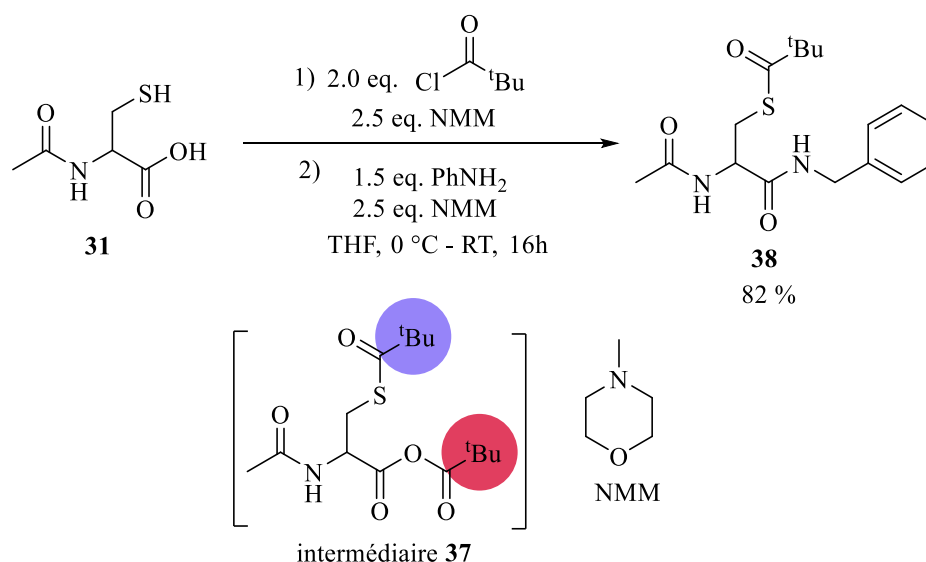


Figure II – 12 Synthèse de **38**

Le produit **38** est obtenu par précipitation dans le pentane avec 82 % de rendement. L'analyse RMN ¹H dans le DMSO permet d'observer le proton H₄ du groupement benzylamide à 8.59 ppm sous forme d'un triplet ainsi que le proton H₅ du groupement acétylamide à 8.21 ppm sous forme d'un doublet. Les multiplicité de ces signaux s'expliquant par un couplage J³ (H-H) à

travers l'hétéroatome. Il est également observé les protons aromatiques entre 7.32 et 7.17 ppm, le groupement méthyle de l'acétylamide à 1.84 ppm et le groupement tertbutyle à 1.16 ppm. Par ailleurs, il est observé les signaux des protons diastéréotopes H₁ et H₂ à 3.19 et 2.98 ppm en α du soufre. Leurs couplages avec le proton H₃ en β forme un système AB, H₁ et H₂ sortent sous la forme de doublet dedoublet avec des constantes de couplage J²_{(H₁-H₂) de 13.2 Hz et J³_{(H_{1/2}-H₃) de 6.0 et 8.1 Hz. Le proton H₃ du carbone stéréogène est observé sous forme d'un multiplet à 4.42 ppm. L'analyse RMN ¹H de **38** indique une pureté suffisante pour que ce dernier puisse être utilisé sans purification supplémentaire.}}

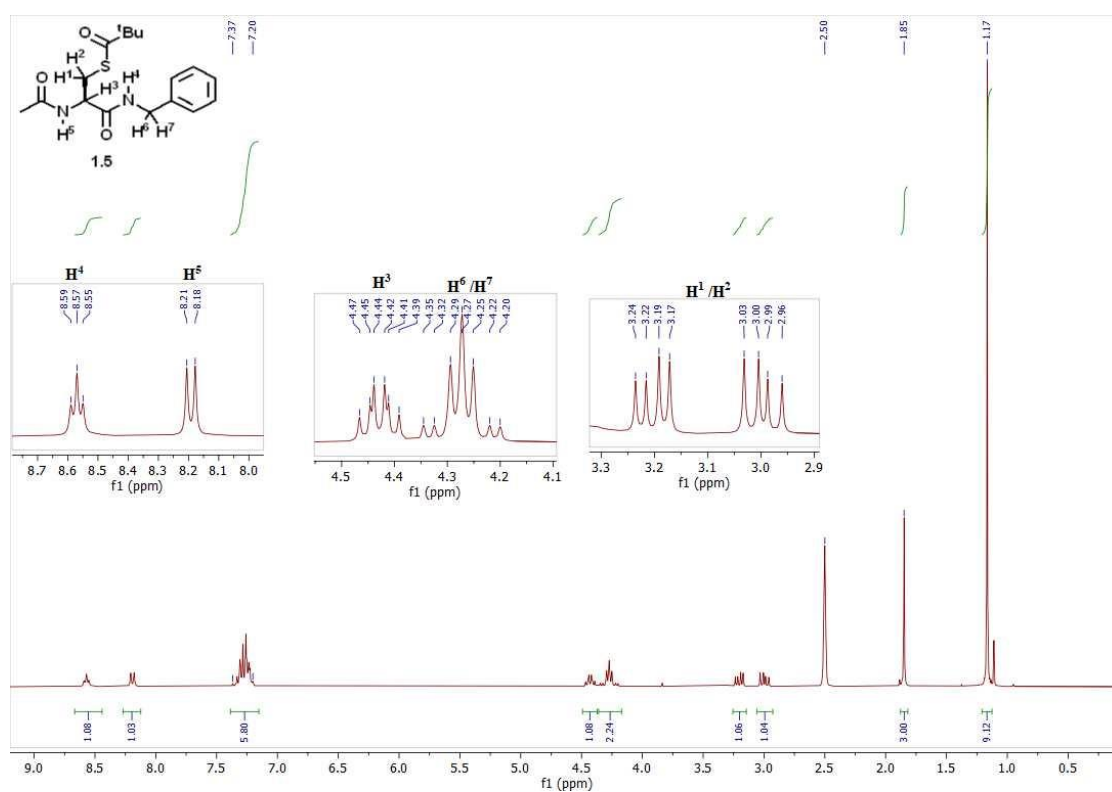


Figure II – 13 RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) **38** après précipitation au pentane

L'hydrolyse du thiopivalate est réalisée en présence de 2.0 équivalents de carbonate de potassium dans le méthanol en 1h20 à température ambiante. Le suivi CCM de la réaction indique la formation unique de **34**. En fin de réaction, le pH du milieu est ajusté à 6-7 pour s'assurer de la protonation du soufre. Une extraction à l'acétate d'éthyle suivi de l'évaporation du solvant conduisent à **34** avec 85 % de rendement sous forme d'un solide blanc.

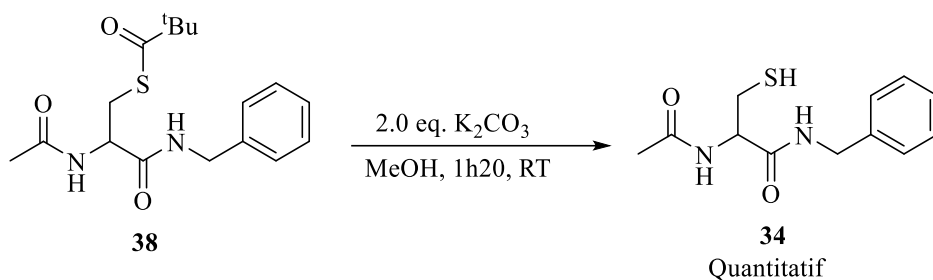


Figure II – 14 Hydrolyse du groupement thiopivalate

L'analyse RMN ^1H dans le DMSO permet d'observer la disparition du singulet à 1.16 ppm correspondant au groupement tertbutyle du pivalate. L'ensemble du spectre RMN ^1H correspond parfaitement à celui obtenu lors du couplage peptidique.

Cette voie d'accès nous a permis d'obtenir **34** avec un rendement global de 70 % sur une échelle plus importante.

2.2 – c : Couplage par substitution nucléophile de **34** avec **30**

Les premières réactions menées dans l'acétonitrile (ou le DMF) en présence de K_2CO_3 n'ont pas conduit à la formation des complexes désirés. Il a été observé la formation de l'adduit thiolate/rhodium. La réaction acide/base de Lewis étant plus rapide que la substitution nucléophile, le complexe **39** n'est pas observé. Ainsi, il apparaît qu'une fois coordonné au métal le thiolate n'est plus disponible pour une réaction de substitution nucléophile. Ainsi, il a été tenté en première approche une protection des sites axiaux de **30** via l'ajout préalable d'un excès de base coordinante (Pyridine, Et_3N).

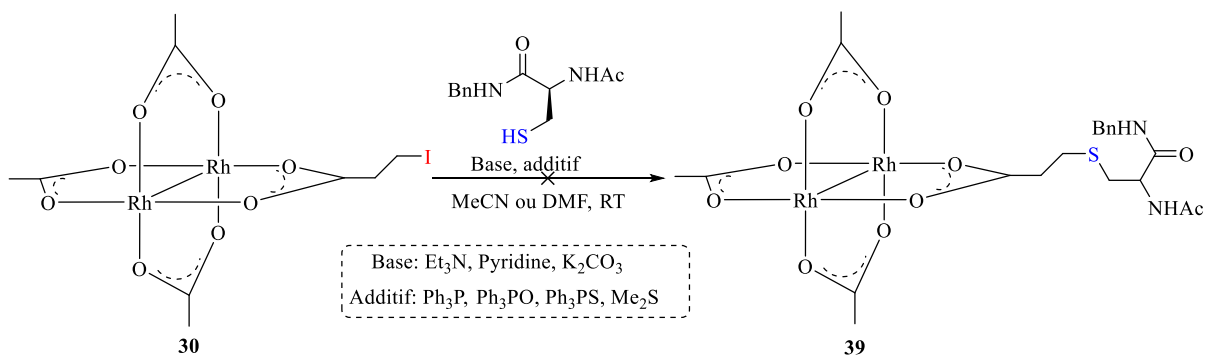


Figure II – 15 Premières conditions de substitution nucléophile

La coordination de la base au centre métallique est observée dès l'ajout de celle-ci par un changement de couleur du milieu réactionnel. Néanmoins, après addition de la cystéine **34** un second changement de couleur est observé. Le suivi LCMS indique à ce moment la formation de l'adduit thiolate/rhodium. Ainsi, ce second changement de couleur semble correspondre au déplacement des bases en position axiale au profit de **34**. Dans ce cas de figure aucun produit de substitution nucléophile n'a été observé.

La protection des sites axiaux de **30** a également été tentée par l'addition de 4.0 à 6.0 équivalents d'une seconde base de Lewis (phosphine, oxyde de phosphine, Me_2S , $\text{S}=\text{PPh}_3$). Ces bases de Lewis phosphorées et soufrées pourraient éviter la formation de l'adduit thiolate/rhodium. Il est également ajouté une base de Brønsted au milieu réactionnel, pyridine, Et_3N ou K_2CO_3 . Cette approche a également conduit à la formation de l'adduit thiolate/rhodium. Toutefois, il a été observé que l'emploi d'une phosphine encombrée telle que la tris(triméthoxyphényl)phosphine (TTMPP) dans le DCM semble favoriser la formation du complexe **39**, puisque dans ce cas l'adduit thiolate/rhodium n'a pas été observé. Cependant, la nature du solvant (DCM) ne favorise pas la réaction de substitution nucléophile car la cystéine **34** est peu soluble dans le milieu. Le complexe **39** a néanmoins été obtenu, mais avec une conversion inférieure à 15 %.

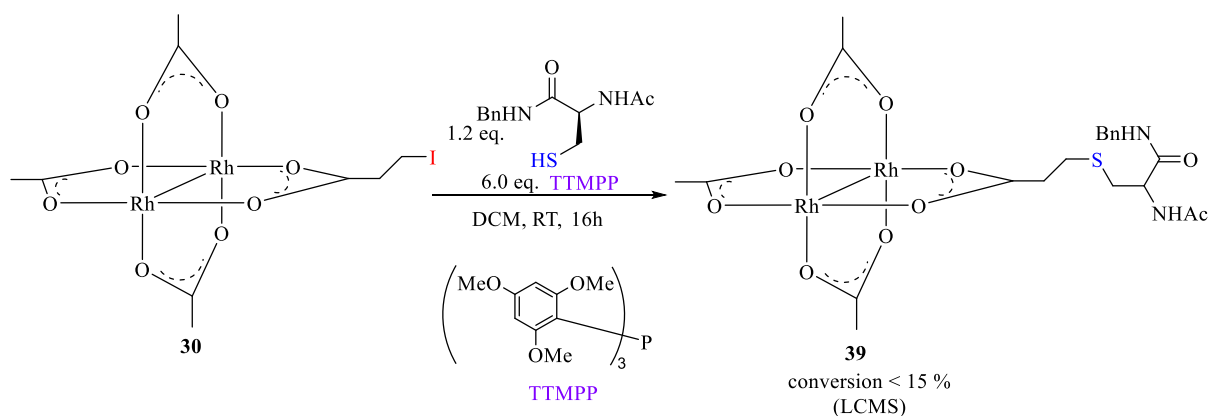


Figure II – 16 Substitution nucléophile en présence d'une phosphine encombrée

Lors de cette réaction en présence de TTMPP il a été observé la formation d'un précipité dans le milieu lors de l'ajout de la cystéine **34**. Nous avons cherché à comprendre la nature de ce précipité en suivant la réaction en RMN ^{31}P .

Le suivi RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ permet d'observer en premier lieu la coordination de la phosphine aux sites axiaux du complexe **30**. Il est observé l'apparition de deux pics à 7.2 et 25.0 ppm

contrastant avec le pic de la phosphine libre à -70.1 ppm. Ces deux pics semblent correspondre aux complexes issus de la coordination d'une ou de deux phosphines sur les sites axiaux du complexe **30**. (Figure II – 16)

Lors de l'ajout de la cystéine, il est observé, à nouveau, la formation quasi-instantanée d'un précipité dans le milieu. Le suivi RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ des espèces en solution indique la formation d'une nouvelle espèce phosphorée ayant un déplacement chimique de -52.7 ppm et la disparition de l'espèce à 25.0 ppm. L'apparition et la disparition simultanée de ces pics semblent indiquer une décoordination de la TTMPP. Ainsi, il semblerait qu'il y a une interaction entre cette phosphine et la cystéine **34**. (Figure II – 17) A la vue de ces observations, la TTMPP a été mise en solution avec la cystéine **34** sans le complexe **30**. Il a alors été observé en RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ le même pic à - 52.7 ppm. Une RMN ^{31}P a également été menée sur ce mélange et permet d'observer un doublet centré à -52.7 ppm présentant une constante de couplage de 538.9 Hz. Cette constante est indicative d'un couplage $J^1(\text{P-H})$. Ces données semblent indiquer une réaction acide/base entre la TTMPP et la cystéine. La littérature indique un pKa de l'ordre de 11.2 pour la TTMPP. Bien entendu la coordination au Rhodium peut limiter les réactions acido-basique, mais les trois ordres de grandeurs avec la cystéine restent trop important.¹⁹⁷

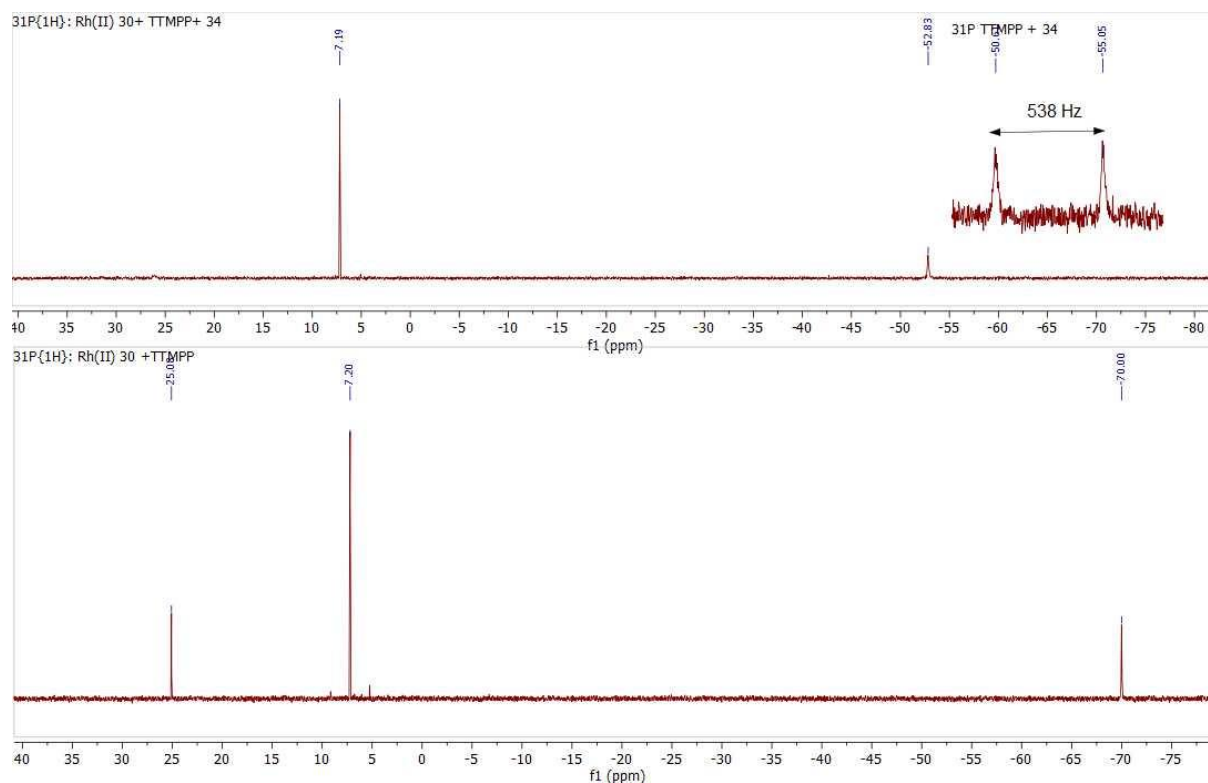


Figure II – 17 RMN ^{31}P et $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (121MHz, CDCl_3), suivi de réaction

Bien que le complexe **39** d'intérêt soit minoritaire, cette réaction permet de valider la faisabilité d'une substitution nucléophile entre un thiol de cystéine et la partie organique du complexe **30**. Dans les conditions de réaction et d'analyse le complexe **39** présente en masse un pic m/z 729 ($M+Na^+$). Ces premières réactions de substitution nucléophile ont montré que la formation du thiolate dans le milieu en présence du complexe précurseur conduit majoritairement à la formation d'un adduit acide/base de Lewis. Il apparaît nécessaire de protéger les sites axiaux du complexe précurseur et de ne pas favoriser la formation du thiolate dans ces réactions. Ces résultats semblent indiquer qu'il est préférable de réaliser la réaction de substitution nucléophile à partir du thiol puis de déprotoner le sulfonium formé.

Pour cela, nous avons mis en œuvre la réaction de substitution nucléophile en présence d'une base capable de protéger à la fois les sites axiaux du complexe **30** et dont le pK_a ne permette pas la formation du thiolate comme espèce majoritaire dans le milieu. Néanmoins, celle-ci doit permettre la déprotonation du sulfonium issu de la substitution nucléophile. Pour se faire, nous avons décidé d'explorer ces conditions avec le 1H-benzotriazole (1H-Bt). Ce dernier présente un pK_a de 8.2 proche de celui du thiol de cystéine ($pK_a = 8.3$). Dans ces conditions, la forme thiolate devrait être minoritaire. Dans un premier temps, les réactions sont menées dans divers solvants (DCM, DMF, méthanol, acétone) à température ambiante en présence de 1.2 équivalents de **34** et 4.0 équivalents de 1H-Bt.

Entrées	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	Produit (%) (LC-MS)
1	DCM	RT	48	0
2	DMF	RT	120	60
3		50	30	31
4		65	20	35
5	MeOH	RT	6	0
6		40	20	0
7	Acétone	RT	20	0
8		45	20	0

Tableau II – 3 Réactions de S_N2 avec 1H-Bt, choix du solvant et température

Contrairement à la réaction menée avec la phosphine, la réaction avec 1H-Bt (entrée 1) dans le DCM ne montre aucune évolution à température ambiante. Après 48h le complexe **30** n'a pas été dégradé et la formation de produits n'est pas observée. L'addition ultérieure d'un volume minimum de DMF nécessaire à la solubilisation de la cystéine n'entraîne aucune évolution.

La mise en œuvre de la réaction de substitution nucléophile dans le méthanol ou l'acétone n'a pas conduit à l'observation du complexe **39**. Toutefois, il est observé une trace du triazolium issu de la substitution nucléophile entre 1H-Bt et le bras iodoalcane. ($m/z = 574$ (MH)⁺) Le chauffage du milieu réactionnel à 40 °C pendant une nuit n'a pas conduit à la formation de **39**.

La mise en œuvre de la réaction dans le DMF a conduit au bout de 5 jours à température ambiante au complexe désiré **39**. L'analyse en spectrométrie de masse ESI (+) permet d'observer un pic m/z 780 (MH⁺+DMF). Les analyses LCMS intermédiaires ne mettent pas en évidence la formation d'un triazolium dans ces conditions. Dans l'optique d'améliorer la cinétique de la réaction et potentiellement le rendement observable, celle-ci est mise en œuvre à 50 °C. Au bout de 16h, le suivi LCMS indique une formation de l'ordre de 25 % du complexe **39**. Bien que la quantité de **39** formée soit faible, la réaction permet d'apprécier la stabilité du complexe **30** dans ces conditions. En effet, il n'a pas été observé de produit de dégradation de ce dernier. Le chauffage du milieu réactionnel jusqu'à 65 °C ne permet pas d'observer d'évolution significative. Nous nous sommes attachés à purifier le complexe **39** issu de ces conditions réactionnelles, néanmoins ce dernier n'a pas pu être isolé propre. Après purification le complexe est obtenu sous forme d'un adduit avec du DMF d'après les analyses LCMS.

2.3 : Conclusion de l'approche covalente

Cette première approche de synthèse impliquant la réaction d'un complexe préformé avec le soufre d'une cystéine ne nous a pas permis d'isoler le métal-peptide de dirhodium (II) désiré. Le problème majeur rencontré a été la compétition entre la réaction de substitution nucléophile et la coordination du thiol avec le métal du complexe **30**. Néanmoins, nous avons pu montrer qu'afin d'éviter cette compétition, la substitution nucléophile peut être réalisée si le thiolate n'est pas formé *in situ*. En effet, si ce dernier se coordonne au métal, il n'est plus disponible pour la réaction désirée. Une solution à ce problème repose sur l'utilisation d'une base (1H-benzotriazole) ayant un pKa suffisamment faible pour ne pouvoir déprotoner que le sulfonium obtenu après alkylation du soufre. Par ailleurs, l'addition de cette base semble permettre une protection des sites axiaux du dirhodium (II) par coordination avec l'azote. Néanmoins, ces

conditions nécessitent l'utilisation de DMF comme solvant de réaction. En effet, les réactions mises en œuvre ont montré que la substitution nucléophile n'est observée qu'en présence de DMF comme solvant. Toutefois, ce dernier reste coordonné au métal lors de la purification. Ainsi, les sites de réactions du complexe sont potentiellement inhibés. Bien qu'ayant observé en LCMS le complexe désiré, nous avons choisi de ne pas engager les peptides dans ce type de couplage. La synthèse de métallo-peptides de dirhodium (II) est alors envisagée par échange de ligand en s'appuyant sur les travaux de l'équipe de Ball. Celle-ci fait l'objet de la suite des travaux.

3. Synthèse de métallo-peptides de Rh (II) par échange de ligand

Dans la suite de ces travaux, notre intérêt s'est porté sur la synthèse des catalyseurs hybrides par échange de ligand. Cette approche demande en premier lieu la thioalkylation des résidus cystéines afin d'introduire une terminaison acide carboxylique. La thioalkylation est réalisée avec de l'acide 3-iodopropionique. Par la suite, la formation du catalyseur hybride est mise en œuvre par échange de ligand. Comme précédemment, le travail est réalisé dans un premier temps sur la cystéine modèle (*N*-acétyl-L-cystéine benzyleamide).

3.1 – a : Thioalkylation de la cystéine modèle

L'alkylation du thiol de la cystéine **34** est réalisée dans une solution d'ammoniaque dans le méthanol (7N) à 0 °C en présence d'un excès d'acide iodo-propionique.¹⁸⁷ Au bout d'une heure de réaction, le suivi LCMS indique la formation du produit **40**. Ce dernier présente un spectre de masse en ESI+ ayant pour pic moléculaire *m/z* à 325 correspondant à l'adduit (MH)⁺. Il est également observé une quantité importante de disulfure **41**.

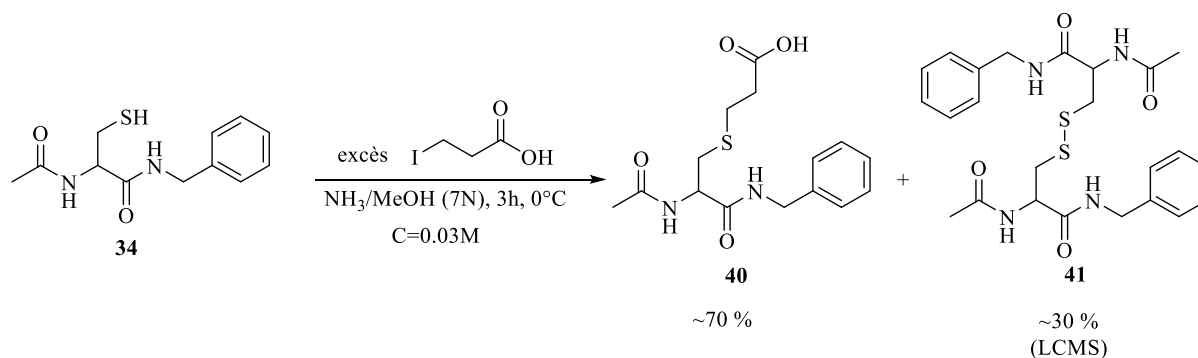


Figure II – 18 Thioalkylation de **34** en condition NH₃/MeOH

Afin de prévenir la formation de disulfure, la réaction est mise en œuvre en présence d'un équivalent d'agent réducteur, la tris(2-carboxyéthyle)phosphine (TCEP). Dans ces conditions, le suivi LCMS indique une réaction propre ; le disulfure **41** n'est pas observé.

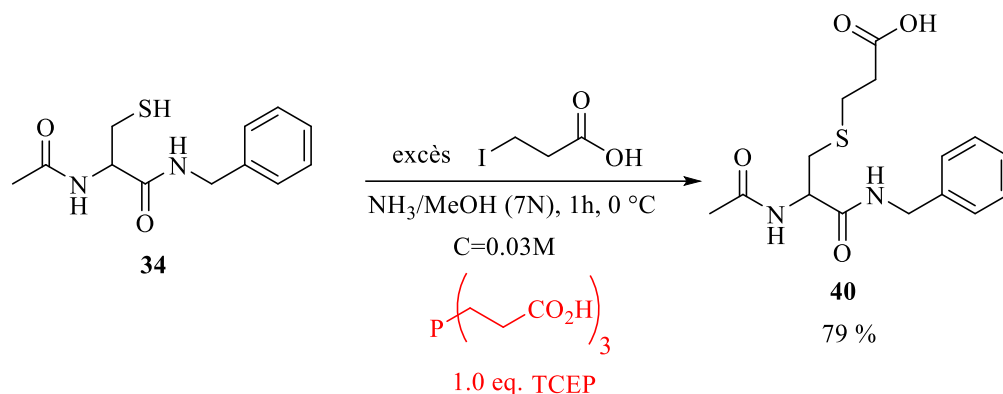


Figure II – 19 Thioalkylation de **34** en condition $\text{NH}_3/\text{MeOH} + \text{TCEP}$

La cystéine **40** est obtenue avec 79 % de rendement après purification en phase inverse. L'analyse RMN ^1H dans le DMSO permet d'apprécier la transformation du groupement thiol. En effet, la multiplicité des protons α du soufre et du centre stéréogène a évolué vers un doublet dédoublé traduisant la disparition du couplage avec le proton du thiol. Par ailleurs, il est observé deux triplets à 2.55 ppm et 2.76 ppm correspondant aux méthylènes du bras propionique. L'analyse de masse en ESI⁺ permet d'observer les adduits $(\text{MH})^+$ ($m/z=325$) et $(2\text{MH})^+$ ($m/z=649$).

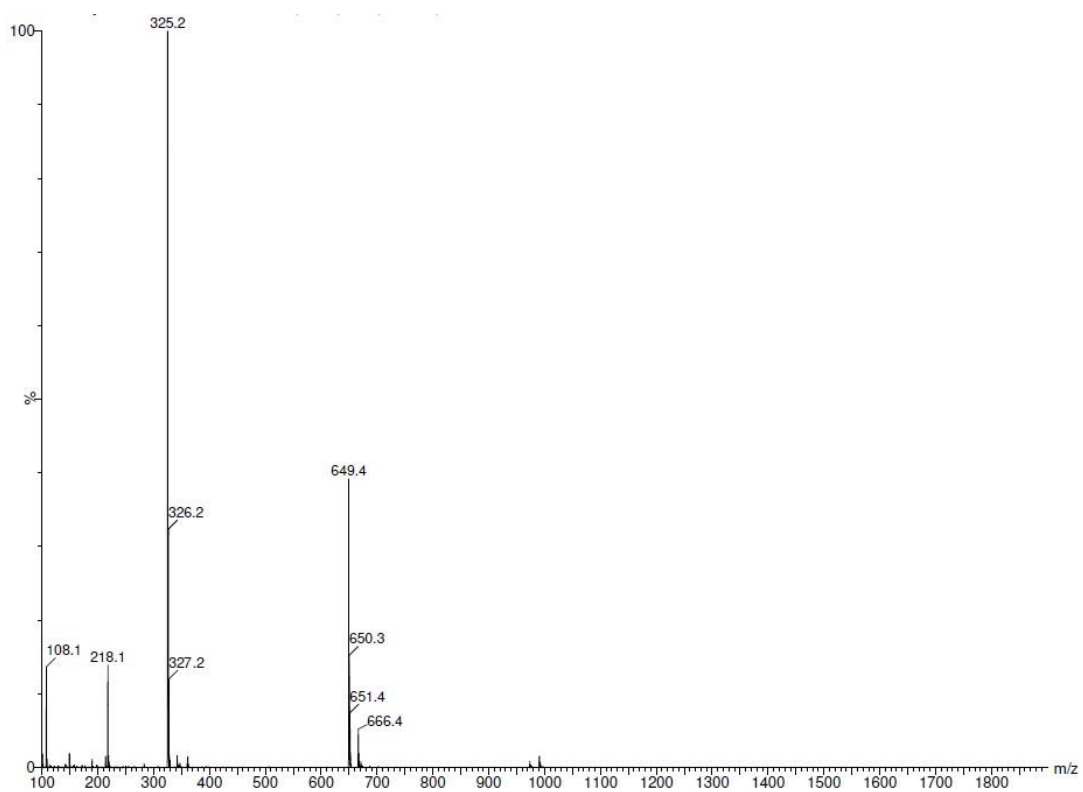


Figure II – 20 Spectre de masse en *ESI* positif – cystéine 40

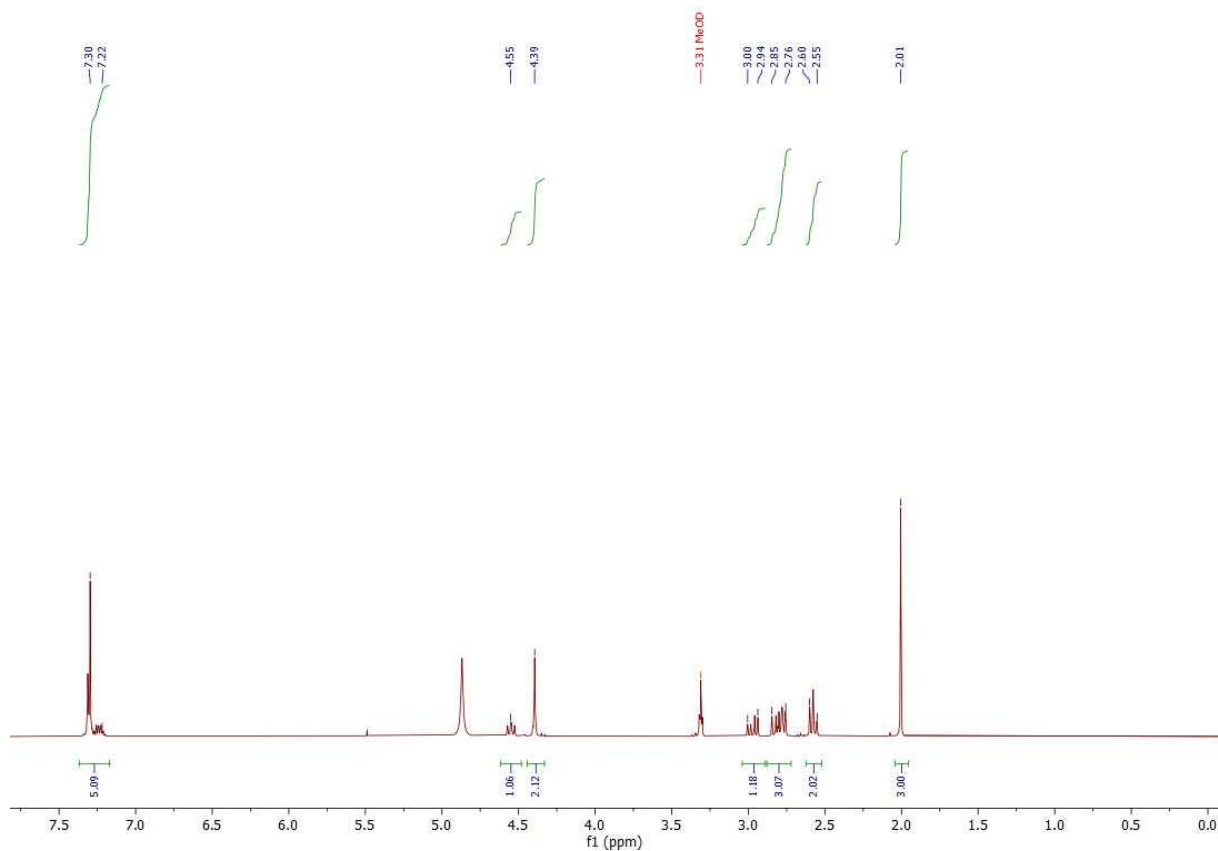


Figure II – 21 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) Cystéine 40

3.1 – b : Échange de ligand avec la cystéine modèle

Une fois caractérisée, la cystéine **40** est engagée dans la réaction d'échange de ligand avec le complexe précurseur de dirhodium (II) **29**. Cet échange de ligand peut être mis en œuvre soit en conditions basiques dans un solvant organique, soit en conditions acides en milieu aqueux.¹⁹⁸

Les échanges de ligands réalisés en milieux aqueux sont le plus souvent dus à une absence de solubilité du ligand en solvant organique. Il est à noter que le plus souvent ces ligands sont des biomolécules telles que des peptides et présentent des fonctions basiques ou des amines primaires et/ou secondaires. Ces fonctions ont tendance à favoriser une dégradation des complexes de dirhodium (II). Ainsi, il est usuellement observé des réactions d'échanges de ligands à un pH compris entre 4 et 5. Cette fenêtre de pH permet d'assurer à la fois une protonation des sites basiques et une déprotonation des groupements acides carboxyliques.

Au regard des indications de la littérature, plusieurs conditions d'échange de ligand ont été mises en œuvre entre la cystéine modifiée **40** et le complexe **29**.

Entrées	Solvant	pH	Base	Température (°C)	Temps (h)	Complexe 41 observé en LCMS
1	H ₂ O/MeOH (50/50)	4-5	-	50	16	Oui
2	MeOH	-	-	50	16	Oui
3		-	DIPEA	50	16	Non

Tableau II – 4 Conditions d'échanges de ligand

Dans un premier temps, nous avons mis en œuvre l'échange de ligand dans un mélange H₂O/MeOH (50/50) à pH = 4 - 5 pendant 16 heures à 50 °C. Lors de cette réaction, il est observé plusieurs changements de couleurs du milieu réactionnel.

L'analyse LCMS en fin de réaction montre une consommation quantitative du complexe **29** précurseur. Il est observé l'apparition de quatre pics au temps de rétention plus courts que celui de **29**. Les pics observés à 3.89 et 3.94 minutes présentent un spectre de masse en ESI (+) ayant un signal pour m/z= 760.8, ce qui correspond à la masse de l'adduit (MH)⁺ du complexe **41**. Les pics à 3.45 et 3.49 minutes correspondent, selon les spectres de masse associés, à un adduit entre la cystéine **40** libre et le complexe d'intérêt **41**.

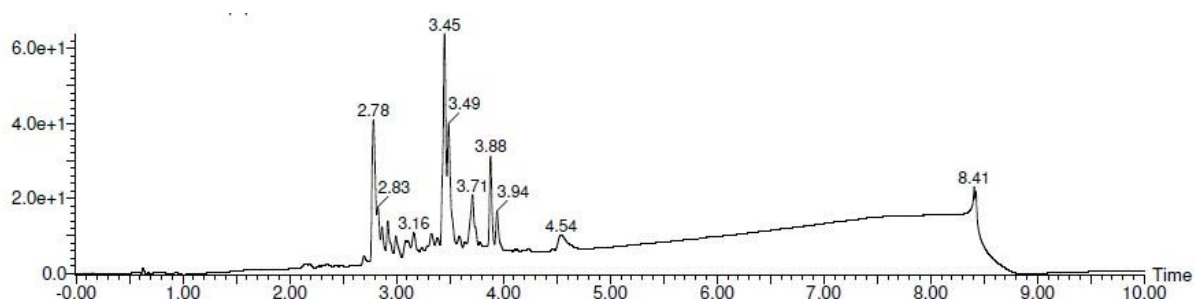


Figure II – 22 Chromatogramme UPLC fin de réaction échange de ligand H₂O/MeOH

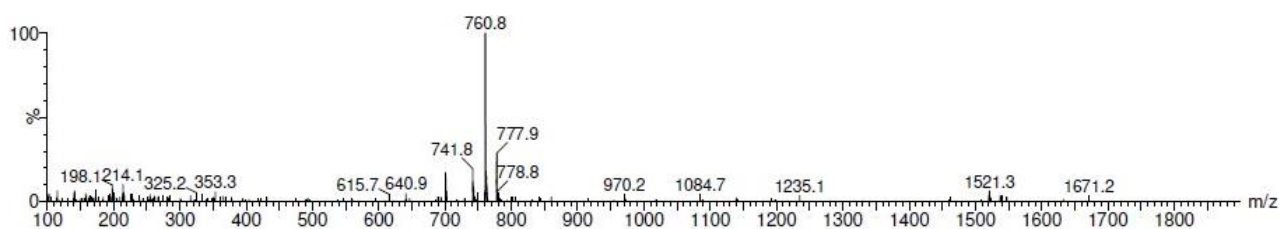


Figure II – 23 ESI+ – pic moléculaire complexe **41**

Dans un second temps, l'échange de ligand est également mis en œuvre dans le méthanol seul et dans une solution méthanol/DIPEA. La cystéine modifiée **40**, comme les peptides envisagés, sont solubles dans le méthanol ; il est donc envisageable de s'affranchir d'un milieu aqueux. Les premières réactions menées dans ces conditions ont montré que la présence de DIPEA est délétaire pour la formation du complexe désiré. En effet, le complexe d'intérêt préalablement observé lors de la réaction en conditions aqueuses n'a pas été observé en LCMS dans ces

conditions. Toutefois, lorsque l'échange de ligand est réalisé dans le méthanol seul, le profil chromatographique obtenu après de 16 heures de réaction à 50 °C indique la formation exclusive d'un produit. Cependant, le spectre de masse correspondant au pic semble révéler la formation d'un adduit du complexe **41** désiré avec la cystéine modifiée **40**. L'introduction d'une quantité sub stoechiométrique de **40** n'a pas à ce jour permis d'éviter la formation de cet adduit.

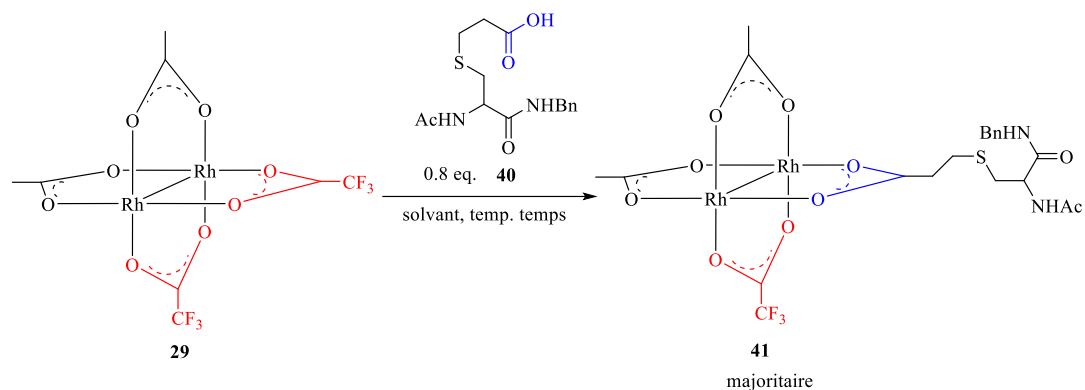


Figure II – 24 Synthèse de **41** par échange de ligand

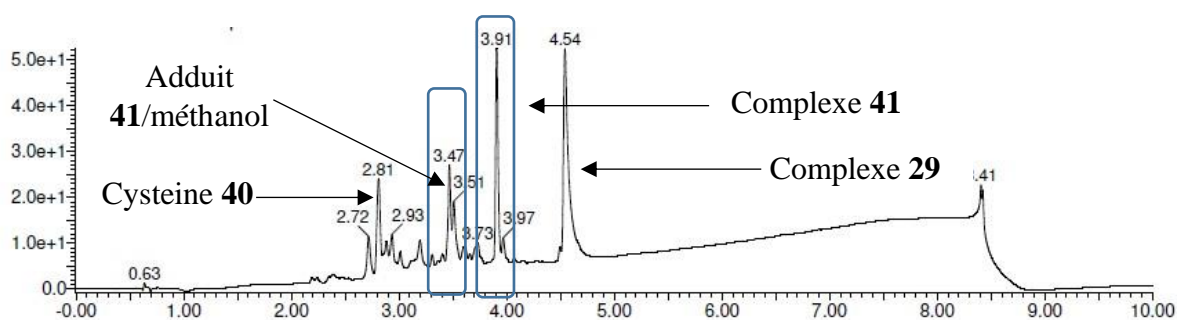


Figure II – 25 Chromatogramme UPLC fin de réaction échange de ligand dans le MeOH

La purification du complexe **41** a été tentée en chromatographie flash sur phase inverse avec un succès modéré. En effet, ce dernier est obtenu en mélange avec la cystéine **40** de départ ainsi que les impuretés visibles sur le chromatogramme de la figure II – 25. Seul le complexe précurseur **29** a pu être éliminé du mélange. A la suite de cette tentative, la purification du complexe d'intérêt **41** a été tentée en HPLC-préparative. Les premières analyses des fractions semblent indiquer un isolement satisfaisant du complexe **41**. La lyophilisation des fractions suivie de la caractérisation structurale en RMN est en cours de réalisation.

3.2 : Application à un mini-peptide dérivé de AcFFNH₂

L'alkylation et les premiers échanges de ligand avec la cystéine modèle **40** nous ont permis de valider la faisabilité d'une telle approche. Dès lors, nous nous sommes attachés à appliquer cette méthode à un mini-peptide dérivé de AcFFNH₂.

Le peptide **43** choisi AcDGFFCNH₂ diffère du mini peptide AcFFNH₂ par l'ajout d'un aspartate et d'une cystéine en bout de chaîne ainsi que d'une glycine comme espaceur. (Figure II – 26) Par ailleurs, afin d'introduire un positionnement (*i, i+4*) des résidus acide carboxylique, une glycine est introduite entre l'aspartate et la phénylalanine.

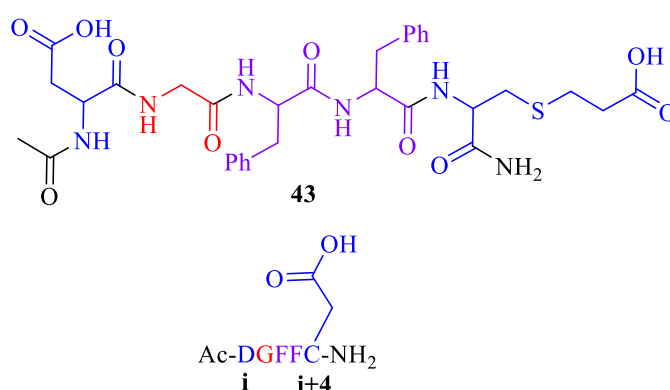


Figure II – 26 Peptide **43** AcDGFFCNH₂ dérivé de AcFFNH₂

Il nous a semblé que la synthèse d'un métallo-peptide présentant une chélation des centres métalliques par le peptide pourrait s'avérer favorable. Au regard des travaux du groupe de Z. Ball, le positionnement (*i, i+4*) des acides carboxyliques est favorable pour une telle chélation à partir du complexe précurseur **29** *cis*-Rh₂(OAc)₂(tfa)₂. Néanmoins, contrairement aux peptides engagés dans les travaux Ball, la présence d'une cystéine modifiée dans notre cas peut engendrer une coordination du soufre en position axiale des centres métalliques, limitant ainsi la possibilité d'obtention d'un chélate. Cette cystéine nous semblait néanmoins d'intérêt car elle permet l'introduction alternative d'un fragment carboxylate sur un motif peptidique.

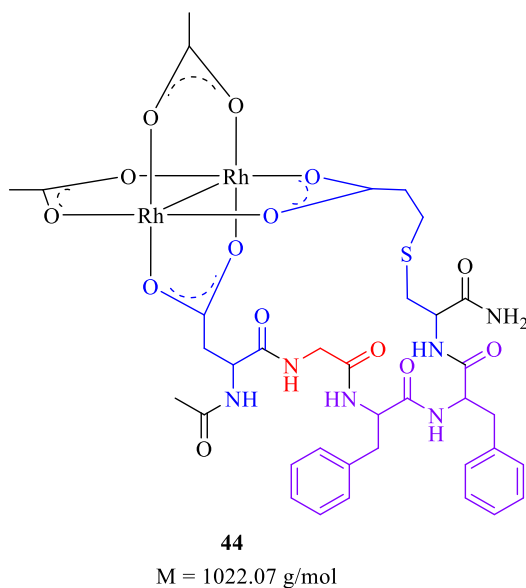


Figure II – 27 Métallo-peptide **44** de dirhodium (II) visé

Afin d'étudier l'influence de cette cystéine, nous avons donc dans un premier temps effectué l'introduction du bras acide propionique par thioalkylation de la cystéine du peptide **42** par l'acide 3-iodopropionique, conduisant à un peptide **43**. Une fois obtenu, le peptide **43** est engagé dans l'échange de ligand avec le complexe *cis*-Rh₂(OAc)₂(tfa)₂. Ces travaux sont présentés ci-dessous.

3.2 – a : Thioalkylation du peptide

L'alkylation du peptide **42** est réalisée en conditions NH₃/MeOH (7N) en une heure à 0 °C en présence d'un excès d'acide 3-iodopropionique et 1.0 équivalent de TCEP.

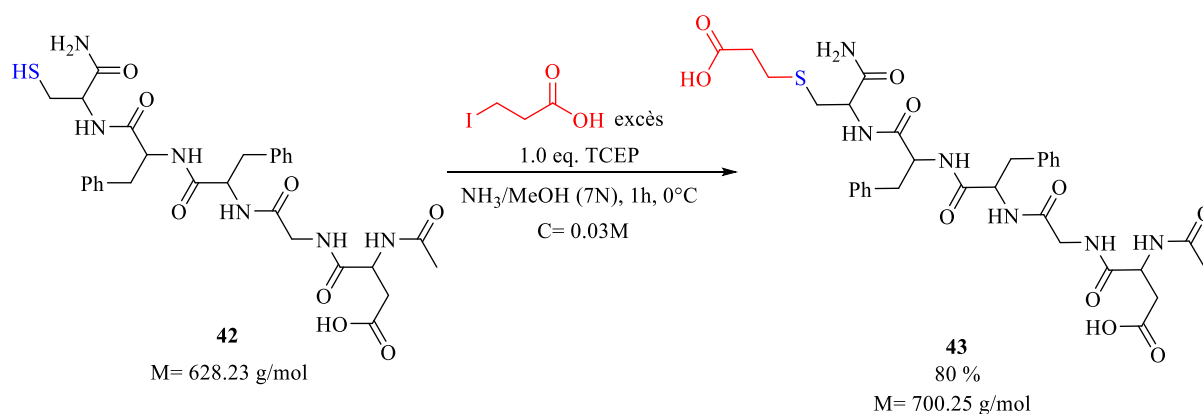


Figure II – 28 Thioalkylation du peptide avec l'acide 3-iodopropionique

Après une heure de réaction, le suivi LC/MS indique la formation quantitative de **43**. Ce dernier présente deux pics de masse en ESI positif, un premier de m/z 701.3 correspondant à l'adduit MH^+ et le second de m/z 1402.5 correspondant à l'adduit $2MH^+$. Par ailleurs, le produit d'alkylation est l'unique produit de la réaction, la formation d'aucun disulfure n'est observée. Le peptide **43** est purifié en phase inverse et est obtenu avec 80 % de rendement. Une analyse HRMS ESI+ confirme la masse exacte du peptide **43**.

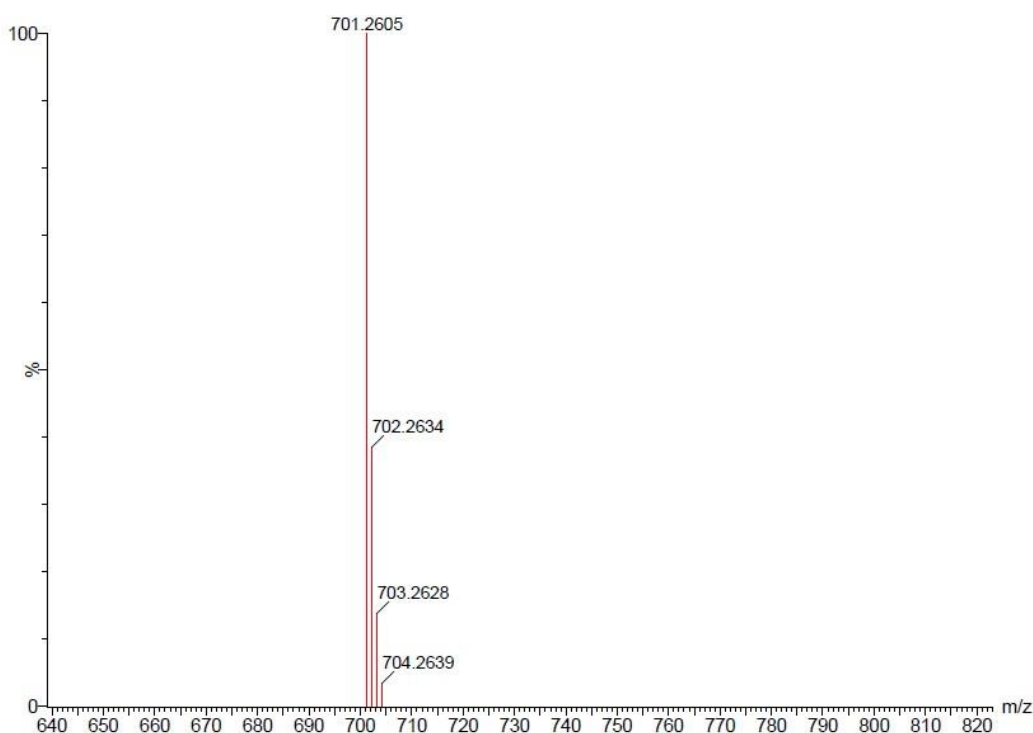


Figure II – 29 Peptide **43** – HRMS ESI - MS

L'analyse RMN 1H du produit alkylé est effectuée dans le méthanol deutéré et confirme l'introduction du bras propanoïque. Il est observé deux triplets à 2.58 et 2.88 ppm intégrant pour 2H correspondant aux méthylènes de ce bras.

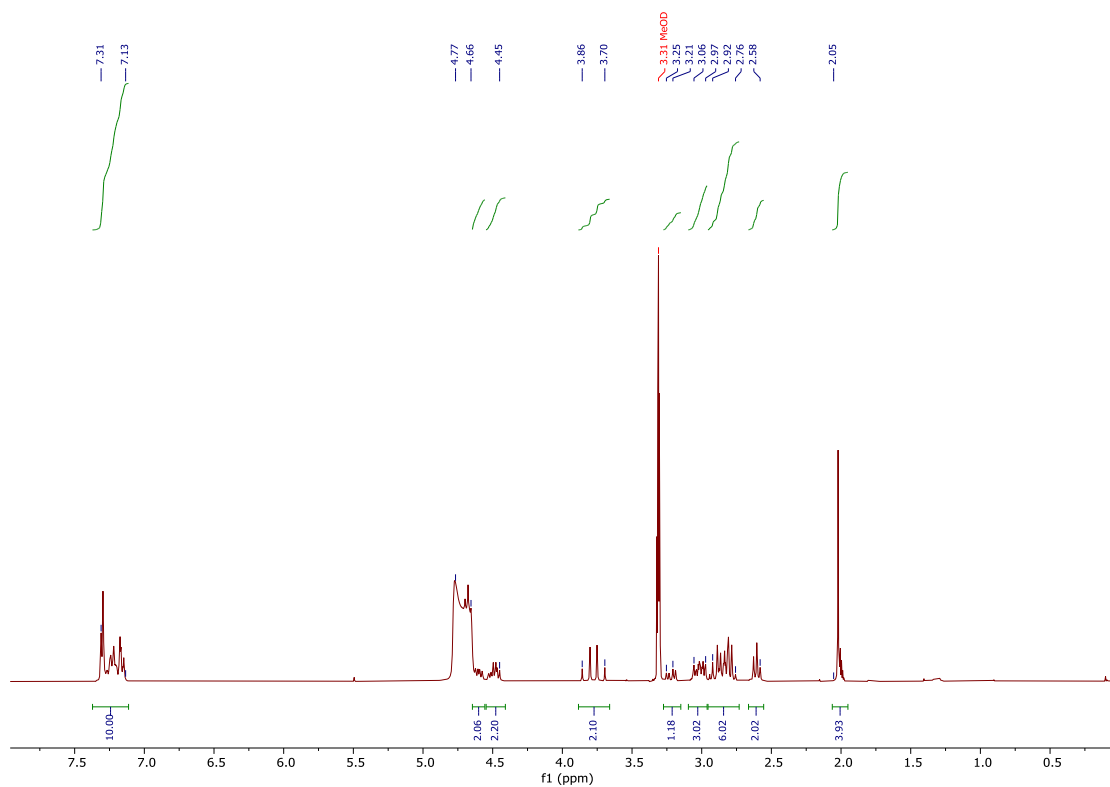


Figure II – 30 RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) **43**

3.2 – b : Synthèse de métallo-peptides Rh (II) par échange de ligand

Une fois obtenu, le peptide **43** est engagé dans un échange de ligand avec le complexe **29**. La réaction est mise en œuvre en présence d'un léger excès de complexe précurseur (1.2 eq.).

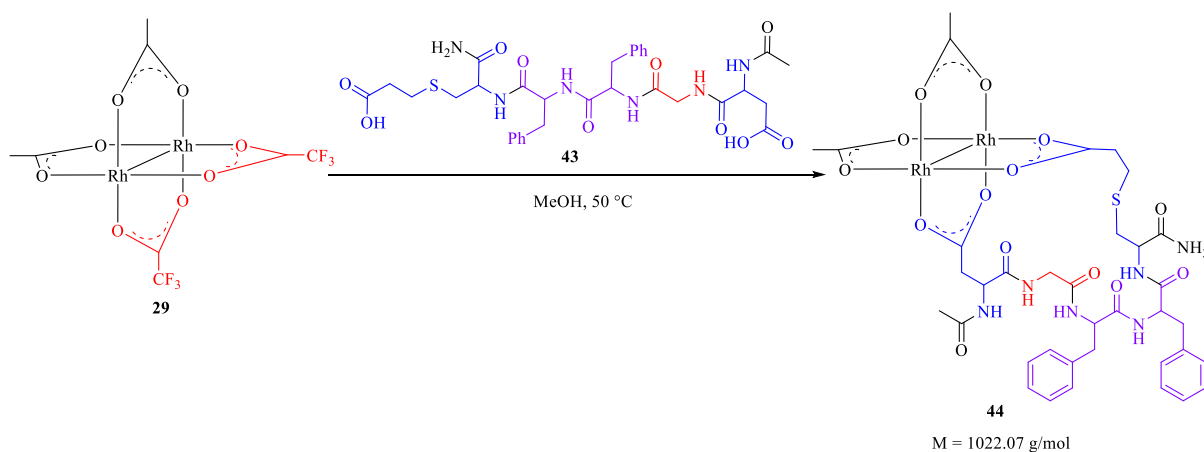


Figure II – 31 Réaction d'échange de ligand, synthèse de **44**

Au bout de 16 heures de réaction, le suivi LCMS indique une consommation quantitative du peptide de départ, ainsi que la formation d'un nouveau composé dont le spectre de masse figure ci-dessous. La masse moléculaire du produit obtenu correspond donc bien au complexe **44**. Celui-ci n'a cependant à ce jour pas pu être isolé.

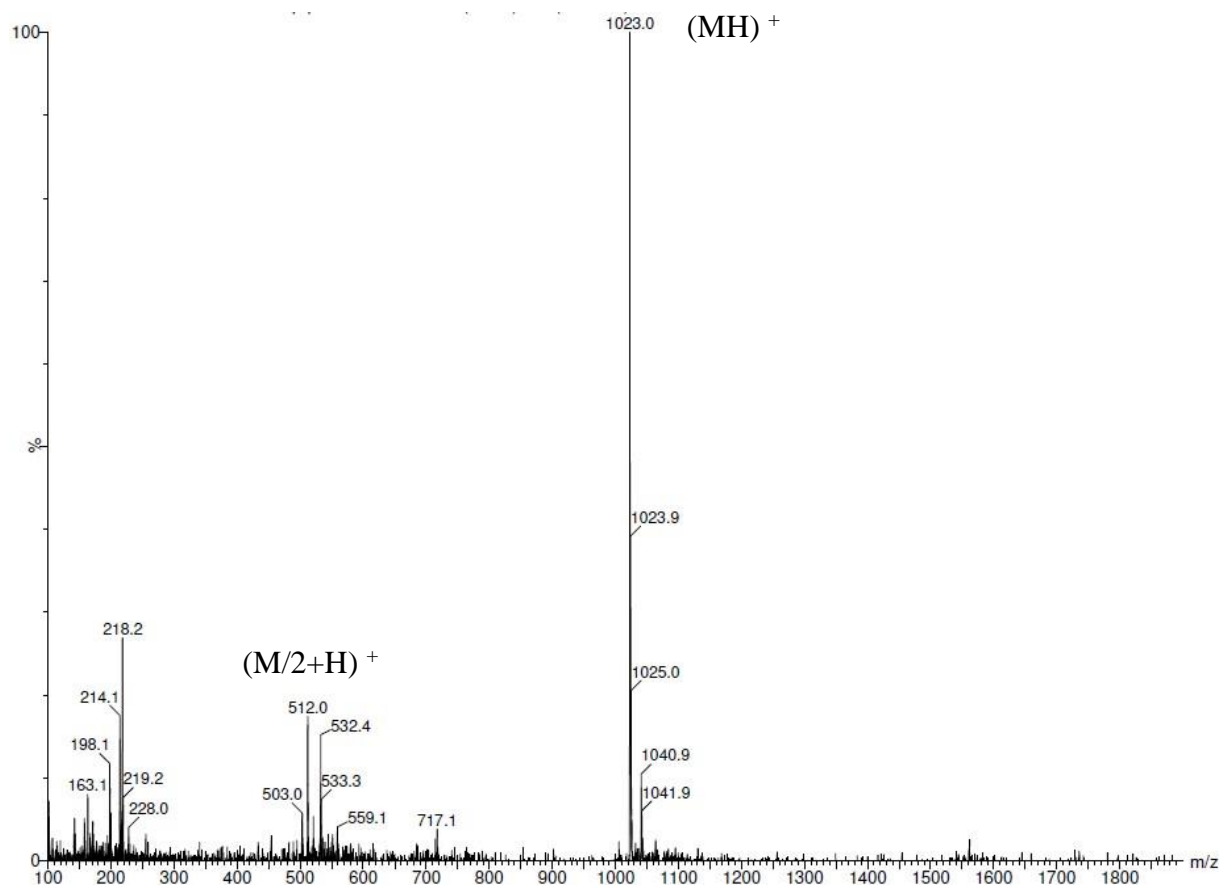


Figure II – 32 ESI (+) spectre de masse du complexe **44** désiré

A la vue des résultats des échanges de ligands obtenus avec la cystéine modèle **40**, il n'a pas été essayé la purification du complexe **44** par flash chromatographie. Toutefois, en fin de réaction nous avons réalisé la précipitation du complexe d'intérêt et du peptide libre **43** présent dans le milieu. Cette précipitation est réalisée dans du pentane. L'analyse LCMS du précipité obtenu confirme la présence du complexe d'intérêt, du peptide libre ainsi que d'autres impuretés non identifiées. Celles-ci pouvant correspondre à des produits de dégradation des complexes de rhodium. Ces premiers résultats nous ont encouragé à réaliser une purification en HPLC préparative. Néanmoins, la préparation des échantillons s'est heurtée à un problème de solubilité du complexe d'intérêt. En effet, il a été observé une solubilisation quasi-nulle du complexe dans l'eau mQ. L'addition de méthanol ou d'acétonitrile au milieu n'a pas permis

une solubilisation du complexe **44**. Ce manque de solubilité nécessite un ajustement des solvants et conditions de réaction afin d'envisager une injection directe en HPLC-préparative.

4. Conclusion et perspectives

Les travaux menés dans ce chapitre permettent d'envisager une synthèse de complexes métallo-peptides de dirhodium (II) par fonctionnalisation directe de la partie organique d'un complexe de dirhodium (II). Cette fonctionnalisation basée sur la création d'une liaison covalente entre le complexe et le peptide est mise en œuvre par réaction de substitution nucléophile. Les premiers travaux engagés ont montré qu'il y a une nécessité de protéger les sites acides de Lewis du complexe de dirhodium (II) précurseur. En effet, dans le cas contraire il est observé la formation d'un adduit acide/base de Lewis entre le thiolate de la cystéine et le complexe de dirhodium (II). Ce dernier ne permettant pas la réaction de substitution nucléophile. Nous avons montré qu'en présence d'un excès de 1H-benzotriazole dans le DMF, il est possible de réaliser l'ancrage covalent d'une cystéine. Néanmoins, ces conditions de réaction impliquent une réaction lente. La purification du complexe issu de ces conditions ne permet pas d'obtenir le complexe d'intérêt présentant des sites réactifs libre.

A travers ces travaux, nous avons pu observer la formation de métallo-peptide de dirhodium (II) par des échanges de ligand. Cette approche implique au préalable la thioalkylation des résidus cystéines par un fragment alkyl ayant une terminaison carboxylate. L'échange de ligand subséquent a été observé aussi bien en milieu aqueux que dans un solvant organique. Les métallo-peptides issus de ces échanges sont toujours en cours de purification pour une caractérisation complète. Cette caractérisation permettra d'apprécier si l'ancrage du peptide au centre métallique impacte la structure secondaire peptide.

Les perspectives autour de ces métallo-peptides impliquent leurs évaluations catalytiques dans les réactions asymétriques de transfert de carbène.

**Chapitre III : Synthèse de
vinylcyclopropanes donneur/accepteur
par réaction de Doyle-Kirmse
intramoléculaire**

1. Généralités autour des Vinylcyclopropanes

L'un des motifs vinylcyclopropanes (VCP) le plus commun est celui de l'acide (+)-*trans*-chrysanthémique (Schéma III – 1), un insecticide naturel issu de fleur de pyrèthre. Ce composé bioactif isolé par Staudinger et Ruzicka¹⁹⁹ est à l'origine d'insecticides bioinspirés, les pyréthrinoïdes, ayant représenté un marché de 1.5Md USD dans les années 1990.²⁰⁰ Néanmoins, ce composé n'est qu'un exemple parmi une multitude de composés bioactifs dans lesquels le motif VCP est présent.

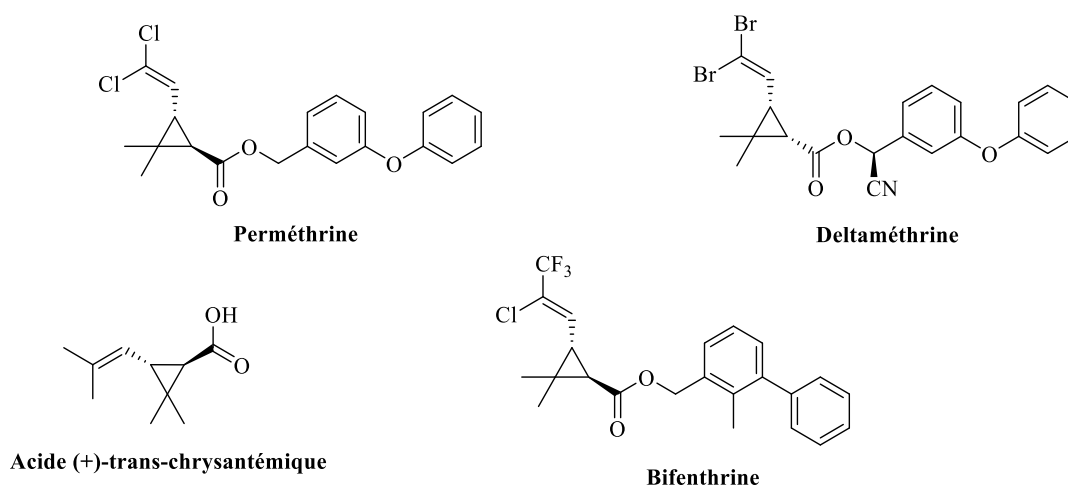


Schéma III – 1 Acide (+)-*trans*-chrysanthémique et exemples d'insecticides pyréthrinoïdes

Le motif vinylcyclopropane est également fréquemment retrouvé dans les molécules à visée thérapeutique et bioactive.²⁰¹ Parmi ces molécules, on y retrouve par exemple des inhibiteurs protéases du virus de l'hépatite C (HCV) de l'enzyme NS3/NS4A (Schéma III-2).²⁰²

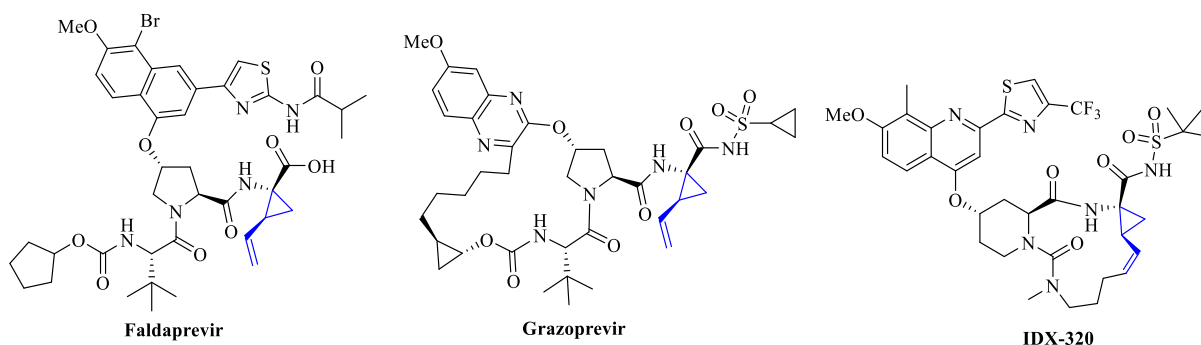


Schéma III – 2 Exemples de motifs VCP dans des inhibiteurs protéase HCV de l'enzyme NS3/NS4A

En plus d'être un élément structurel influant sur les propriétés des molécules biologiquement actives, le motif vinylocyclopropane peut être utilisé comme intermédiaire de synthèse pour certaines molécules naturelles.²⁰³⁻²⁰⁵ Ce motif présente ainsi des applications en chimie de synthèse et en pharmacologie. Ces applications en synthèse sont notamment dues aux diverses chimies qui peuvent être développées, comme illustré dans les publications suivantes.^{119,206-210} La chimie des VCP est favorisée en partie par l'énergie de tension de cycle (27 kcal/mol) du cyclopropyle.²¹¹ Cette tension de cycle rend l'ouverture du cyclopropyle favorable thermodynamiquement. La présence du motif vinyle peut également être exploitée lors de catalyse par des métaux de transition via la formation de complexes π -allyle métaux. Ainsi, les VCP sont souvent retrouvés dans des réactions de réarrangement et de cycloaddition [3+n] et [5+n]. Un exemple d'application est la synthèse totale de la (+) – Frondosine A (Fig. III-1).²⁰³ Celle-ci implique une étape clef correspondant à la réaction de cycloaddition [5+2] du vinylocyclopropane **1** catalysée au ruthénium. Cette cycloaddition donne un accès rapide avec 88 % de rendement au bicyclic **2**.

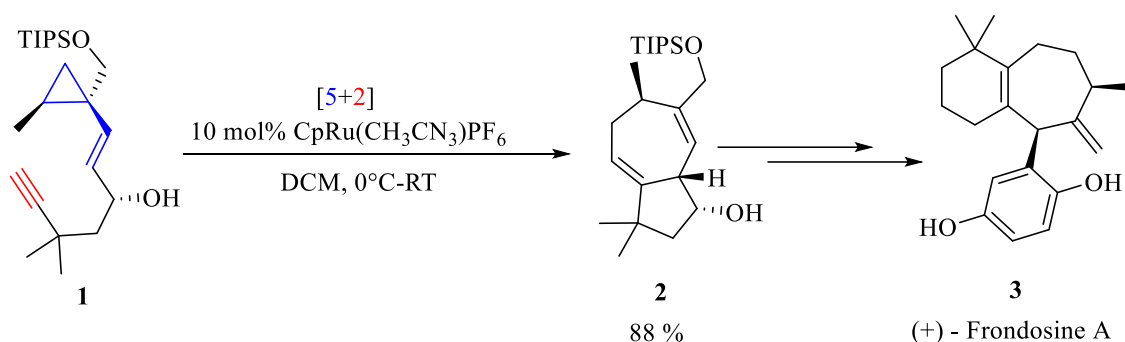


Figure III – 1 Synthèse de la (+) – Frondosine A

Plus récemment, le vinylocyclopropyle borane **4** a été utilisé comme brique de départ pour la synthèse racémique du Grandisol (Fig. III-2).²¹² La synthèse asymétrique du squelette cyclobutane du Grandisol est mise en œuvre grâce au VCP **4** par migration et extension de cycle. Néanmoins, l'excès diastéréo-isomérique associé à cet enchaînement n'est pas discuté.

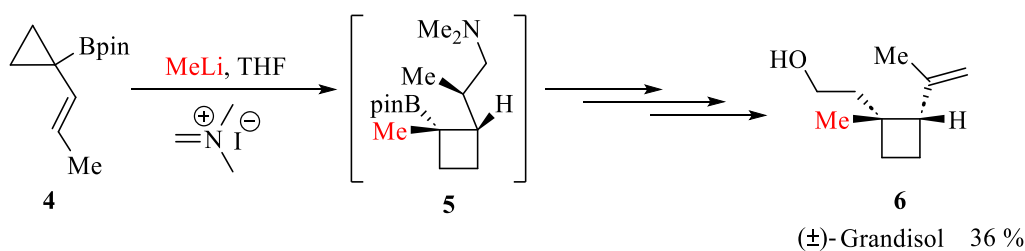


Figure III – 2 Synthèse du Grandisol

Les VCP offrent ainsi un accès rapide avec de bons rendements à des squelettes carbonés cycliques tout en introduisant de la complexité moléculaire soit par la construction de centres stéréogènes^{209,213,214} et/ou de cycles multiples (bicycles, tricycles).^{209,215}

Les VCP peuvent être répartis selon deux catégories. La première étant les VCP non activés **7**, ceux-ci présentent uniquement des substituants électro-donneur sur le cyclopropyle. La seconde, étant celle des VCP activés **8**, le fragment cyclopropyle est habillé à la fois par un groupement vinyle (donneur) et un groupement électro-attracteur (accepteur).

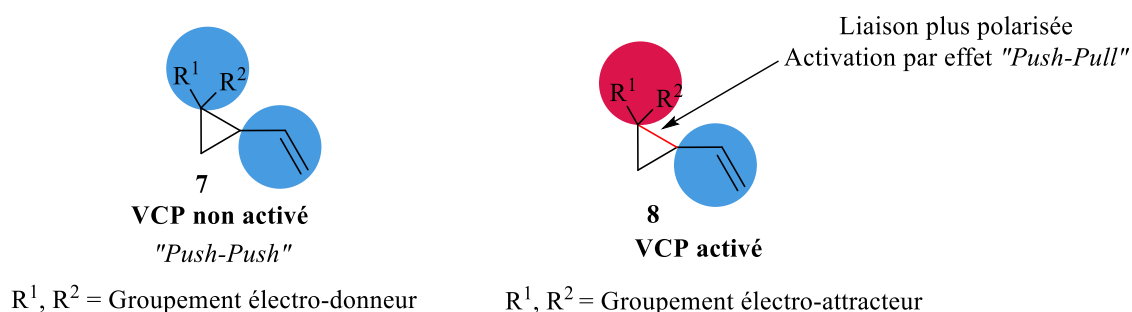


Schéma III – 3 Représentation générale de VCP communs

Dans le cas des VCP donneur/accepteur, il est observé un effet « *Push-Pull* ». Ce dernier induit une liaison carbone-carbone plus longue entre les groupements antagonistes. Cette liaison présente donc une polarisation plus élevée, qui associée à la tension de cycle prône une liaison prompte à une rupture hétérolytique. L'association de l'effet « *Push-Pull* » à la tension de cycle autorise des conditions d'ouverture du cyclopropyle plus douce. Les VCP donneur/accepteur peuvent être vus comme des zwitterions 1,3 masqués. Dans ce cas la charge positive est stabilisée par le groupement donneur tandis que la charge négative l'est par le groupement accepteur.



Schéma III – 4 Relation entre VCP D/A et zwitterion-1,3

1.1 : Voies d'accès aux vinylocyclopropanes, sélection d'exemples

Comme nous venons de l'évoquer la structure VCP est impliquée dans diverses réactions pour des accès efficaces et sélectifs à de la complexité moléculaire. Il convient donc de s'intéresser aux voies d'accès aux VCP. La première synthèse de la structure VCP **12** remonte aux travaux de 1922 de Demjanov et Dojarenko.²¹⁶ Cette approche s'appuie sur une réaction d'élimination d'Hofmann.

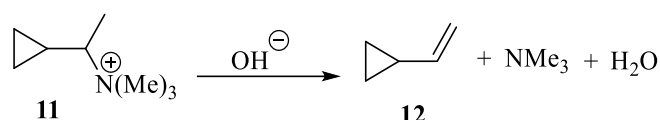


Figure III – 3 Synthèse de Demjanov et Dojarenko

Plus communément, l'accès aux VCP donneur/accepteur peut avoir lieu par une combinaison de S_N2 et S_N2' à partir de *trans*-1,4-dihalo-2-butène **13** et d'un dérivé malonate en présence d'une base.¹²⁵ Néanmoins, cette approche ne permet pas un accès stéréosélectif aux VCP de type **14**.

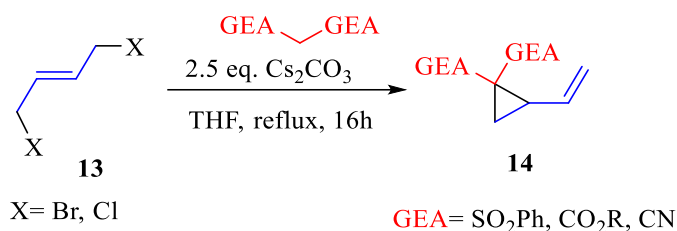


Figure III – 4 Exemple de synthèse commune de VCP donneur/accepteur

Un accès favorisant la formation diastéréosélective de VCP par réaction de substitution nucléophile peut s'envisager à partir d'un motif comprenant au moins un centre stéréogène tel que **15**.²¹⁷

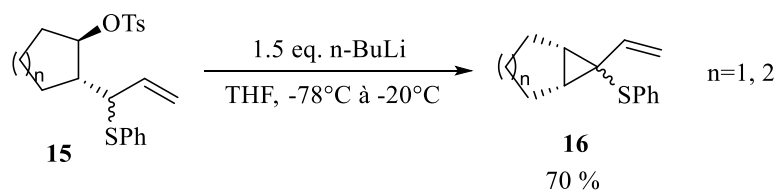


Figure III – 5 VCP par déprotonation puis cyclisation intramoléculaire (S_N2)

La déprotonation de **15** en α du soufre par du *n*-BuLi conduit à **16** par substitution nucléophile intramoléculaire. La nature S_N2 de la réaction permet un contrôle du centre stéréogène portant le groupement tosylo, la stéréochimie du centre stéréogène en β du soufre étant invariante. Néanmoins, cette réaction implique un anion allylique comme espèce réactive et donc une espèce perdant toute information chirale au niveau du troisième carbone du cyclopropane du fait de la délocalisation. Ainsi, dans ces conditions de réaction, le contrôle du centre stéréogène portant les substituants sulfényle et vinyle est faible. Dans le cas d'un système cyclique, le VCP est obtenu avec de 70 % de rendement et présente un excès diastéréo-isomérique de 40 %. Ainsi, quatre stéréo-isomères sont obtenus en fin de réaction.

Outre les réactions de substitutions nucléophiles, la réaction de cyclopropanation de diènes semble être l'une des méthodes qui donnerait un accès naturel aux VCP. Néanmoins, cette réaction présente des problèmes liés au contrôle de la régio- et de la stéréo-sélectivité. En effet, sur le dérivé **17**, les deux doubles liaisons présentent un caractère électrophile pouvant promouvoir la réaction. L'utilisation d'ylure de sulfonium permet de favoriser l'addition 1,6 et donc d'induire de la régiosélectivité.^{218,219} La réaction de cyclopropanation de **17** par l'ylure de sulfonium issu de **18** en présence de LiHMDS conduit aux VCP **19** et **20** avec un rendement global de 98 %. La régiosélectivité de la réaction est en faveur de **19** (88 :12) qui présente un excès diastéréo-isomérique de 86 %.

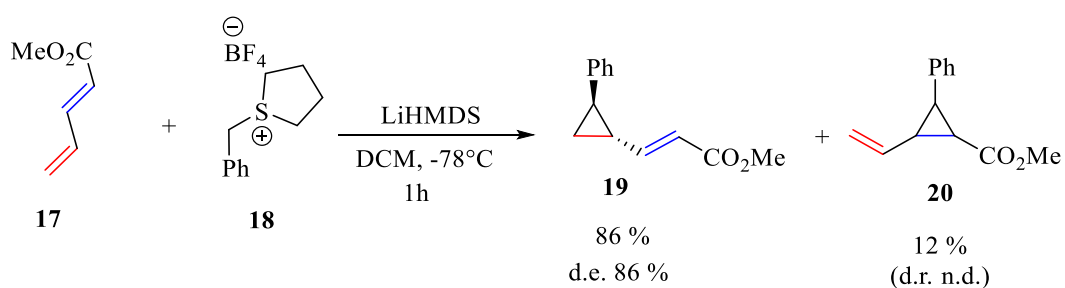


Figure III – 6 VCP par cyclopropanation avec un ylure de sulfonium

La régiosélectivité de cette réaction peut être orientée par le contre-ion de la base. Ainsi l'emploi de KHMDS conduit à une meilleure régiosélectivité (>98 :2) ; néanmoins cela se fait au détriment de la diastéréosélectivité. Par ailleurs, dans ces conditions cette méthode permet d'induire uniquement de la diastéréosélectivité. Les conditions employées ne permettent pas de générer un excès énantiomérique. Une alternative à la cyclopropanation de diènes est la cyclopropanation d'oléfines par un métal-vinylcarbène. Dans ce cas de figure, le problème de

régiosélectivité est levé. Par ailleurs, l'utilisation d'un complexe de métal de transition comme catalyseur peut permettre le contrôle de la diastéréo- et/ou de l'énantio-sélectivité.^{220,221} A titre d'exemple, Echavarren a publié la cyclopropanation diastéréosélective de dérivés du styrène **23** par un vinyle carbène électrophile d'or (I) **24** généré *in situ* à partir de vinyloxy-cycloheptatriènes **21**.²²⁰ Le vinyle carbène électrophile est obtenu par réaction de rétro-Buchner catalysée par l'espèce cationique d'or (I) à partir de l'isomère structural norcaradiène **22**.²²²

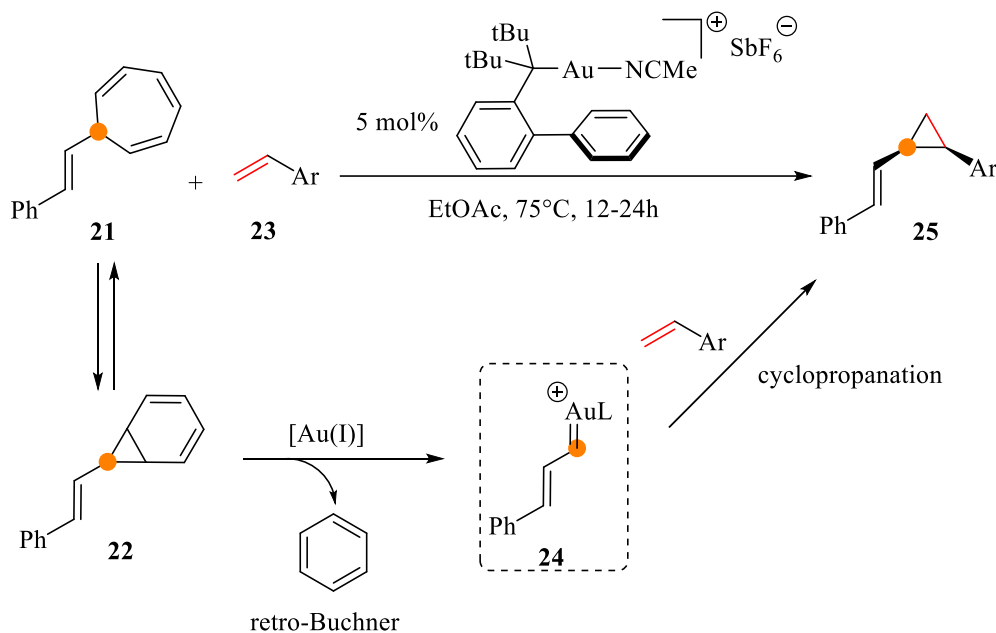


Figure III – 7 Cyclopropanation d'oléfine par un vinylcarbène d'Or

Suivant la nature du substituant aryle, les VCP **25** sont obtenus entre 47 et 83 % de rendement. Ces derniers présentent des sélectivités de 85 à 95 % pour le diastéréo-isomère *cis*. Dans le cas d'oléfines cycliques, la réaction présente une diastéréospécificité *cis*. Néanmoins, ce système ne permet pas un contrôle de l'énantiosélectivité.

D'autres approches reposant sur l'utilisation de complexes de métaux de transition permettent également un accès stéréosélectif à ce type de VCP. Ces approches catalysées peuvent inclure la fonctionnalisation stéréosélective d'un motif cyclopropane préformé par réaction d'insertion C-H ou réaction de couplage croisé.²²³⁻²²⁷

D'autres réactions catalysées par des métaux de transitions permettent un accès stéréospécifique à la construction simultanée du cyclopropane et à sa fonctionnalisation par au moins un substituant vinyle. Cette construction simultanée peut se faire par réaction domino et/ou

contraction de cycle.^{228–232} Un exemple de synthèse de VCP est la réaction domino combinant un couplage électrophile croisé intramoléculaire et une réaction de dicarbo-fonctionnalisation catalysée au nickel (II) à partir du diastéréo-isomère *trans* d'alkynyle-chloro-piperidine **31**.²²⁸ Les VCPs **37** synthétisés présentent exclusivement une configuration *trans* des substituants du cyclopropyle. Dans le cas où R = Me, le VCP est obtenu sous forme d'un seul diastéréo-isomère avec 60 % de rendement. Ainsi, la formation du motif VCP est totalement diastéréosélective. Néanmoins, du fait de la formation d'une oléfine diversement substituée (R ≠ Me) deux isomères (*Z*)-**37** et (*E*)-**37** sont obtenus. Suivant la nature du substituant de l'alcyne, les VCP sont obtenus entre 50 et 83 % de rendement avec des excès *E/Z* faibles à modérés (20 – 46 %).

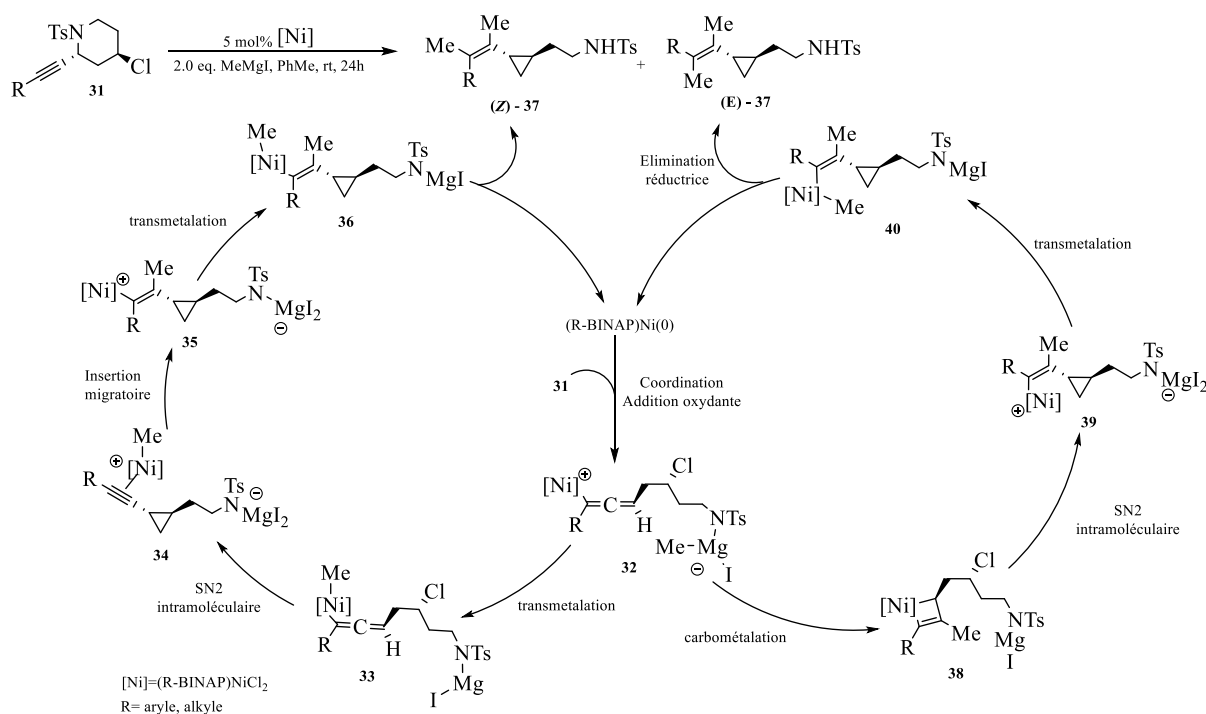


Figure III – 8 Exemple sélectionné de réaction domino²²⁸

Hormis par l'utilisation de catalyseurs sophistiqués, des conditions de basses températures et/ou des temps de réaction long,¹⁴⁴ l'accès à une diastéro- et/ou énantio- sélectivité excellente reste un défi majeur. La formation stéréosélective du motif cyclopropyle concomitante à sa fonctionnalisation que ce soit par la chimie des ylures ou par catalyse par des complexes de métaux de transitions présentent dans ce cas une diastéréosélectivité totale. En revanche, la synthèse de VCP s'appuyant sur un réarrangement sigmatropique semble le plus propice à l'obtention de hautes diastéréosélectivités, voire l'obtention de diastéréospécificité.

1.2 : Synthèse de VCP donneur/accepteur par réarrangement sigmatropique

Les réarrangements sigmatropiques sont des réactions péricycliques. Ainsi, leurs mécanismes sont concertés et font intervenir des états de transitions avec des conformations définies permettant les recouvrements orbitaux. Dans le cas de structures cycliques, ces réactions tendent à donner des produits avec de hautes diastéréosélectivités.

1.2 – a : Synthèse par réarrangement de Ireland-Claisen

Un premier exemple de synthèse de VCP par réarrangement sigmatropique est la formation de **45** à partir de l' α -tosyle- ϵ -lactone **41**.²³³ Cette réaction correspond à un réarrangement de Ireland-Claisen. En présence de *N*, *O*-bis(triméthylsilyl)acétamide (BSA) et 0.1 équivalent de potassium acétate dans le DCM **41** conduit au cétène acétal silylé **42**. Ce dernier évolue par réarrangement [3,3] – sigmatropique. Ce réarrangement engendre simultanément le cyclopropyle et son substituant vinyle lors de la contraction de cycle. Le VCP **45** est obtenu de façon quantitative sous la forme d'un seul diastéréo-isomère.

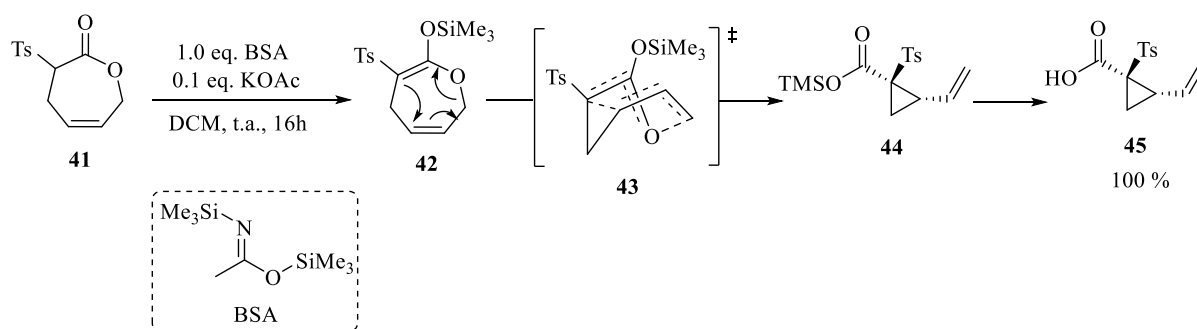


Figure III – 9 Formation du VCP **45** par réarrangement de Ireland-Claisen

La diastéréosélectivité observée dans **45** peut s'expliquer par la formation de **42** ayant exclusivement une géométrie (*Z*) au niveau du cétène acétal silylé du fait de la structure cyclique de **41**.²³⁴ Ainsi, cette géométrie (*Z*) n'autorise qu'une seule conformation favorable à la sigmatropie-[3,3] et donc à la formation d'un seul diastéréoisomère.

Dans des conditions de réarrangement décarboxylant de Ireland-Claisen (DMF, 160 °C, MW), le VCP **46** est obtenu avec 88 % de rendement sous forme d'un seul diastéréoisomère. (Figure III – 8) Dans ce cas, la diastéréosélectivité *trans* observée peut s'expliquer par la protonation sélective de l'anion cyclopropyle conduisant au VCP ayant le moins d'encombrement stérique.

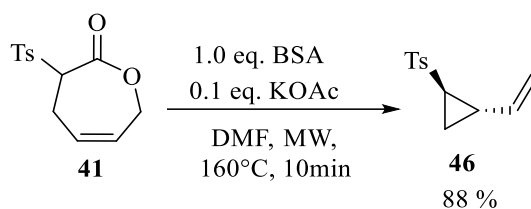


Figure III – 10 Formation du VCP **46** par réarrangement décarboxylant de Ireland-Claisen

Cette hypothèse est confirmée par l'observation d'une diastéréosélectivité lorsque la réaction est conduite à partir d'une double liaison tri-substituée comme dans le cas de **47**. En effet, si le réarrangement s'effectue avec la même efficacité, lors de la décarboxylation, le cyclopropane étant tri-substitué, la protonation positionne la sulfone en *cis* par rapport à l'aryle ou au vinyle induisant une moindre sélectivité. Dans ce cas, la formation des deux diastéréoisomères **48** et **49** est observée, avec dans le cas d'aromatiques plus encombrés une préférence pour **48** dans lequel le tosyle et l'aromatique sont en *trans*. (Figure III – 11)

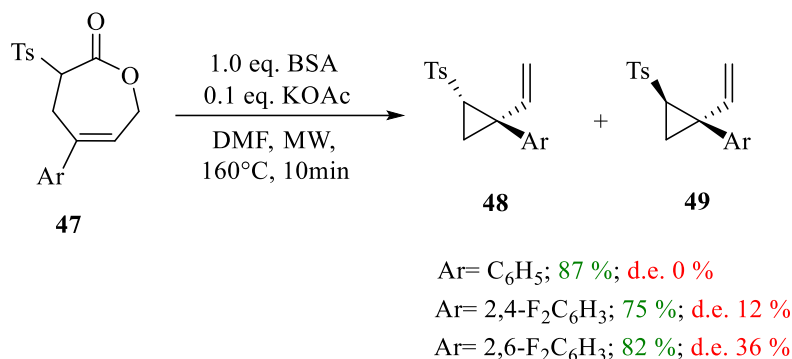


Figure III – 11 Limite de la diastéréosélectivité de la méthode

1.2 – b : Synthèse par réarrangement [2,3] – sigmatropique

En 1984, Tamura a prouvé qu'il est possible d'accéder à des VCP hautement fonctionnalisés avec de bon rendements (71 - 75 %) et une diastéréosélectivité totale.²³⁵ Ces VCP sont obtenus par réaction entre le diène conjugué **50** et l' α -chlorosulfide **51** par l'action d'un acide de Lewis suivi d'un traitement basique. (Figure III – 12)

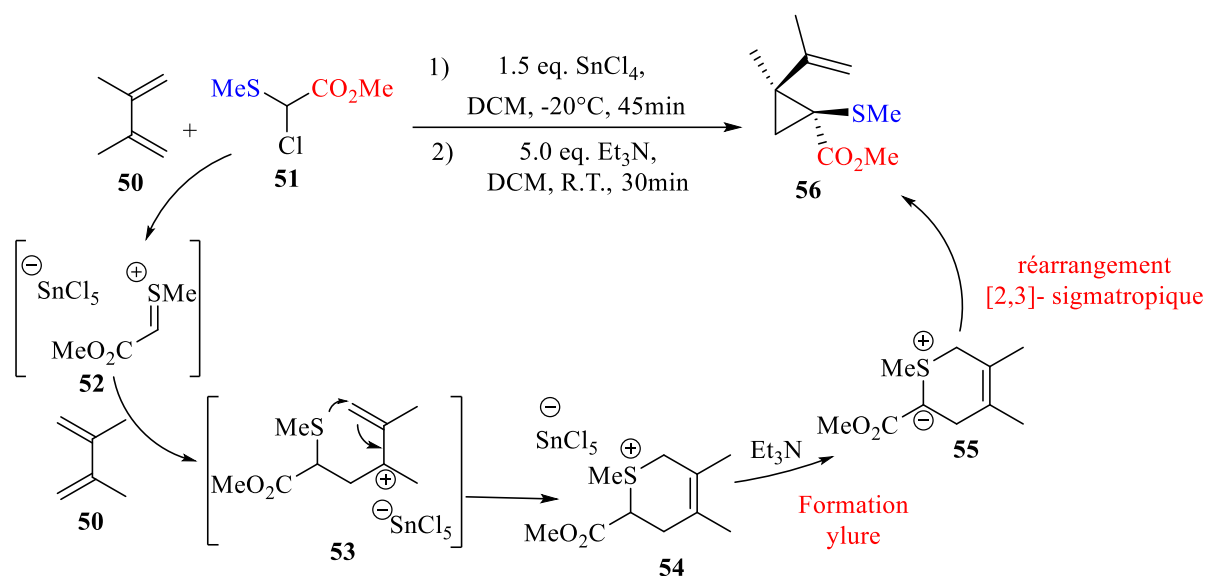


Figure III – 12 Synthèse de VCP par réarrangement [2,3] - sigmatropique

D'un point de vue mécanistique,²³⁶ l'activation stœchiométrique de **51** par l'acide de Lewis SnCl_4 conduit à l'abstraction du chlore engendrant l'espèce électrophile **52**. La réaction de **52** avec **50** forme un intermédiaire cationique **53**. L'évolution de **53** par cyclisation conduit à l'adduit cyclique **54**. Cette cyclisation correspond à l'addition nucléophile du soufre sur le cation allylique. En présence d'une quantité sur-stœchiométrique de triéthylamine l'adduit **54** est déprotoné et mène à l'ylure de sulfonium allylique **55**. Une fois généré, l'ylure de sulfonium allylique **55** évolue par sigmatropie – [2,3] menant au VCP **56**. Comme on peut l'observer sur la figure III – 12, il y a formation simultanée de deux centres stéréogènes quaternaires sur le cyclopropane. Le caractère péricyclique est apprécié à travers la diastéréosélectivité totale de la réaction. Une analyse NOESY de **56** a permis de montrer la configuration *cis* des substituants vinyle et sulfényle.

Il a été également rapporté un exemple de formation diastéréosélectif de VCP par réarrangement [2,3]-sigmatropique d'ylure d'ammonium allylique.²³⁷ (Figure III – 13) En présence de (triméthylsilyl) phényle triflate **58** et de fluorure de césium, l'amine cyclique **57** évolue vers l'ylure d'ammonium cyclique **59**. Ce dernier conduit au VCP **60** avec 65 % de rendement sous forme d'un seul diastéréoisomère présentant le vinyle et l'ester en *cis*. Les VCP **56** et **60** formés par l'ylure de sulfonium **55** et l'ylure d'ammonium **59** ont pour différence la configuration du diastéréo-isomère obtenu. En effet, dans le cas de l'ylure de sulfonium l'hétéro-atome et le vinyle ont une configuration *cis* alors qu'avec l'ylure d'ammonium ces derniers sont rapportés comme *trans*. Néanmoins, l'analyse de la 2D NOESY de **60** ne met en

évidence qu'une corrélation de très faible intensité entre les protons H₁ et H₂ et aucun autre élément ne semble pouvoir conforter cette configuration *trans* du vinyle et de l'azote. Par ailleurs, la configuration *trans* proposée ne semble pas en accord avec l'état de transition attendu pour une sigmatropie [2,3] à partir de **59**. Les ylures cycliques **55** et **59** présentent la même structure et devraient donc présenter une position *cis* du vinyle et de l'hétéro-atome, sauf à considérer une épimérisation (improbable sur un cyclopropane) du centre allylique dans les conditions de la réaction.

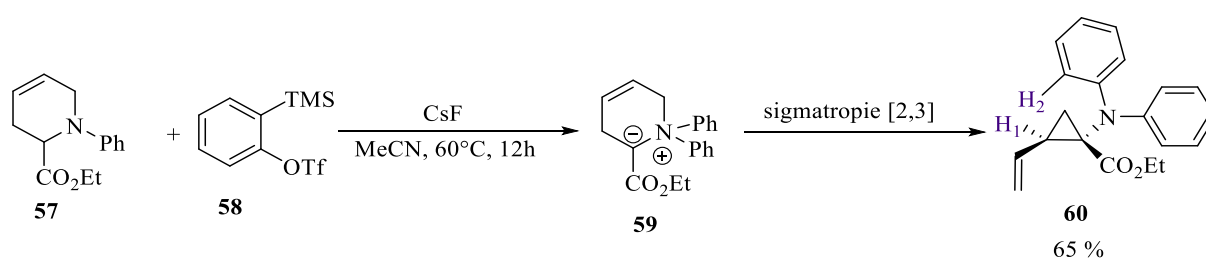


Figure III – 13 Synthèse de VCP par réarrangement [2,3] – sigmatropique d'ylure d'ammonium

Cet enchaînement de réactions : « Formation d'un ylure de sulfonium allylique » suivi d'un « réarrangement [2,3] – sigmatropique » est un équivalent de la réaction de Doyle-Kirmse. La différence majeure avec la réaction de Doyle-Kirmse est que dans ce cas l'ylure de sulfonium **55** n'est pas issu d'un transfert catalytique de carbène mais d'une déprotonation stœchiométrique de l'adduit cyclique **54**. Par ailleurs, les conditions mises en œuvre impliquent dans un premier temps l'action d'un acide de Lewis à basse température puis l'utilisation en excès d'une base. Ces conditions sont donc moins douces qu'une réaction de Doyle-Kirmse. Partant de ces observations, une question semble évidente : « Est-il possible d'accéder de façon catalytique à des VCP fonctionnalisés par réaction intramoléculaire de Doyle-Kirmse ? » Mes travaux personnels ont eu pour but de répondre à cette interrogation.

2. Travaux personnels

Comme évoqué précédemment, la construction de cyclopropanes fonctionnalisés par réactions péricycliques impliquant des structures cycliques semble la plus propice à l'obtention de hautes diastéréosélectivités. Celles-ci permettent à la fois la construction du cyclopropyle et l'introduction de groupes permettant des réactivités ultérieures sur ce dernier. A titre d'exemple, la présence d'un groupement ester permet, après hydrolyse, l'introduction d'une fonction amide. La réduction potentielle de cet ester en l'alcool correspondant offre un accès à la réactivité de ces derniers. Par ailleurs, l'introduction de ces groupes peut être fait sur diverses positions du cyclopropyle tout en ayant un stéréo-contrôle. Notre intérêt se porte sur la réaction intramoléculaire de Doyle-Kirmse. En effet, comme montré par Tamura,²³⁵ cette réaction pourrait permettre un accès diastéréosélectif à un vinylcyclopropane portant des carbones tertiaire et tétrasubstitué vicinaux, **61**. L'un de ces carbones est habillé d'un substituant sulfényle propice à une fonctionnalisation ultérieure du cyclopropyle par couplage croisé métalocatalysé par exemple.²²⁴

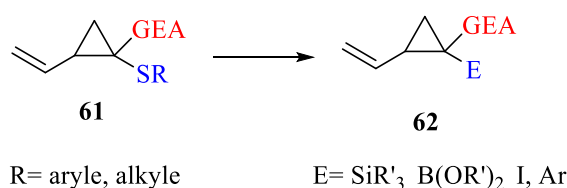


Schéma III – 5 Fonctionnalisation potentielle du cyclopropyle par l'intermédiaire de la fonction sulfényle

A notre connaissance, la synthèse de VCP par réaction intramoléculaire de Doyle-Kirmse n'est pas décrite dans la littérature. Ceci semble être confirmé par le fait que les composés diazoïques nécessaires à cette réaction ne sont pas rapportés dans la littérature. Dans ce chapitre deux questions principales ont guidé notre travail. « Est-il possible d'accéder de façon catalytique à des VCP fonctionnalisés par réaction intramoléculaire de Doyle-Kirmse ? » (Schéma III – 6) D'autre part, lors de cette réaction il est observé la formation d'au moins deux centres stéréogènes. Ainsi, « Quelle est la stéréo-sélectivité de cette réaction et peut-on l'orienter ? »

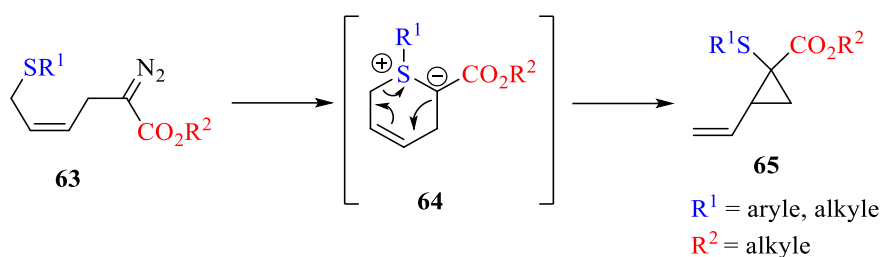


Schéma III – 6 Doyle-Kirmse intramoléculaire, Synthèse de VCP donneur/accepteur

Par ailleurs, dans le cas d'une réaction efficace notre intérêt portera sur les limites de celle-ci (substituants sulfényle, formation d'un carbone quaternaire et un carbone tétrasubstitué sur le cyclopropyle). Ainsi, pour répondre à ces questions nous nous intéressons dans un premier temps à la synthèse des composés diazoïques précurseurs. Par la suite, nous étudierons la formation des VCP par réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire catalysée par des complexes de dirhodium(II).

2.1 : Rétro-synthèse des composés diazoïques précurseurs

Dans cette partie du chapitre, nous nous intéressons à la synthèse des dérivés diazoïques précurseurs, **63**. Ceux-ci n'ont pas fait l'objet d'une description dans la littérature à notre connaissance. Ainsi, dans un premier temps, nous nous sommes attachés à explorer les voies d'accès à ces dérivés. Le dérivé α -diazo ester **63** pourrait être obtenu par réaction de déacylation/transfert de diazo à partir d'un dérivé α -substitué β -ceto-ester **66**. Cette approche semble simple à mettre en œuvre puisqu'elle s'appuierait dans un premier temps sur la mono fonctionnalisation d'un dérivé acétoacétate (**A**) par un fragment allyle.^{238,239}

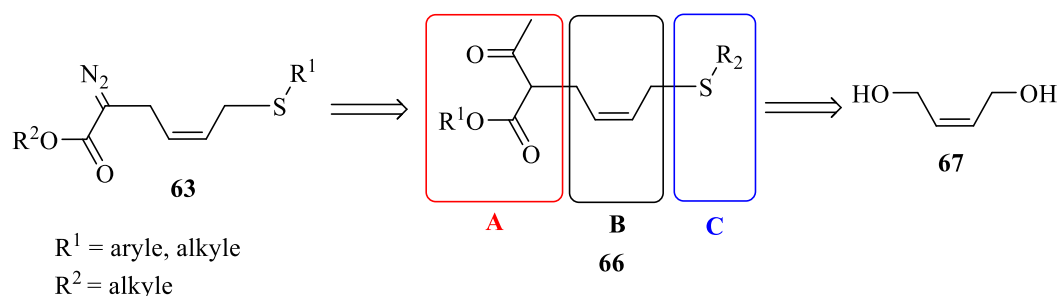


Schéma III – 7 Approches de synthèses possibles des précurseurs diazoïques

Le dérivé **66** présente un squelette oléfinique de configuration (*Z*), fragment **B**, avec deux positions allyliques fonctionnalisées. La configuration (*Z*) étant a priori primordiale pour la formation de l'ylure de sulfonium cyclique à 6 chaînons. Comme exposé précédemment la connexion des fragments **A** et **B** pourrait s'effectuer par allylation d'un acétoacétate et la connexion **B** – **C** se ferait par allylation d'un thiol. Le contrôle de la stéréochimie *cis* du fragment **B** pourrait quant à lui être garanti par l'emploi du dérivé *cis*-2-butene-1,4-diol **67** comme produit de départ. Dès lors, suivant l'ordre de fonctionnalisation des bras allyliques deux approches pour accéder à **66** seraient envisageables. Une première implique l'introduction précoce du motif thioether.

Cette première approche pourrait être réalisée par ouverture du sulfite cyclique **70** (issu du diol **67**) par un thiol. La formation du sulfite cyclique **70** semble être une méthode d'activation efficace de **67**. Elle permettrait de s'affranchir des étapes de mono-protection puis d'activation de **67** préalables à la substitution nucléophile par un thiol. Par ailleurs, l'ouverture du sulfite cyclique conduirait directement au dérivé **69** avec une perte concomitante de SO₂ et libérant le second alcool allylique. L'introduction subséquente du motif β-ceto-ester pourrait ensuite s'effectuer par activation de l'alcool puis substitution nucléophile.

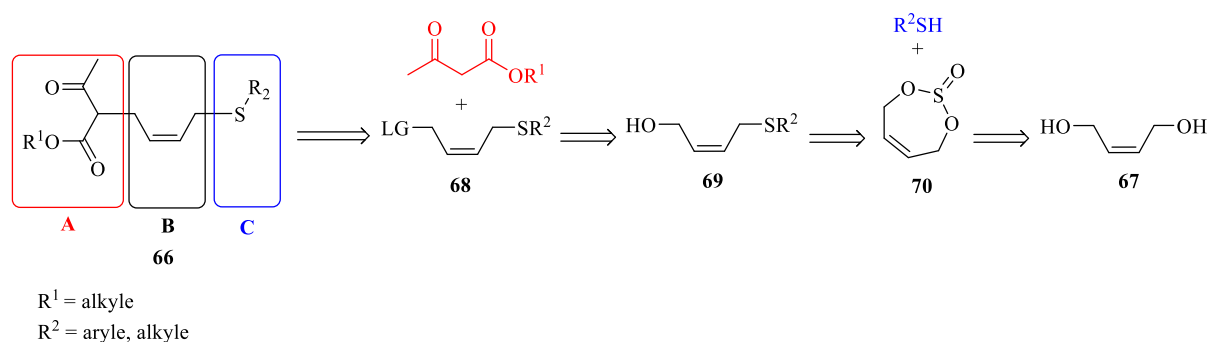


Schéma III – 8 Approche de synthèse : Introduction précoce du motif thioéther

La seconde approche de synthèse ciblant l'introduction précoce du β-ceto-ester ne pourrait pas s'appuyer sur la réaction d'ouverture d'un sulfite cyclique. En effet, l'introduction d'un fragment de type malonique a été décrit sur des sulfates cycliques et non sur des sulfites cycliques. Dans notre cas, l'obtention d'un sulfate cyclique dans des conditions standards (RuCl₃, NaIO₄ pour générer *in situ* RuO₄) ne serait pas sélective vis-à-vis de l'oxydation de la

double liaison. Ainsi contrairement à la première approche un processus de protection/déprotection apparaîtrait nécessaire afin de favoriser l'obtention efficace de **66**.

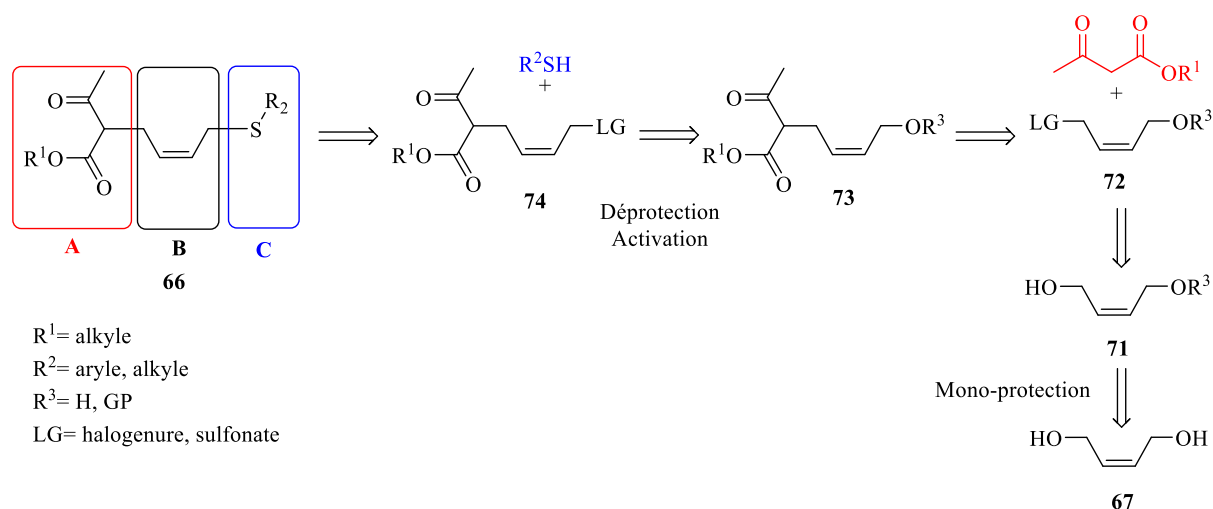


Schéma III – 9 Approche de synthèse : Introduction tardive du motif thioether

Il serait potentiellement possible de limiter ces processus de protection/déprotection en employant une réaction pallado-catalysée de Tsuji-Trost. Néanmoins, cette approche réalisée sur un dérivé de **71** ne conduit pas de manière sélective au produit (*Z*),²⁴⁰ mais à un mélange d'isomères de configuration (*E*) et (*Z*) dans un rapport 75/25. (Figure III – 14)

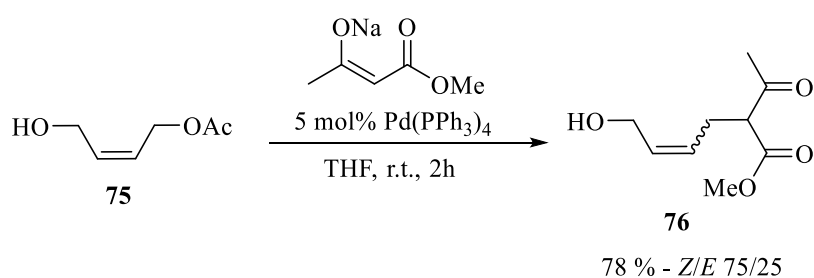


Figure III – 14 Réaction de Tsuji-Trost

Dans la suite de ce chapitre, nous allons aborder ces deux approches et leurs variations nous ayant permis d'établir une voie d'accès efficace aux dérivés diazoïques désirés.

2.2 : Synthèse de l' α -dialzo-méthyle ester **80**

Dans cette première approche, la synthèse de **80** est effectuée par fonctionnalisation de **67** par le motif thioéther en premier lieu suivi par celui de la β -céto-ester conduisant alors à l' α -dialzo ester **80**.

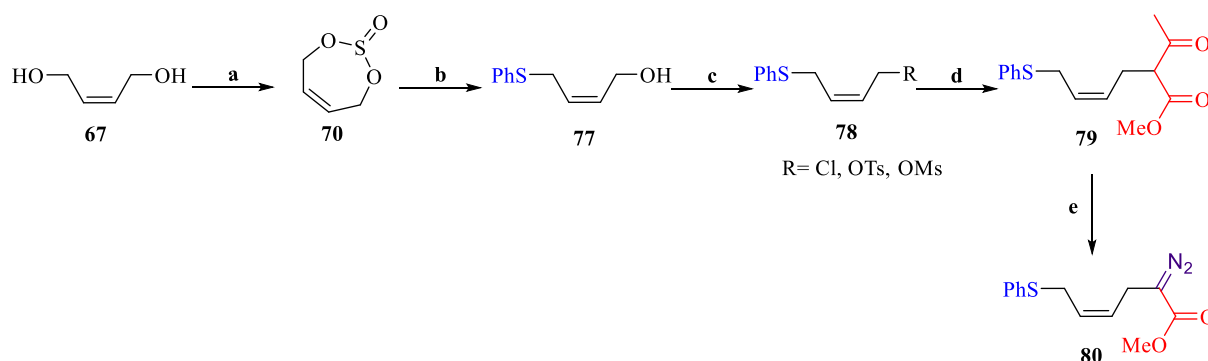


Schéma III – 10 Plan de fonctionnalisation: (a) Activation de **67** ; (b) Introduction de la fonction thioéther par ouverture de cycle ; (c) Activation du second alcool allylique ; (d) Alkylation du méthyle acétoacétate; (e) Déacylation/transfert de diazo

2.2 – a : Formation du sulfite cyclique et ouverture par le thiophénolate

La première étape est l'activation du diol **67** sous forme de sulfite cyclique. Cette méthode d'activation permet simultanément la protection temporaire d'une position allylique et l'activation de la seconde. En favorisant l'extrusion de SO₂ au cours de l'ouverture de **70**, le produit d'ouverture obtenu présente la fonctionnalisation par le nucléophile et le second alcool allylique libre.

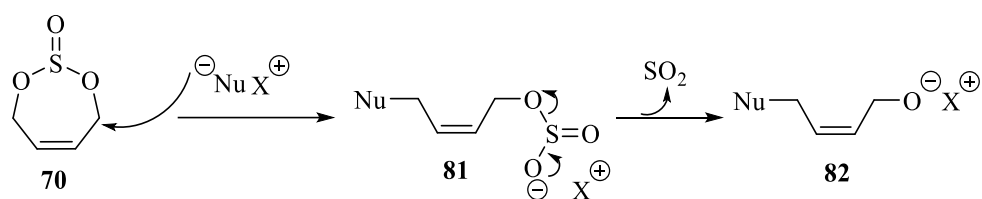


Schéma III – 11 Mécanisme proposé pour l'ouverture de **70**

L'activation de **67** est réalisée en dix minutes dans le DCM à température ambiante avec le système chlorure de thionyle/1H-benzotriazole.²⁴¹ Dans ces conditions, le sulfite cyclique **70** est obtenu avec 98 % de rendement. (Figure III – 15) L'efficacité de cette réaction est renforcée par son excellent rendement sur de large quantité de **67** (> 5g) et l'obtention directe de **70** suffisamment propre après une filtration. Cette réaction conduit à la formation du sel chloré du 1H-benzotriazole qui précipite dans le milieu, permettant son élimination par une simple filtration. La formation de **70** peut également être obtenue en présence de 1H-imidazole, cependant la réaction est plus lente et nécessite une purification du sulfite cyclique sur colonne de silice.²⁴² Ce sulfite cyclique peut alternativement être purifié par distillation sous pression réduite (0.065 mbar) à 35 °C.

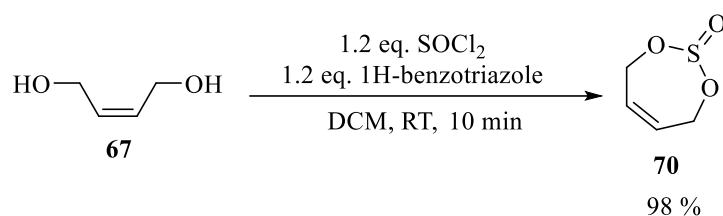


Figure III – 15 Formation du sulfite cyclique

Les signaux obtenus en RMN ¹H du produit **70** correspondent aux descriptions de la littérature. Par ailleurs, il est observé une levée de symétrie dans la structure du diol. En effet, les signaux des groupements méthylènes ne sont plus équivalents. Alors que pour le diol il est observé un massif à 4.06 ppm intégrant pour 4H, le produit présente deux massifs à 4.92 ppm et 4.50 ppm intégrant respectivement pour 2H.

Par la suite, le produit **70** (utilisé en excès) est ouvert par 0.8 équivalent de thiophénol dans du DMF anhydre et dégazé à 100 °C pendant 1 heure en présence de DIPEA.²⁴² (Figure III – 16) Le suivi CCM indique une réaction propre avec l'apparition d'un spot plus polaire. Le produit d'ouverture **77** est obtenu avec 93 % de rendement après purification sur colonne de silice.

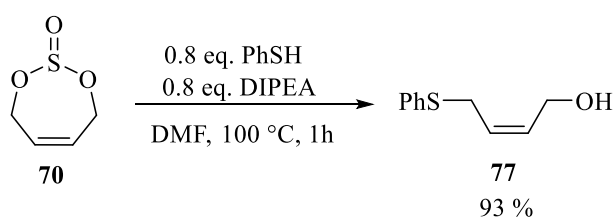


Figure III – 16 Ouverture du sulfite cyclique

La structure de **77** est confirmée en RMN ^1H . Le spectre RMN ^1H présente les signaux des protons aromatiques du phényle entre 7.36 et 7.19 ppm ainsi que les protons oléfiniques à 5.57 ppm. Les groupements méthyléniques sont observés à 3.99 ppm et 3.62 ppm et intègrent chacun pour 2H. Par ailleurs, la RMN ^1H réalisée dans l'acétonitrile deutéré présente un triplet à 2.59 ppm intégrant pour 1H avec une constante de couplage de 5.5 Hz. Ce signal correspondrait au proton de l'alcool. Il est également observé que la multiplicité des signaux des protons méthyléniques diffère. Le signal à 3.63 ppm sort sous forme d'un doublet alors que celui à 3.99 ppm sort sous la forme d'un triplet apparent. Ainsi, le signal à 3.99 ppm correspondrait au méthylène en α de l'alcool.

2.2 – b : Activation de la seconde position allylique

Dans la seconde partie de cette approche, le second alcool allylique est transformé en nucléofuge. Pour se faire, nous avons tenté les transformations en équivalents halogénés (Cl, Br) et sulfonates (OTs, OMs).

Les premières approches de conversion de l'alcool **77** en ses équivalents sulfonates (OTs, OMs) n'ont pas abouties à la formation du produit désiré. Ainsi, des réactions de tosylation et mésylation ont été mises en œuvre. Celles-ci sont réalisées dans le DCM en conditions usuelles de réaction. La tosylation est mise en œuvre en présence de chlorure de tosyloyle, de pyridine et d'une quantité catalytique de DMAP. La mésylation est mise en œuvre avec du chlorure de mésyle et de 2,4,6-collidine.

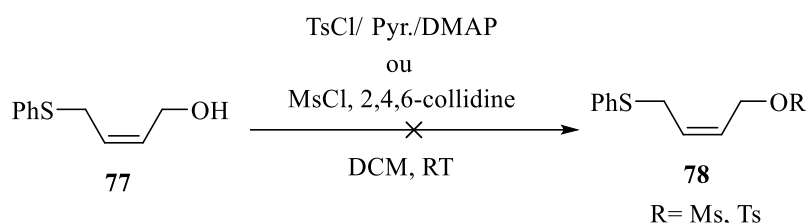


Figure III – 17 Réaction de tosylation et mésylation

Les réactions de tosylation et de mésylation de l'alcool **77** n'ont pas conduit aux sulfonates **78** désirés. Le suivi CCM de ces réactions permettent d'observer la formation de plusieurs produits lors de la réaction. Les analyses RMN des bruts réactionnels après traitement aqueux, indiquent plusieurs produits non-identifiés. Ces dégradations dans ces conditions pourraient être liées à

la présence du soufre et à son caractère nucléophile. Nous nous sommes orienté vers une transformation de l'alcool en dérivé chloré.

Dans cette optique, nous avons mis en oeuvre la méthode s'appuyant sur l'adduit TCT/DMF **84**.²⁴³ Cet adduit **84** est formé à partir du DMF et de la 2,4,6-trichloro-[1,3,5]triazine (TCT). L'agent chlorant impliqué est un chlorure d'imidoyle, un sel de type Vilsmeier-Haack. (Schéma III – 12) Ce sel permet une chloration quantitative, propre et rapide à température ambiante. Le dérivé chloré obtenu après traitement a l'avantage de pouvoir être engagé dans la suite des réactions sans autres purifications. Par ailleurs, les réactifs de départ sont commerciaux et peu coûteux.

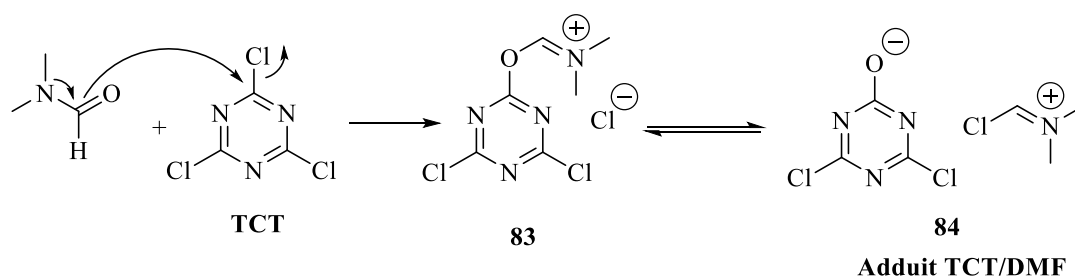


Schéma III – 12 Mécanisme de formation de l'adduit TCT/DMF

L'alcool **77** est engagé dans du DCM avec 2.0 équivalents de l'adduit TCT/DMF formé *in situ* à température ambiante. (Figure III – 18) Le dérivé chloré **78** est obtenu avec 98 % de rendement au bout de deux heures.

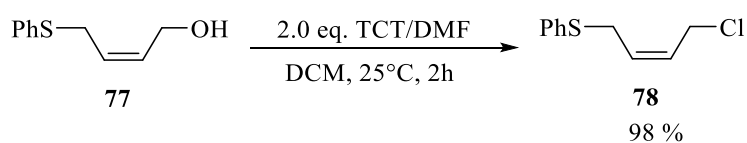


Figure III – 18 Chloration de l'alcool **77**

La formation du dérivé chloré est suivie dans un premier temps par CCM, il est observé la disparition du spot de **77** au profit d'un spot plus apolaire. L'analyse RMN ¹H menée après work-up confirme la transformation du groupement alcool. (Figure III – 19) Le triplet du OH à 2.59 ppm ainsi que le triplet apparent du méthylène à 3.99 ppm ne sont plus observés, ce dernier

étant remplacé par un doublet à 4.04 ppm. Il est observé un léger déblindage des protons oléfiniques probablement dû à l'introduction du chlore qui a un effet inductif attracteur. La RMN ^1H de **85** issu du brut réactionnel et les analyses chromatographiques nous incite à engager ce dérivé sans autre purification dans la suite de la synthèse.

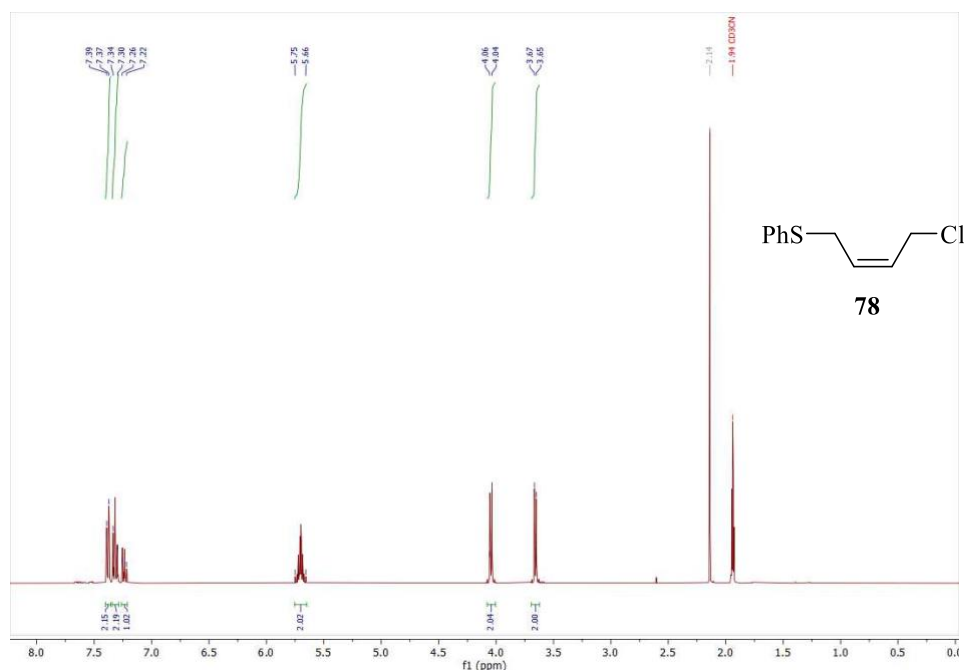


Figure III – 19 RMN ^1H (300MHz, CD_3CN) Dérivé chloré **78** issu du brut réactionnel

2.2 – c : Réaction d'alkylation

Une fois en main, le dérivé chloré **78** est engagé dans la réaction d'alkylation du méthyle acétoacétate. Celle-ci est réalisée dans des conditions classique en présence de 2.0 équivalents de NaH dans le THF à température ambiante. (Figure III – 20) En présence de NaH, l'énolate sodé du méthyl acétoacétate est formé et vient déplacer le chlorure par réaction de substitution nucléophile ($\text{S}_{\text{N}}2$).

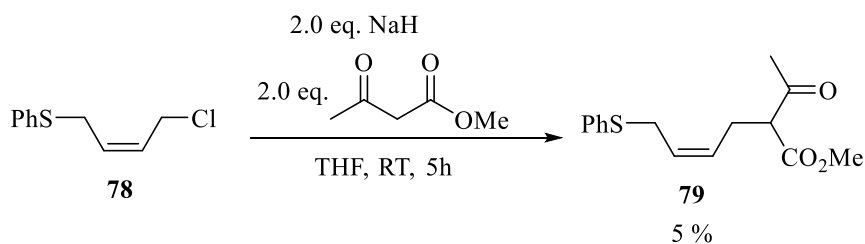


Figure III – 20 Alkylation du méthyle acétoacétate

Le suivi CCM de réaction indique la formation d'un spot plus polaire pouvant correspondre à **79**. Néanmoins, après cinq heures de réaction il n'est constaté aucune évolution des spots de la CCM. Il est observé un spot apolaire ayant le même R_f que le produit **78**. Le traitement puis la purification de la réaction révèlent la formation de deux produits, **79** et un produit non-identifié. La formation du produit d'intérêt **79** est confirmée par RMN ^1H . Il est observé les signaux des protons méthyliques du méthyle acéto acétate à 3.67 (3H) et 2.14 (3H)ppm ainsi que le proton en α de la cétone et de l'ester méthylique à 3.45 (1H) ppm. Ce proton caractéristique du produit d'allylation **79** présente un triplet avec une constante de couplage de 7.4 Hz. Cette constante de couplage est retrouvée dans le multiplet à 2.46 ppm intégrant pour 2H. Le second groupement méthylénique est observé sous forme d'un doublet à 3.62 (2H) ppm. Le produit présente les signaux du substituant sulfényle entre 7.37 et 7.19 ppm (5H). Il est également observé deux multiplets à 5.55 et 5.40 ppm intégrant respectivement pour 1H et correspondant au protons oléfiniques. La présence des groupements carbonyles est observée en IR avec deux bandes d'élongations à 1739 et 1714 cm^{-1} correspondant respectivement à la cétone et à l'ester. Le produit **79** correspond au produit d'alkylation désiré, néanmoins il est obtenu avec 5 % de rendement.

2.2 – d : Réaction de déacylation/transfert du groupement diazoïque

Bien que l'introduction précoce du motif thioether nous a conduit à seulement 3 % de rendement global vers le dérivé **79**, les quantités préparées permettent d'avancer sur la synthèse et vérifier l'accès au composé diazoïque **80**. (Figure III – 21) La fonction diazoïque est introduite sur le squelette carboné par l'intermédiaire du motif β -cétométhyle ester. En effet, à température ambiante, en présence de 2.0 équivalents d'azoture de 4-acétamidobenzènesulfonyle (*p*-ABSA) et de 2.0 équivalents de DBU dans l'acétonitrile, il est observé le transfert du groupement diazoïque. Au bout de 5 heures, le suivi CCM n'indique plus d'évolution de la réaction et le composé diazoïque **80** est récupéré après purification sur colonne de silice avec 70 % de rendement.

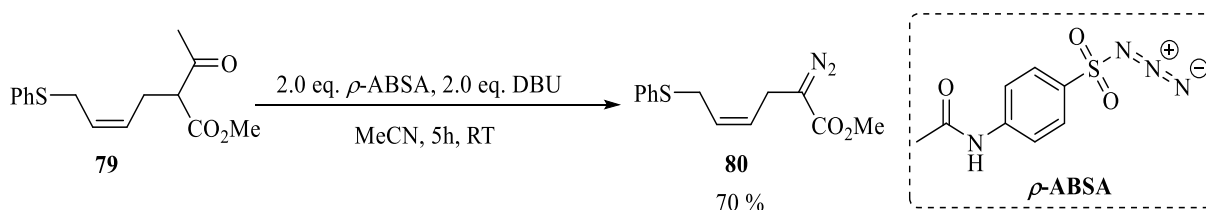


Figure III – 21 Réaction de transfert du groupement diazoïque

La formation du dérivé diazoïque **80** est confirmé en premier lieu par l'IR. L'analyse permet d'observer la disparition de la bande d'élongation de la cétone à 1739 cm^{-1} et l'apparition d'une bande d'élongation forte à 2083 cm^{-1} caractéristique du groupement diazoïque. Par ailleurs, les analyses RMN ^1H confirment ces observations. Le groupement méthyle de la cétone à 2.14 ppm n'est plus observé. Par ailleurs l'analyse HMBC (^1H ; ^{13}C) permet d'observer le signal du carbone de la fonction diazoïque à 55.0 ppm .

Le mécanisme de déacylation/transfert s'engage par la déprotonation en α de l'ester et de la cétone. (Schéma III – 13) L'énolate **86** formé réagit avec l'azote terminal de l'azoture pour former l'intermédiaire **87**. L'aza-anion ainsi généré réagit avec la cétone par addition nucléophile pour former l'intermédiaire cyclique **88**. Ce dernier évolue par ouverture du cycle, via la rupture de la liaison carbone-carbone, pour former le dérivé **89**. Ce dernier conduit par une réaction d'élimination de l'acétyl sulfonamide **91** et au dérivé diazoïque désiré.

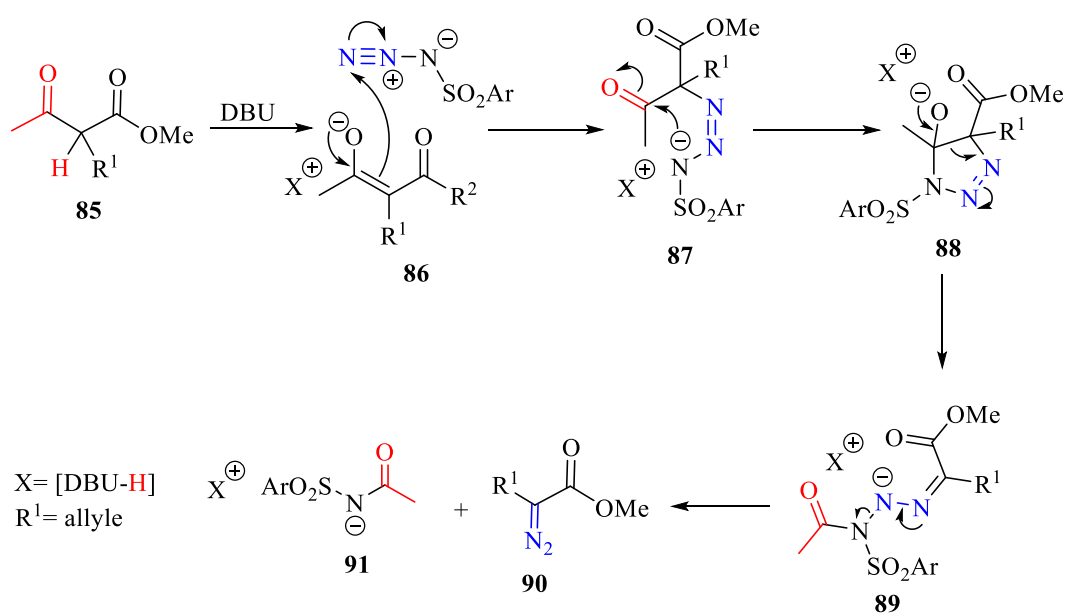


Schéma III – 13 Mécanisme proposé pour la réaction de déacylation/transfert de diazo

2.2 – e : Conclusion première approche

Cette première approche conduit à l' α -diazo ester **80** avec 3 % de rendement global. Ce faible rendement s'explique par l'étape d'allylation de l'acétoacétate de méthyle par le dérivé chloré **78**, cette dernière menant au dérivé **79** avec seulement 5 %. Toutefois, les trois premières étapes de cette approche sont efficaces et conduisent au produit **78** avec 89 % de rendement en impliquant une seule purification sur colonne de silice après ouverture du sulfite cyclique **70**.

L'introduction précoce du soufre induisant des problèmes de réactivité lors de la réaction d'allylation du méthyl acétoacétate, cette approche ne semble pas propice à la synthèse de divers dérivés **79**. Néanmoins, elle permet de vérifier l'accessibilité au dérivé diazoïque désiré **80**.

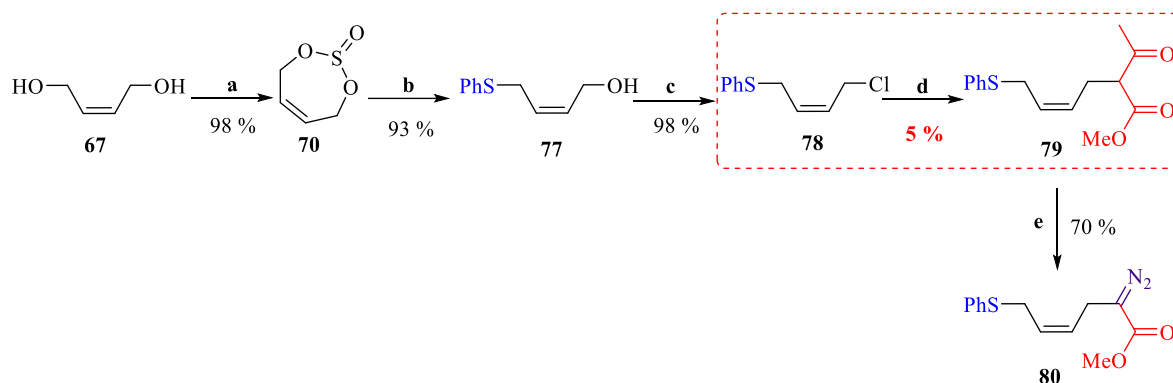


Schéma III – 14 Réactions: (a) 1.2 éq. SOCl₂, 1.2 éq. 1*H*-benzotriazole, DCM, RT, 10 min, **98 %** ; (b) 0.8 éq. PhSH, 0.8 éq. DIPEA, DMF, 100 °C, 1h, **93 %** ; (c) 1.2 éq. TCT/DMF, DCM, 30 °C, 1h30, **98 %** ; (d) 2.0 éq. MAA, 2.1 éq. NaH, THF, RT, **5 %** ; (e) 2.0 eq. *p*-ABSA, 2.0 eq. DBU, MeCN, RT, 5h, **70 %**.

2.3 : Synthèse de dérivés diazoïques fonctionnalisés, introduction tardive du bras thioéther

Dans cette partie nous nous intéressons à une approche de synthèse de précurseurs de la cascade via un dérivé diazoïque fonctionnalisé, **96**.

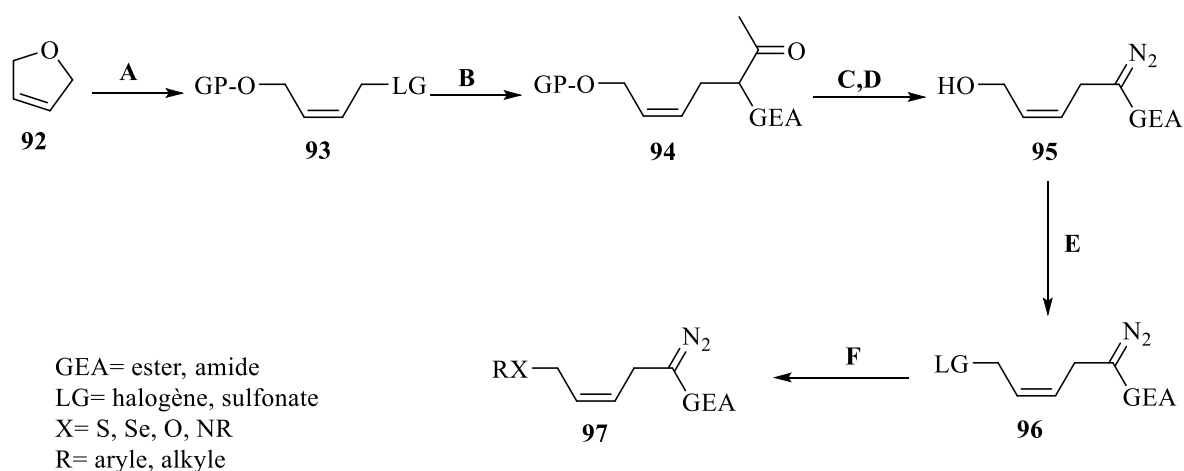


Schéma III – 15 Transformations : (A) Réaction de mono-protection et mono-activation ; (B) Alkylation ; (C) Réaction de transfert du groupement diazoïque ; (D) Déprotection de l'alcool ; (E) Activation de l'alcool allylique ; (F) Fonctionnalisation.

Cette approche, plus convergente, permettrait d'introduire divers motifs de part et d'autre de l'insaturation. Elle nécessite cependant l'emploi d'un dérivé diazoïque, réputé instable, en amont de la synthèse, ce qui représente un challenge synthétique.

2.3 – a : Précédents dans la littérature de fonctionnalisation de composés diazoïques

Bien que le groupe diazo soit généralement décrit comme sensible, les transformations sur les dérivés diazoïques sont décrites dès les années 1990 avec d'excellents rendements, 90 %.²⁴⁴ (Figure III – 22) Ces travaux montrent qu'il est possible de réaliser un umpolung de la réactivité du carbone α . En effet, en présence de (diacétoxyiodo)benzène et d'un acide de Lewis (Me_3SiOTf) le dérivé diazoïque **98** est transformé en un dérivé d'iode (III) **99** et possède un carbone α électrophile. Ainsi, ce dernier est apte à réagir avec des nucléophiles tel que Me_2S conduisant au dérivé diazoïque **100** avec 90 % de rendement.

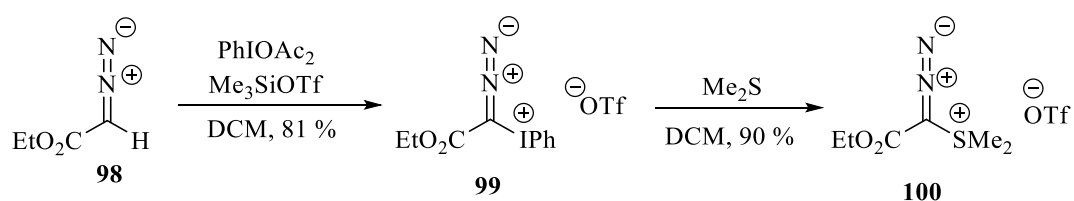


Figure III – 22 Fonctionnalisation d'un dérivé diazoïque accepteur par umpolung

Ces premières transformations démontrent qu'il est possible de travailler autour du groupe diazo sans le dégrader. Il a également été démontré que ces composés sont stables en présence de bases fortes tels que les bases organolithiées. Les dérivés diazoïques accepteur tels que **101** peuvent être déprotonés par le butyle de lithium formant ainsi le lithien correspondant. (Figure III – 23) Le carbone portant le groupe diazo est alors nucléophile et peut réagir en présence d'une chlorophosphine par réaction de substitution nucléophile. Cette substitution conduit à **102** avec 84 % de rendement.²⁴⁵

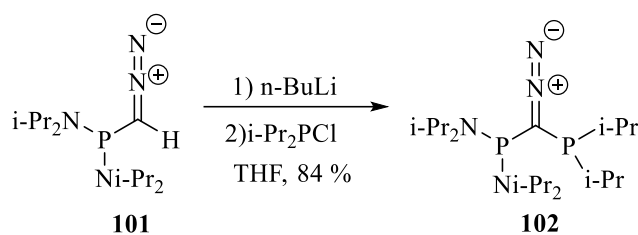


Figure III – 23 Fonctionnalisation d'un dérivé diazoïque accepteur

Par ailleurs, des travaux de 2014 démontrent que la fonction diazoïque peut être installée la première et être spectatrice lors des transformations ultérieures. En effet, il a été observé qu'après une réaction de transfert de Regitz sur **103**, l' α -diazocarbonyl obtenu présentant un alcool protégé sous forme d'éther silylé peut être déprotégé en alcool en présence de TBAF, puis oxydé en l'aldéhyde correspondant par l'IBX dans le DMSO. (Figure III – 24) Suivant la nature du substituant aromatique le diazo **104** peut être obtenu jusqu'à 54 % de rendement de produit isolé.²⁴⁶ Ces travaux sont un exemple de fonctionnalisation d'un alcool sur un squelette portant un groupe diazo.

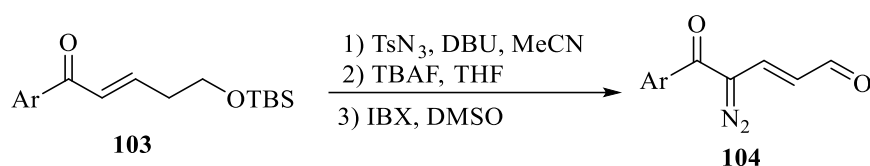


Figure III – 24 Fonctionnalisation d'un dérivé diazoïque par déprotection puis oxydation

Par ailleurs, une méthode générale pour accéder à des dérivés vinyles diazoïques repose sur un enchaînement de transformations à partir du dérivé diazoïque **105**.²⁴⁷ (Figure III – 25) La fonction cétone de **105** est réduite en l'alcool correspond **106** par 1.5 équivalent de borohydrure de sodium dans le méthanol. Par la suite, une réaction de formylation en présence de l'agent de Vilsmeier conduit au dérivé vinyle diazoïque **107**. Les dérivés présentant un ester benzylique sont obtenus avec des rendements allant jusqu'à 70 % de produit isolé.

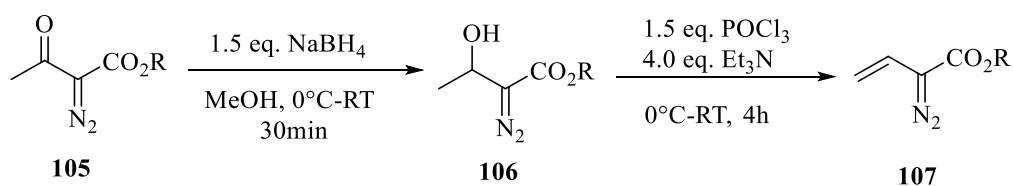


Figure III – 25 Voie de synthèse d'un dérivé vinyle diazoïque

Ces quelques exemples de la littérature démontrent qu'il est possible de travailler autour du groupe diazo sans le dégrader tout en ayant des rendements convenables. Ce groupe semble stable en milieu basique et tolérer les transformations de fonctions alcool dans un environnement proche.

2.3 – b : Synthèse du dérivé **109**

La première étape de synthèse est la formation du dérivé **109**. Ce dernier présente, d'une part un groupement alcool protégé sous forme d'ester ; et d'autre part, un nucléofuge apte à la substitution nucléophile ultérieure. Contrairement à la synthèse précédemment réalisée (partie 2.2), la protection et l'activation des alcools se fait en une seule étape. Celle-ci est effectuée par ouverture du dihydrofurane **92** en présence d'un halogénure d'acyle.

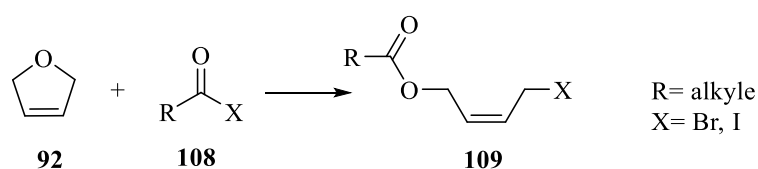


Schéma III – 16 Ouverture du 2,5-dihydrofurane **92**

Cette ouverture donne accès au dérivé **109** ayant une fonction alcool protégé sous forme d'acyle et un halogénure sur la seconde position allylique.

D'un point de vue mécanistique, il est proposé d'abord une substitution acyle (addition, élimination) par l'oxygène de **92**. Le dérivé cyclique **111** formé est ouvert en α de l'oxonium par substitution nucléophile par l'halogénure généré pour former le produit **109**.

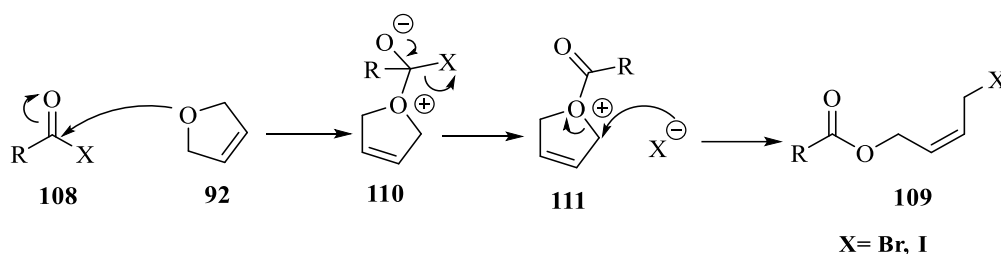


Schéma III – 17 Mécanisme proposé pour la formation de **109**

Les réactions d'ouverture de **92** ont été rapportées comme se faisant sans solvant, à température ambiante avec des réactifs peu coûteux. Nous nous sommes concentrés sur le dérivé **109** bromé

(X= Br). Ainsi, deux conditions d'ouvertures issues de la littérature ont été mises en oeuvre.^{248,249}

2.3 – b – 1 : Ouverture du 2,5-dihydrofurane **92** par PivBr

La première ouverture de **92** a été tentée avec du bromure de pivaloyle (PivBr) selon les conditions décrites dans la littérature.²⁴⁸ Celle-ci permet une ouverture sélective pour former **109** (X= Br) de façon quantitative.

Dans un premier temps, le bromure de pivaloyle (PivBr) est obtenu par réaction entre 1.0 équivalent chlorure de pivaloyle et 1.2 équivalent de bromure de lithium. (Figure III – 26) L'échange d'halogène se fait sans solvant à température ambiante avec agitation pendant 1 heure conduisant à un milieu « jaune-noir ». Comme décrit dans la littérature, le mélange contenant le PivBr est utilisé sans purification dans la réaction d'ouverture. Cette dernière est réalisée sans solvant à température ambiante.

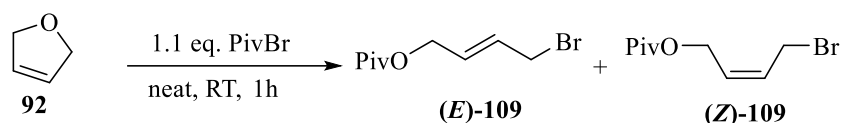


Figure III – 26 Ouverture de **92** en présence de PivBr

Après une heure de réaction, le suivi CCM indique la consommation quantitative de **92**. Cependant, deux spots de R_f proche sont observés. Ceux-ci sont UV actifs et réagissent avec les révélateurs $KMnO_4$ et PMA. L'analyse RMN 1H montre qu'il y a deux isomères dans le milieu réactionnel (**E-109** et **Z-109**). L'isomère *E* étant le produit majoritaire de la réaction. L'isomérisation de **Z-109** peut avoir lieu par un processus de double SN_2' . (Schéma III – 18) La formation majoritaire de l'isomère **E-109** est liée probablement à l'encombrement stérique induit par le pivaloyle.

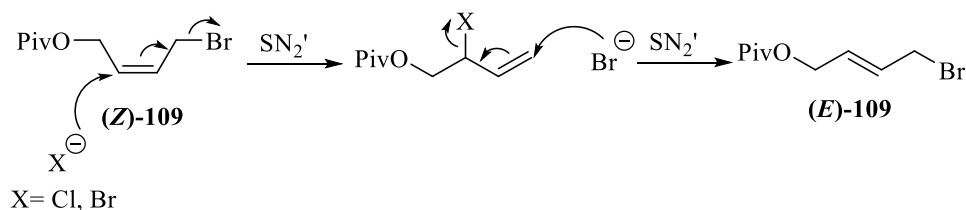


Schéma III – 18 Mécanisme d'isomérisation proposé

L'emploi d'un PivBr généré *in situ* à partir de PivCl et LiBr conduit à une réaction réalisée en présence d'un excès d'ion halogénures pouvant donc promouvoir cette isomérisation. La formation du dérivé bromé peut s'expliquer par la nucléophilie plus importante du brome par rapport au chlore. Afin de favoriser la formation de **Z-109**, l'ouverture de **92** a été mise en œuvre en présence de bromure d'acétyle (AcBr) lequel est disponible pur.

2.3 – b – 2 : Ouverture du 2,5-dihydrofuran **92** par AcBr

L'ouverture de **92** a été tentée en présence de 2.0 équivalents de bromure d'acétyle sans solvant à température ambiante.²⁴⁹ (Figure III – 27) Dans ces conditions, l'ouverture de **92** est plus longue. Cependant, le suivi CCM indique une transformation propre. En effet, il n'y a pas d'halogénure libre présent dans le réactif de départ, ce qui peut expliquer la formation exclusive de **112**.

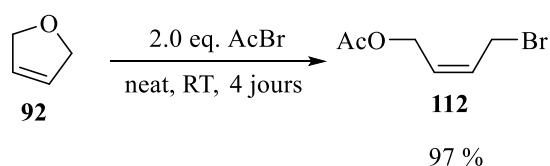


Figure III – 27 Ouverture du 2,5-dihydrofurane **92** en présence de AcBr

L'ouverture de 5.0 g de **92** se fait en quatre jours avec un rendement de 97 %. Le produit **112** obtenu présente en RMN ¹H deux massifs à 5.92 et 5.65 ppm correspondants aux protons oléfiniques. Les substituants de la double liaison sont de natures différentes et induisent une levée de symétrie de la molécule. Ceci induit également deux signaux distincts pour les deux groupements à 4.70 et 4.00 ppm. Enfin, il est observé un singulet à 2.07 ppm correspondant au méthyle du groupement acétate. Par ailleurs, l'analyse IR montre une bande d'élongation à 1735 cm⁻¹ correspondant au C=O de l'acétate. L'ensemble de ces données spectroscopiques correspondent à la description de la littérature. Lors de tentatives de purifications par distillation sous pression réduite, il a été observé la dégradation totale du produit. Néanmoins, les analyses spectroscopiques et chromatographiques indiquent une pureté satisfaisante de **112** qui peut être engagé sans autre purification dans l'étape de synthèse suivante. (Figure III – 28)

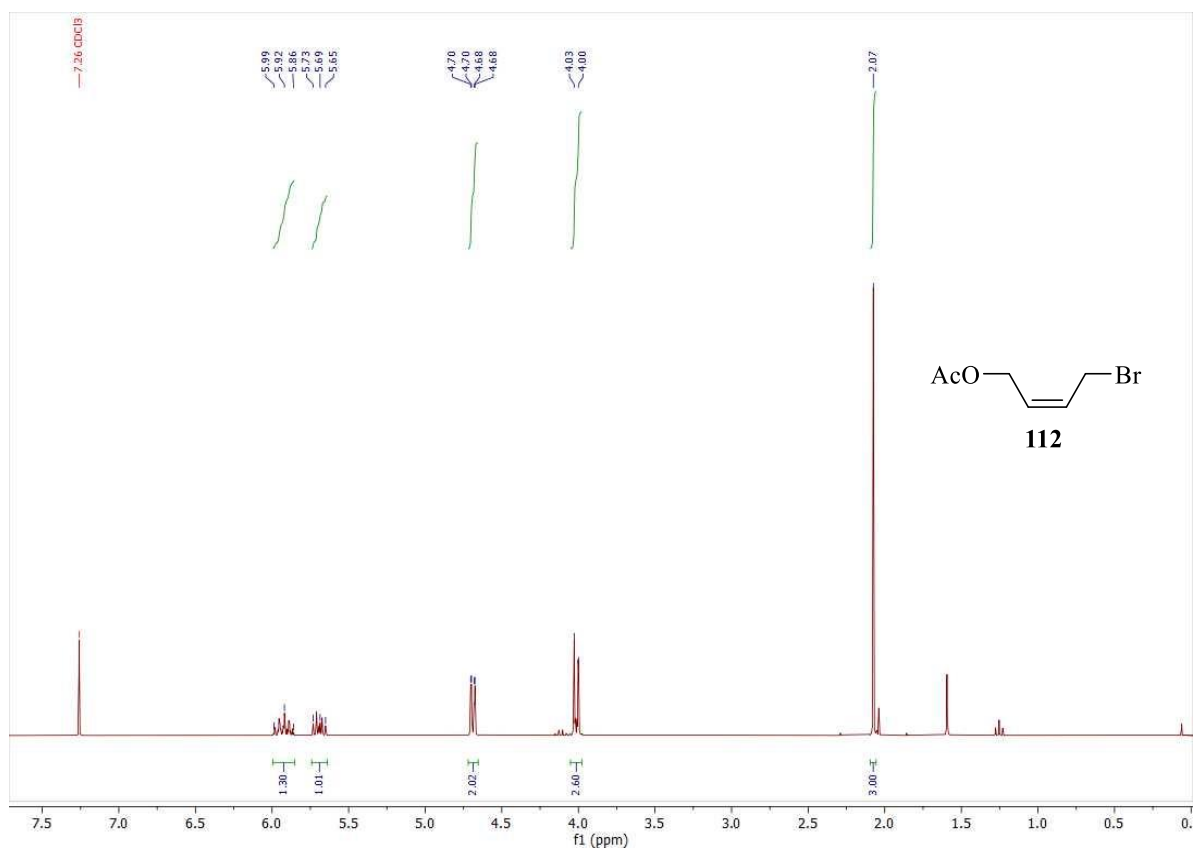


Figure III – 28 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : Brut réactionnel de **112**

2.3 – c : Synthèse des dérivés β -céto-ester/amide **113/114**

La seconde étape correspond à la réaction d'alkylation de dérivés β -céto-ester ou β -céto-amide. Celle-ci se fait en milieu anhydre en présence de NaH. La réaction est presque quantitative pour l'alkylation du β -céto-ester et donne des rendements satisfaisants (62 %) pour celle du β -céto-amide. (Figure III – 29)

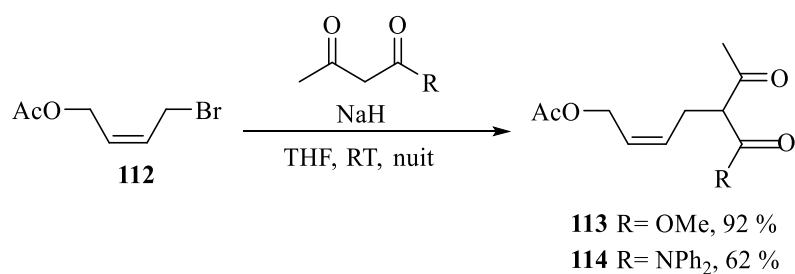


Figure III – 29 Réaction d'alkylation

Le suivi de la réaction se fait par CCM et par observation du milieu réactionnel. En effet, un trouble apparaît du fait de la précipitation de NaBr. Le produit d'alkylation est purifié par chromatographie sur gel de silice (cyclohexane/EtOAc gradient). Pour les réactions conduites sur une plus grande quantité (> 3 g), les produits ont pu être distillés sous pression réduite.

La RMN ^1H confirme la formation de **113** grâce aux signaux des protons H_1 , H_2 et H_2' . (Figure III – 30) En effet, lors de l'alkylation il y a formation racémique d'un centre chiral qui porte le proton H_1 . Ce centre stéréogène rend les protons H_2 et H_2' , situés en position α , diastéréotopiques.

Ainsi, dans le cas du β -céto-ester **113** il est observé deux triplets apparents à 3.50 et 2.62 ppm intégrant respectivement pour 1H (H_1) et 2H, (H_2 , H_2').

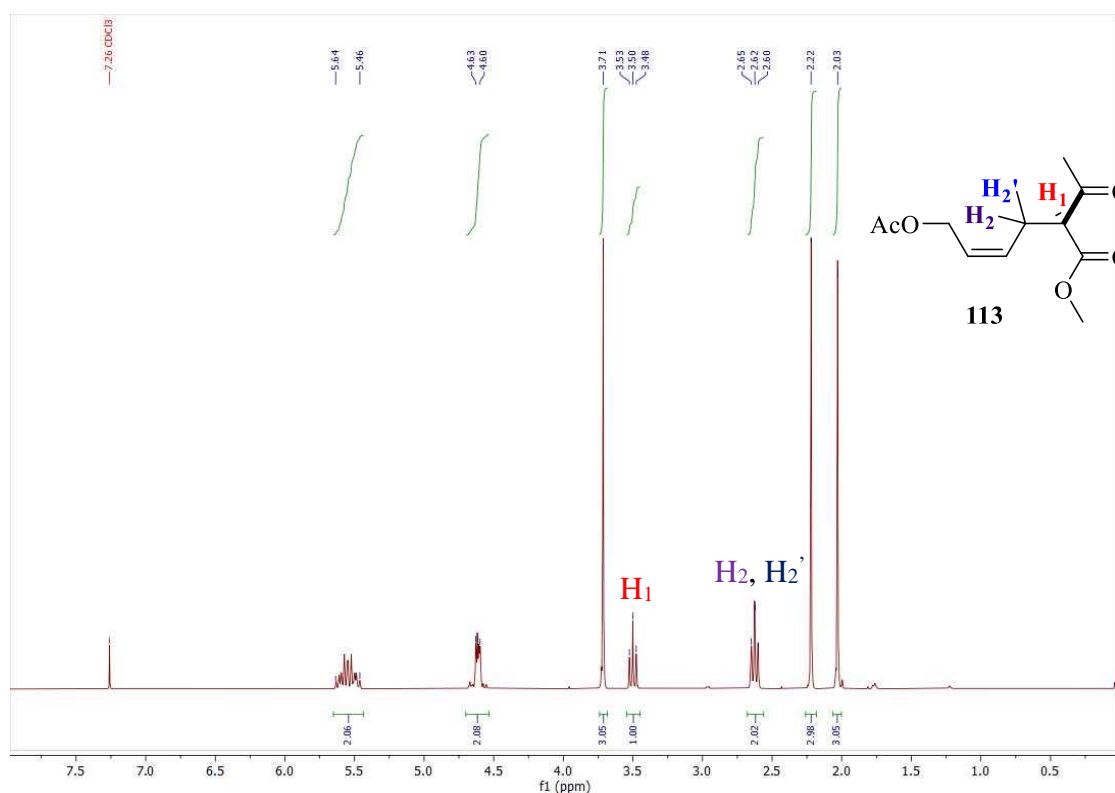


Figure III – 30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : β -céto-ester **113**

Dans le cas du β -céto-amide **114** une différence des constantes de couplages plus marquée est observée. (Figure III – 31) Ainsi, un doublet dédoublé à 3.64 ppm intégrant pour 1H (H_1) est observé. Les protons diastéréotopiques H_2 et H_2' sont observés sous forme de deux signaux distincts à 2.85 et 2.54 ppm. Les deux massifs centrés à 2.80 et 2.59 ppm présentent un effet de toit et intègrent respectivement pour 1H.

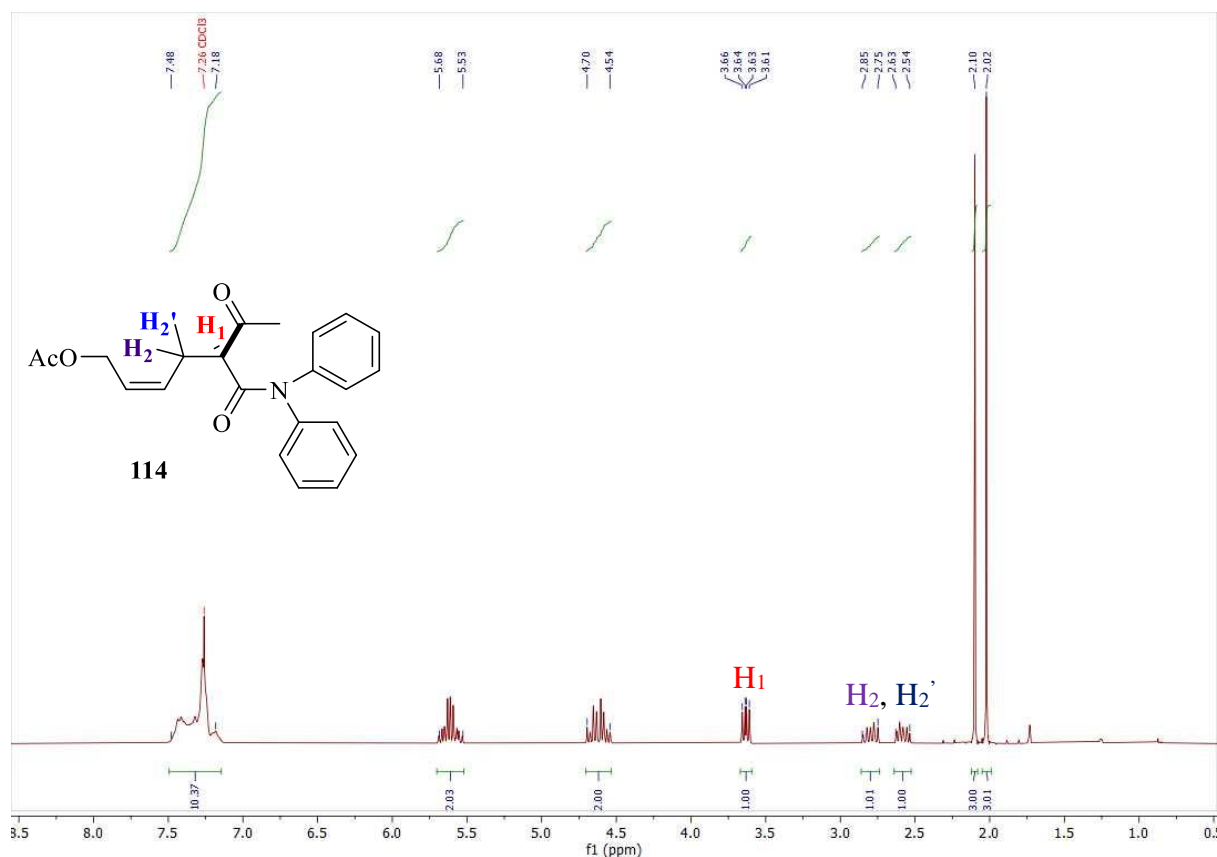


Figure III – 31 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : β -céto-amide **114**

Par ailleurs, l'analyse IR met en évidence la présence des groupements carbonyles des cétones, ester et amide des produits **113** et **114**. (Tableau III – 1) Ces deux produits présentent une bande à 1735 cm^{-1} correspondant au $\text{C}=\text{O}$ de l'acétate.

	GEA	$\nu(\text{C}=\text{O})$ (cm^{-1})
113	CO_2Me	1735 ; 1716 ; 1684
114	CONPh_2	1735 ; 1727 ; 1662

Tableau III – 1 Réaction d'alkylation, Bandes d'élongations $\text{C}=\text{O}$

Les variations des nombres d'ondes ester/amide illustrent le caractère donneur de l'azote par rapport à l'oxygène. On note également un impact sur la cétone liée à ce même caractère.

2.3 – d : Déprotection de l'alcool en seconde position allylique de **113** et **114**

La déprotection de l'acétate de **113** et **114** est réalisée par l'action d'une solution 1M de K_2CO_3 dans le méthanol à température ambiante. (Figure III – 32)

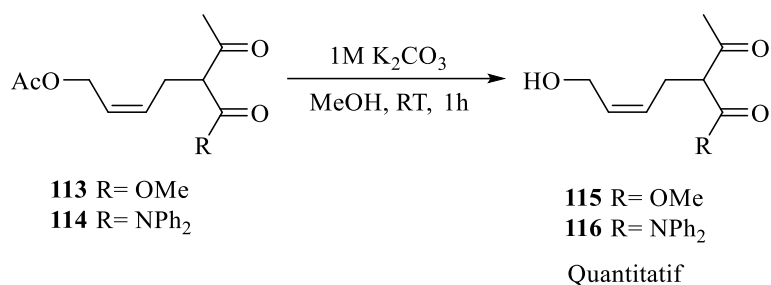


Figure III – 32 Réaction de déprotection de **113** et **114**

Cette déprotection est observée de manière quantitative et propre. En effet, le suivi CCM montre la disparition du réactif départ en faveur de l'apparition d'un spot plus polaire. La RMN 1H confirme la déprotection. Les produits **115** et **116** ne présentent plus le singulet du groupement acétate à 2.00 ppm. De plus, il est observé l'apparition de la bande OH à 3400 cm^{-1} en IR.

2.3 – e : Synthèse des α -diazoo ester/amide **117** et **118**

La troisième étape de cette synthèse est l'introduction du groupement diazoïque. Celui-ci est introduit par transfert à partir d'un azoture de sulfonyle (ρ -ABSA). Cette réaction est mise en œuvre en présence de 2.0 équivalents de ρ -ABSA et de DBU dans l'acétonitrile à température ambiante.²³⁸

2.3 – e – 1 : Réaction de transfert de diazo à partir de **115**

Souhaitant tester la capacité à avancer la synthèse avec l'introduction la plus précoce du motif diazoïque, nous avons voulu la réaliser sur l'alcool libre **115**. (Figure III – 33)

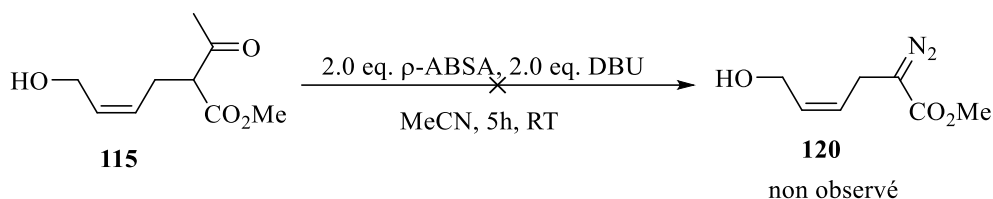


Figure III – 33 Synthèse de l’ α -diazo ester 120

Cependant, lorsque la réaction de transfert de diazo est réalisée après déprotection de l’alcool, il est observé un transfert du groupement acétyle sur l’alcool libre. (Figure III – 34) Ainsi, cette réaction conduit au transfert de diazo et à la protection de l’alcool en acétate. Il apparaît donc inopportun de procéder à la déprotection préliminaire de l’alcool.

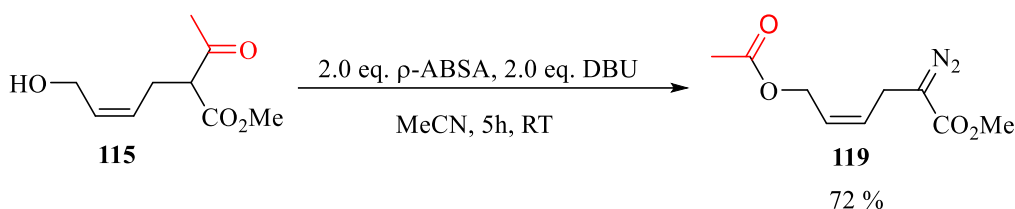


Figure III – 34 Synthèse de l’ α -diazo ester 119

D’un point de vue mécanistique, il est probable que la réaction commence par la formation de l’intermédiaire **122** suivant le même mécanisme que proposé précédemment. (Schéma III – 13, 2.2 – d). Cependant, au lieu de former l’intermédiaire cyclique **88** une addition/ élimination intramoléculaire de l’alcool libre sur la cétone peut avoir lieu. (Schéma III – 19) Cette dernière conduirait alors au transfert du groupement acétyle et la formation du groupement diazoïque. Ce mécanisme semble être analogue au mécanisme de transfert de diazo de Regitz. Dans le cas de transfert de diazo sur des dérivés malonate **123**, la formation du diazo est provoquée par une seconde déprotonation. Dans notre cas, c’est le départ d’acétyle qui conduit au dérivé diazoïque.

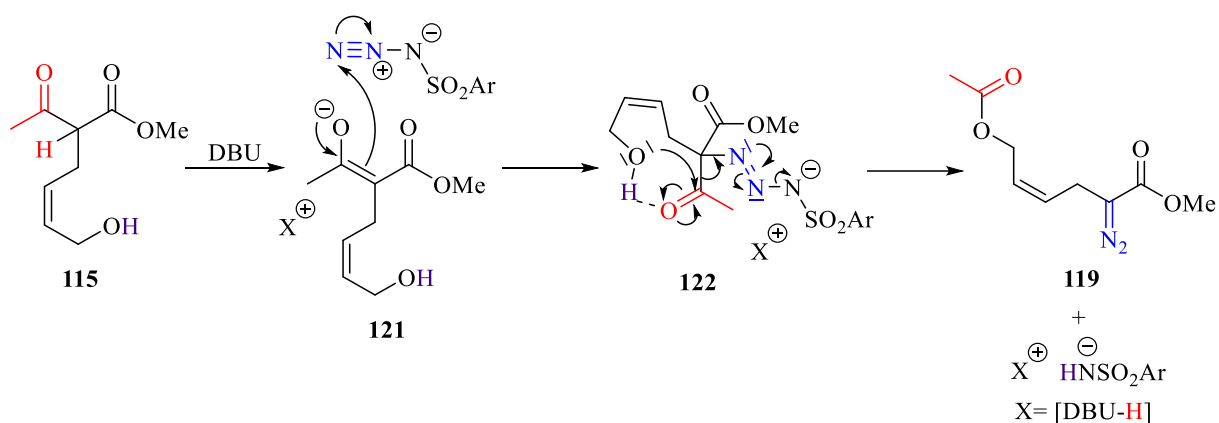


Schéma III – 19 Mécanisme proposé pour la réaction de déacylation/ transfert de diazo

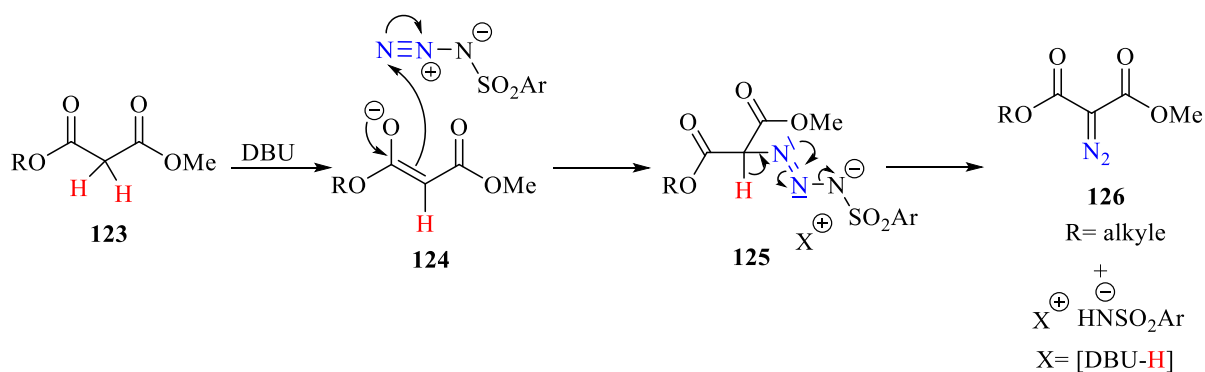


Schéma III – 20 Mécanisme proposé pour la réaction de transfert de diazo de Regitz

Nous avons pu vérifier que le dérivé diazoïque **119** obtenu conduit à l'alcool diazoïque **120** par déprotection selon la même méthode décrite précédemment (K_2CO_3 , MeOH). Cette déprotection est quantitative et ne génère pas de dégradation.

2.3 – e – 2 : Réaction de transfert de diazo à partir de **113** et de **114**

L'observation de ce transfert d'acétyle nous a naturellement conduit à introduire ce groupement diazoïque à partir des dérivés **113** et **114** puis de réaliser la déprotection des produits obtenus afin d'obtenir **120** et **127**. (Figure III – 35)

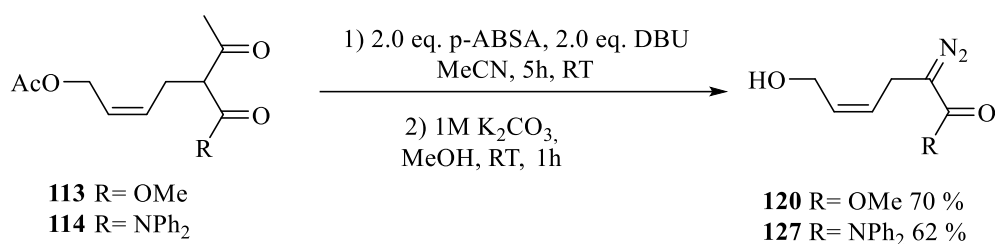


Figure III – 35 Synthèse des dérivés 1.3

Après 5 heures à température ambiante l'apparition d'un spot moins polaire lors du suivi CCM semble indiquer l'introduction du groupement diazoïque. Celle-ci est confirmée en spectroscopie infra-rouge par l'apparition de la bande d'élongation forte de N₂ aux environs de 2000 cm⁻¹. Par ailleurs, il est observé la disparition de la bande d'élongation du C=O de la cétone.

Après déprotection, les dérivés **120** et **127** sont isolés par chromatographie sur gel de silice avec des rendements sur deux étapes de 70 % et 62 % respectivement. Le dérivé **120** présente trois bandes d'élongations caractéristiques. La première à 2083 cm⁻¹ pour le groupement N₂, la seconde à 1684 cm⁻¹ pour le groupement carbonyle de la fonction ester. Enfin une bande large à 3453 cm⁻¹ pour la fonction alcool. Au cours de cette réaction, on observe à nouveau l'extinction de la bande d'élongation à 1716 cm⁻¹ de la liaison C=O de la cétone. (Tableau III – 2)

De même le dérivé **127** présente une bande d'élongation à 2063 cm⁻¹ pour le groupement N₂, une seconde à 1617 cm⁻¹ pour la liaison C=O de la fonction amide. La fonction alcool présente une bande à 3386 cm⁻¹ (Tableau 2). Il est également observé l'extinction de la bande d'élongation à 1727 cm⁻¹ de la liaison C=O de la cétone.

	R	v (C=O) (cm⁻¹)	v (N₂) (cm⁻¹)	v (OH) (cm⁻¹)
120	OMe	1 684	2 083	3 453
127	NPh ₂	1 617	2 063	3 386

Tableau III – 2 Bandes d'élongations des dérivés diazoïques 1.3

2.3 – e – 3 : Suivi Infra-Rouge *in situ* de la réaction de transfert de diazo

A la suite de ces observations, nous avons effectué un suivi Infra-Rouge *in situ* de la réaction de transfert de diazo à partir de **113** et de **115** afin d'apprécier si l'alcool libre a une influence sur la cinétique de la réaction. (Figure III – 36) En effet, ce dernier se retrouve acétylé lors de la réaction de transfert de diazo. Il est donc probablement directement impliqué dans le mécanisme de déacylation/transfert de diazo.

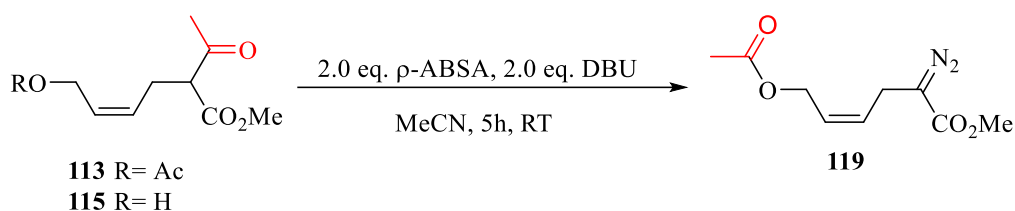


Figure III – 36 Suivi IR des réactions de transfert de diazo à partir des dérivés **113** et **115**

Ainsi, deux suivis IR ont été menés dans l'acétonitrile en présence de 2.0 équivalents de *p*-ABSA et 2.0 équivalents de DBU à une concentration de 0.05 mmol de **113** ou **115**. Une sonde IR est placée directement dans le milieu à t_0 en présence d'acétonitrile sec et du dérivé **113** ou **115**. Un premier blanc est alors réalisé. Par la suite, l'agent de transfert et la base sont ajoutés successivement.

Le premier suivi réactionnel mené sur **113** (R= OAc) montre une progression lente de la bande à 2016 cm^{-1} . Parallèlement à cette bande, les bandes à 1703 et 1651 cm^{-1} progressent de façon analogue. Le suivi IR dans ces conditions indique une conversion du produit vers le dérivé diazoïque **119** en 5 heures.

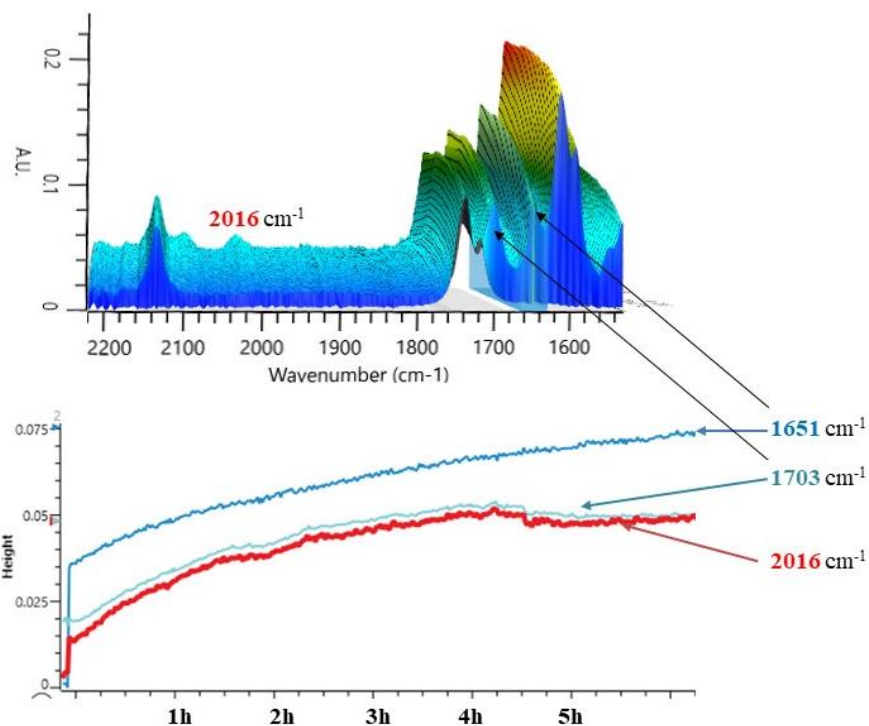


Figure III – 37 Suivi IR à partir de l'acétate **113**

Le second suivi réactionnel mené sur **115** (R= H) montre une cinétique de réaction plus rapide. En effet, les bandes attendues dans la région de la fonction diazoïque (2020 cm^{-1}) présentent une croissance plus rapide. Après 2 heures, la réaction de transfert de diazo ne semble plus évoluer.

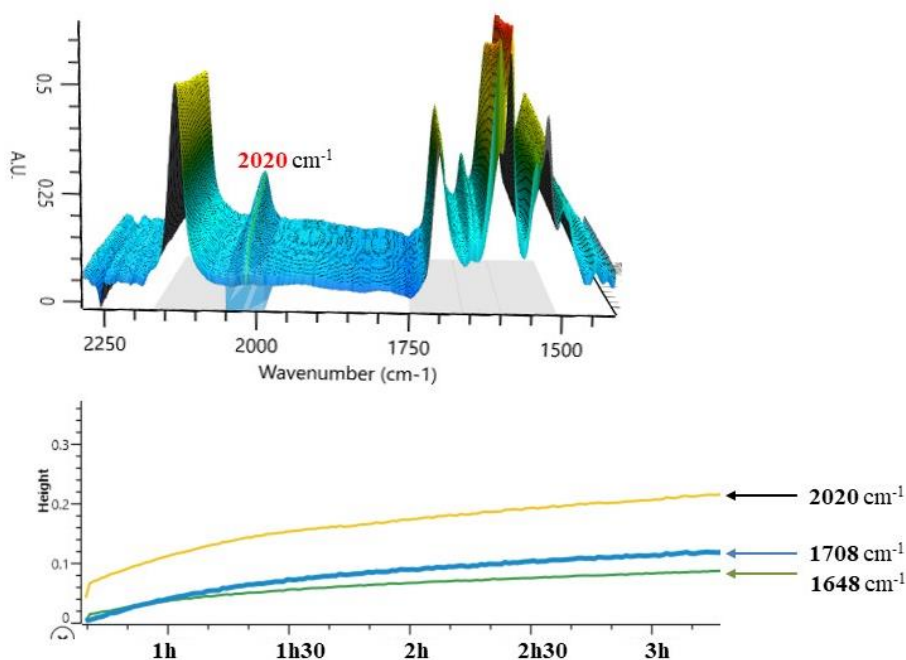


Figure III – 38 Suivi IR à partir de l'alcool **115**

Le suivi IR de la réaction de transfert a montré que la fonction alcool du substrat a une influence significative sur la cinétique de la réaction de transfert du groupe diazo. Dans les mêmes conditions réactionnelles, en présence du groupement alcool le transfert est réalisé en 1h30, soit une réaction au moins trois plus rapide. Bien que la réaction de transfert de diazo soit accélérée en présence du groupement alcool, réaliser cette réaction à partir de **115** implique deux étapes de déprotection entre l'obtention des dérivés **113** et **120**. Afin d'y remédier nous avons effectué le suivi IR de la réaction de transfert de diazo mis en œuvre à partir de **113** dans le méthanol et à température ambiante.

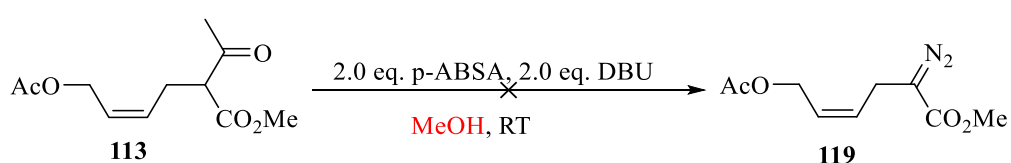


Figure III – 39 Réaction de transfert de diazo dans le méthanol

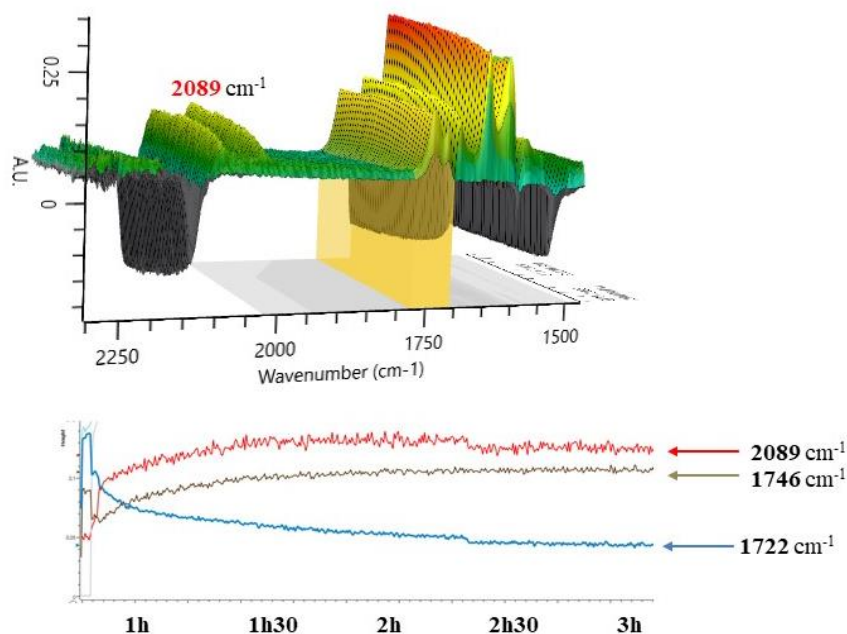


Figure III – 40 Suivi IR AcO-MeOH

Comme dans le cas de l'alcool libre, le suivi IR permet d'observer une cinétique de réaction rapide. En un peu moins d'une 1 heure 30 la réaction semble atteindre un palier et donc ne plus évoluer. Il est observé également une extinction progressive de la bande à 1722 cm⁻¹. Cette bande pouvant correspondre au groupement acétate de **113**. Il est observé que sa décroissance

est corrélée à la progression des bandes à 2089 et 1746 cm^{-1} . Cette réaction nous permet de montrer l'influence d'un milieu polaire et protique sur la cinétique de la réaction de déacylation/transfert de diazo. Néanmoins, l'extinction de la bande l'acétate semble indiquer que le dérivé **119** n'est pas obtenu en fin de réaction. Une analyse CCM du milieu réactionnel en fin de réaction permet d'observer qu'effectivement le dérivé **119** n'est pas obtenu. L'analyse CCM indique la formation du dérivé diazoïque **120**.

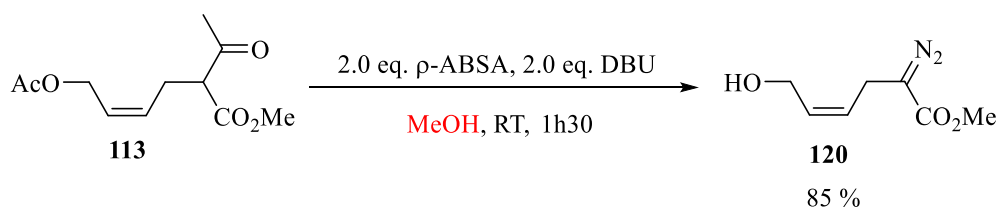


Figure III – 41 Réaction de transfert de diazo dans le méthanol

Lors de la mise en œuvre de cette réaction à plus large échelle (500 mg), après 1h30, **120** est obtenu avec 85 % de rendement après purification sur colonne de silice. Par ailleurs, il est récupéré après purification chromatographique 12 % de **119**. La structure de **120** est confirmée par RMN ^1H . Celle-ci permet d'observer les signaux caractéristiques de **120** et la disparition des méthyles de la cétone et de l'acétate. Tandis qu'il est observé la bande d'élongation du groupe diazoïque à 2083 cm^{-1} et celle de l'alcool libre à 3453 cm^{-1} en IR.

La mise en œuvre de la réaction de transfert de diazo dans le méthanol à partir du dérivé **113** a permis une réduction significative du temps d'accès au dérivé **120** tout en augmentant le rendement en produit isolé de 15 %. Ce comportement est également observé dans le cas de l'amide **114** qui dans ces conditions conduit à **127** avec 72 % de rendement.

2.3 – f : Synthèse de dérivés diazoïques prompts à des $\text{S}_{\text{N}}2$

La synthèse du dérivé diazoïque **96** correspond à la transformation du groupement alcool en nucléofuge. Généralement, celui-ci est transformé en l'équivalent sulfonate (OTs, OMs) ou halogéné (Cl, Br, I). Ces transformations réalisées en conditions acide ou basique impliquent la présence d'espèces nucléophiles et d'électrophiles dans le milieu ce qui peut s'avérer problématique du fait du caractère ambivalent du groupement diazoïque.

2.3 – f – 1 : Alcool allylique **120**, réaction de chloration vs réaction de tosylation

2.3 – f – 1 – a : Adduit TCT/DMF

Dans un premier temps, nous avons réalisé la transformation de l'alcool **120** en son dérivé chloré par réaction avec le chlorure d'imidoyle **84** issu du mélange TCT/DMF. Néanmoins, lorsque la réaction est conduite sans base, dès l'introduction de **120** dans le milieu il est observé un dégagement gazeux. Ce dernier pourrait correspondre à une perte de N₂. Ainsi, 1.0 à 2.0 équivalents de base à faible caractère nucléophile (DBU, pK_a= 13.5 dans l'eau) sont ajoutés pour neutraliser les traces d'acides dans le milieu réactionnel.

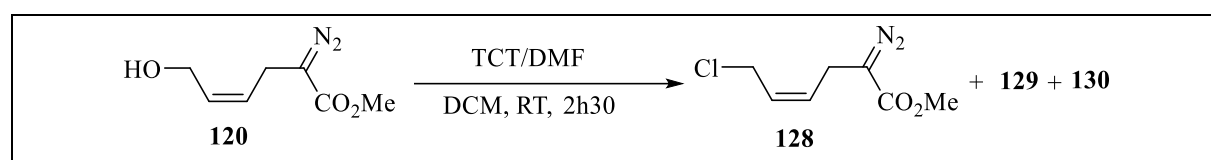
			
Entrées	Base	Equivalent	Produits
1	DBU	1.0	- Dérivé chloré 128 - Dérivé 129 (voir ci-dessous) - 130 structure non déterminée
2		2.0	

Tableau III – 3 Conditions de chloration de l'alcool **120**

Après purification sur colonne de silice, **128** est obtenu avec un rendement inférieur à 30 %. L'analyse IR de **128** présente une bande d'élongation forte à 2079 cm⁻¹. Cette dernière indique la présence du groupement diazoïque. Par ailleurs, la bande d'élongation large de l'alcool à 3453 cm⁻¹ n'est plus observée. Cependant, le rendement de cette réaction est trop faible pour répondre aux objectifs de cette stratégie de synthèse. Ce faible rendement s'explique par la formation des produits secondaires **129** et **130**. Ceux-ci ont pu être séparés de **128** sous forme de mélange, dont l'analyse RMN ¹H indique un rapport 80/20 **129/130**.

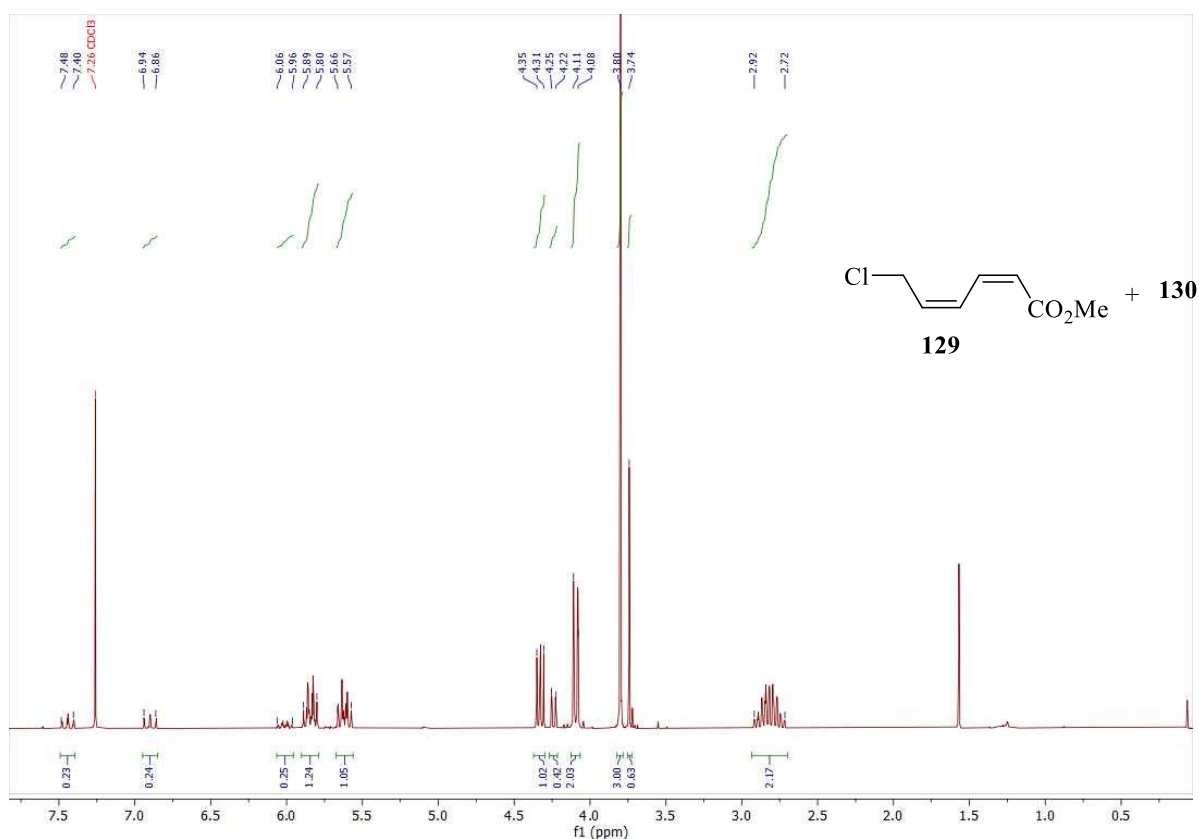


Figure III – 42 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) Mélange **129/ 130**

Le produit **129** minoritaire correspond formellement à un produit d'insertion C-H intramoléculaire. L'enchaînement propre à cette structure est identifié grâce aux analyses RMN 2D.

La structure de **130** n'a pas pu être déterminée. Cependant, les analyses RMN 2D semblent indiquer une structure cyclique. Par ailleurs, la RMN ¹³C semble indiquer qu'il s'agit d'un hétéro-cycle. En effet, un des groupements méthylènes présente un déplacement en ¹³C à 39.0 ppm. Ce déplacement peut être dû à la présence d'un hétéro-atome en α.

Cette première approche n'a donc pas permis d'accéder au composé souhaité comportant un groupement partant de manière suffisamment efficace. Cela illustre les difficultés synthétiques engendrées par le caractère ambivalent de la fonction diazoïque ainsi que la réactivité difficilement contrôlable du dérivé chloré, et nous a incité à poursuivre par une réaction différente.

2.3 – f – 1 – b : Réaction de tosylation de l'alcool allylique **120**

Dans un second temps, nous avons mis en œuvre la tosylation de l'alcool **120**. (Tableau III – 4) Cette réaction est réalisée en milieu basique en présence d'un excès de chlorure de tosyloyle.

Entrée	Solvant	Base	Equivalent	X	Durée (h)	Produit rendement
1	DCM	Et ₃ N	1.5	1.2	16	131 < 20 %
2	Et ₂ O	Et ₃ N	6.0	3.0	18	131 + 128 52 %
3		KOH	8.3	1.5	2	131 97 %

Tableau III – 4 Conditions des réactions de tosylation de l'alcool **1.3**

Les réactions de tosylation ont été conduites dans des conditions « classiques » dans un premier temps. (Tableau III – 4 - entrée 1) Dans ces conditions le dérivé **131** est observé, néanmoins il est obtenu avec moins de 20 % de rendement, 80% du produit de départ étant récupéré après colonne. Dans un second temps, la réaction a été conduite dans le diéthyloxy au lieu du DCM afin de favoriser la précipitation des sels d'ammonium généré et favoriser la formation de **131**. (Tableau III – 4 - entrée 2) Le changement de solvant conduit à une meilleure conversion du réactif de départ, mais aussi à la formation de deux dérivés, le dérivé tosylé **131** et son équivalent chloré **128** (Schéma III-21).

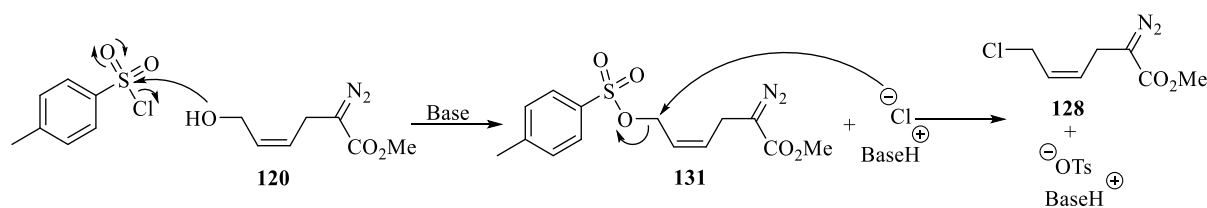


Schéma III – 21 Mécanisme proposé pour la réaction de tosylation

Dans ces conditions de tosylation, il n'a pas été observé de dégradation des produits **128** et **131**. Cela s'explique par le fait que le groupe diazo est plus stable en milieu basique. Néanmoins, la conversion de l'alcool n'est que de 52 %. Afin d'augmenter le rendement de tosylation et éviter la formation du dérivé chloré **128**, la triéthylamine est remplacée par de l'hydroxyde de potassium. L'objectif étant de faire précipiter KCl et ainsi « neutraliser » les chlorures aptes à une seconde S_N2.

Dans ces conditions, il a été observé la formation quantitative et sélective du dérivé tosylé **131**. (Tableau III - 4 – entrée 3) La RMN ¹H confirme la transformation de **120** en **131** par les signaux du groupement tosylo à 7.80 ppm, 7.35 ppm et 2.45 ppm. Par ailleurs, le produit obtenu en fin de réaction est suffisamment propre pour être utilisé sans autres purifications. (Figure III – 43) Toutefois, à large échelle (> 3.0 g) le dérivé tosylé doit être purifié sur colonne de silice, pour éliminer les traces de chlorure de tosylo, avant d'être engagé dans la suite des réactions.

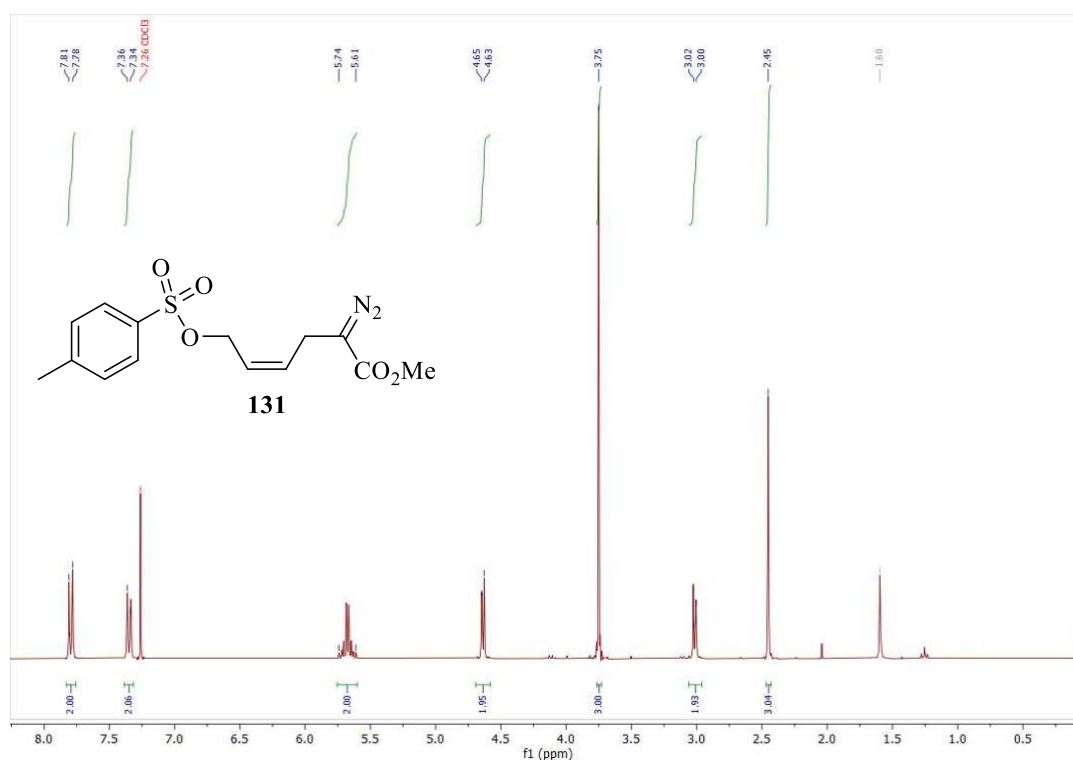


Figure III – 43 RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) Brut réactionnel de **131**

Ces conditions réactionnelles sont mises en œuvre sur le diazoamide **127** et conduisent à son équivalent tosylé **132** de manière quantitative.

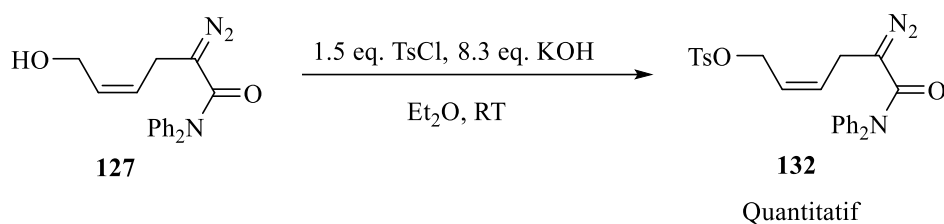


Figure III – 44 Réaction de tosylation de **127**

2.3 – g : Synthèse des dérivés diazoïques d'intérêt

La dernière étape de cette approche correspond à la fonctionnalisation du second bras allylique par substitution nucléophile (S_N2) du groupement tosylate.

Entrée	Solvant	Base	X Equivalent	Durée (h)	Rendement (%) Produit isolé
1	THF	NaH	1.2	0.40	0
2	DMF	NaH	1.2	5	33
3	DMF	K ₂ CO ₃	1.2	16	34
4	H ₂ O/MeOH	NaOH	0.9	4	80
5	MeCN	NaOH	1.0	1	10
6	Acetone	NaOH	1.0	16	89

Tableau III – 5 Conditions mises en œuvre pour la S_N2 , synthèse de **136**

Les premières réactions de S_N2 ont été mises en œuvre dans le THF en présence de NaH et du 4-méthoxythiophénol. Dans ces conditions, la formation de trois produits est observée. Le premier produit obtenu sur colonne de silice correspond au disulfure du thiol engagé. Le second produit semble être un produit de S_N2' , en effet il est observé en RMN ¹H trois protons oléfiniques au lieu des deux attendus. Enfin, le dernier produit comporte différents signaux pouvant correspondre au produit attendu. En effet, les protons aromatiques (7.40 et 6.84 ppm) ainsi que le méthyle (3.78 ppm) du thioéther sont présents, de même que les deux protons

oléfiniques (5.72 et 5.33 ppm) ainsi que les deux groupements méthylènes. Le méthyle du groupement ester est également observé à 3.79 ppm. (Voir en RMN ci-dessous)

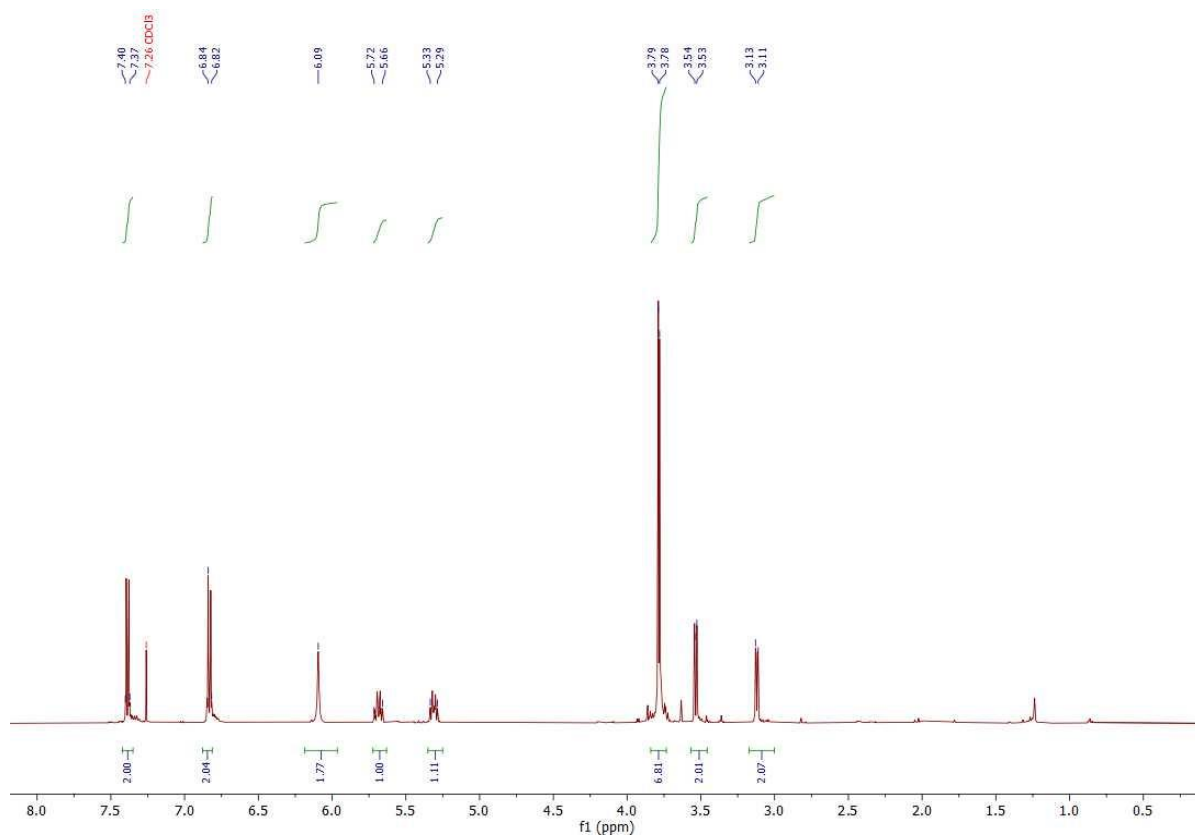


Figure III – 45 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) du produit issu des conditions de $\text{S}_{\text{N}}2$ NaH/THF

Toutefois, il est observé un singulet à 6.09 ppm qui semble intégrer pour 2H. L'appartenance de ce proton au composé observé est confirmée en HMBC (^1H ; ^{13}C), il est observé une corrélation avec un carbone quaternaire à 136.5 ppm. Ce même carbone présente une corrélation en HMBC (^1H ; ^{13}C) avec le groupement méthylène à 3.10 ppm. Ceci confirme l'appartenance du proton à 6.09 ppm au squelette du produit obtenu.

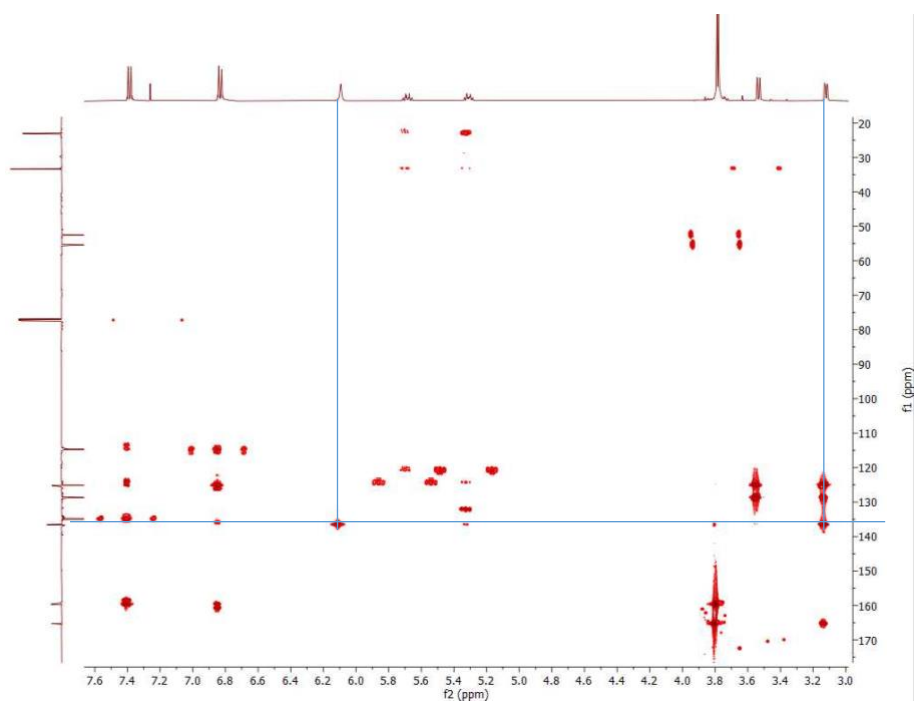


Figure III – 46 HMBC (^1H ; ^{13}C) produit issu de la réaction de $\text{S}_{\text{N}}2$

Enfin, une analyse RMN HSQC (^1H ; ^{15}N) ($J = 80 \text{ Hz}$ sur 500 ppm) montre une corrélation N-H avec une constante de couplage de 90 Hz pour ce signal à 6.09 ppm. Cette constante correspond à un couplage $J^1 \text{ N-H}$. Le proton concerné à 6.09 ppm correspond à un proton lié à un azote.

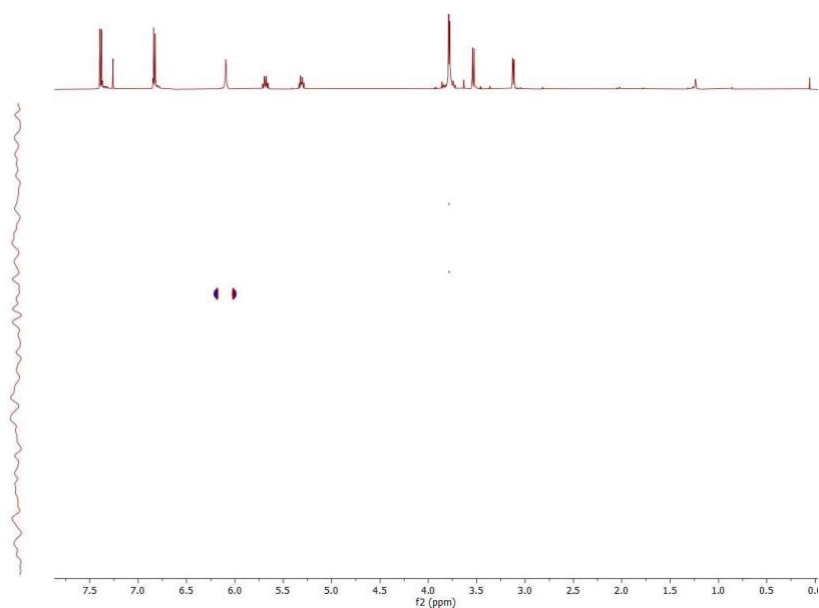


Figure III – 47 RMN HSQC (^1H ; ^{15}N) ($J = 80 \text{ Hz}$ sur 500 ppm)

Enfin l'analyse LCMS du composé permet d'observer en *ESI* (+) les pics de masse $m/z = 295.1$ et 589.1 . Ces pics de masse pourraient correspondre aux adduits $(MH)^+$ et $(2MH)^+$ de l'hydrazone **134**. Ainsi, il semblerait que la fonction diazoïque ait été réduite en hydrazone en présence de 1.2 équivalent de thiol et de NaH dans le THF. Ces conditions réactionnelles ne conduisent pas au produit désiré mais à priori à **134** avec 44 % de rendement. Il a été observé que ce produit est également obtenu (50 % de rendement) en présence de 1.0 équivalent de thiol et de NaOH dans l'acétonitrile. (Tableau III – 5 - entrée 5) Dans ces deux réactions, il est constaté la formation de disulfure. Ainsi, le thiol pourrait jouer le rôle d'agent réducteur comme illustré dans une publication récente.²⁵⁰

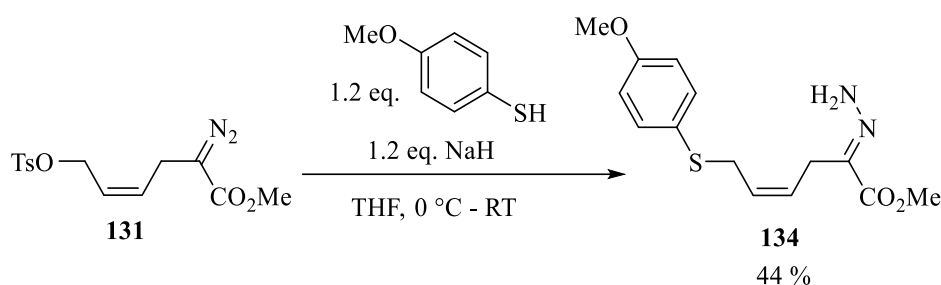


Figure III – 48 Réaction de S_N2 en condition NaH/THF

Dans un second temps, la réaction de S_N2 est mise en œuvre dans le DMF en présence de NaH. (Tableau III – 5 - entrée 2) Celle-ci conduit avec 33 % de rendement au produit **136** désiré. Le produit majoritaire de la réaction correspond au disulfure issu du thiol engagé, aucun produit de S_N2' n'est observé. Par ailleurs, dans ces conditions l'alcool **120** est récupéré en fin de réaction. Il a été observé le même comportement lorsque la S_N2 est mise en œuvre dans le DMF en présence de K_2CO_3 . (Tableau III – 5 - entrée 3) Enfin nous avons mis en œuvre la réaction de S_N2 en condition aqueuse en présence de 1 à 2 % de méthanol comme co-solvant. (Tableau III – 5 entrée 4) Dans ces conditions réactionnelles, un suivi CCM de la réaction permet d'observer la formation majoritaire du produit **136** désiré. Après 4h de réaction à température ambiante, le dérivé diazoïque **136** est purifié sur colonne de silice et est obtenu avec 80 % de rendement. Une fois encore aucun produit de S_N2' n'est observé dans ces conditions. Toutefois, lors de la reproduction des réactions dans ces conditions nous avons été confrontés à des problèmes de reproductibilité. Ainsi, ces conditions réactionnelles ont été abandonnées.

Enfin, nous avons mis en œuvre la réaction de substitution nucléophile dans l'acétone en présence de 1.0 eq. de NaOH et du dérivé sulfuré adéquat. (Tableau III – 5 entrée 6) Dans ces conditions, il est observé la formation d'un précipité blanc dès les premières minutes de la réaction. Celui-ci semble correspondre au sel sodé du tosylate éliminé. En effet, le suivi CCM permet d'observer une diminution du dérivé tosylé **131** au fur et à mesure de la formation du précipité. Après purification sur colonne de silice, le dérivé diazoïque **136** est obtenu avec 89 % de rendement. Ces conditions réactionnelles étant satisfaisantes, elles ont été appliquées à la synthèse des dérivés diazoïques **135** à **146**, obtenus avec des rendements entre 40 et 90 %.

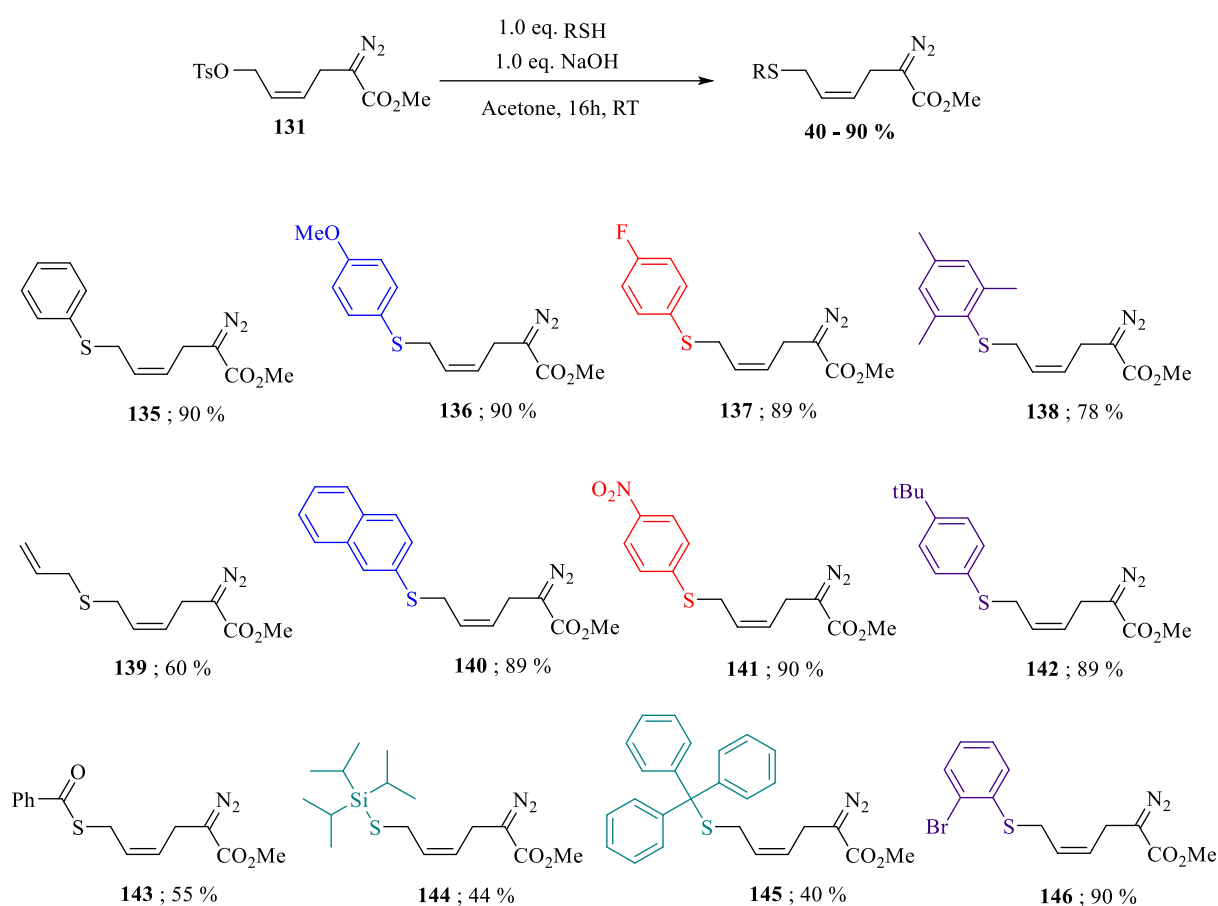


Schéma III – 22 Dérivés diazoïques synthétisés et rendements après purification

La synthèse des dérivés diazoïque alkyle thioéther est réalisée à partir du dérivé **143**. Ce dernier est mis en présence de 1.05 équivalent de NaH dans le méthanol à température ambiante pendant 10 minutes. Cette première réaction permet de déprotéger le soufre et générer le thiolate correspondant. Par la suite, un agent alkylant (halogénure d'alkyle) est introduit dans le milieu et la réaction est laissée à température ambiante toute la nuit. (Figure III – 49)

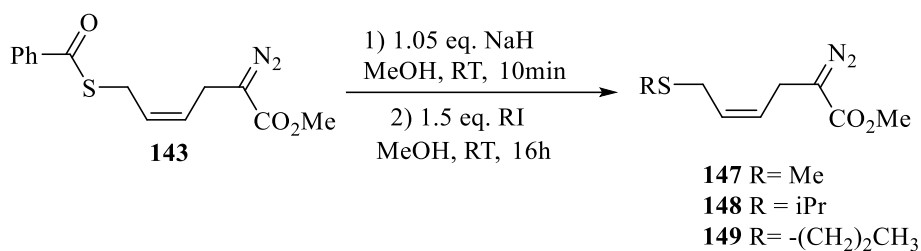


Figure III – 49 Synthèse des dérivés alkylthioether

Après traitement et purification sur colonne de silice les dérivés diazoïques **147** à **149** sont obtenus avec des rendements entre 30 et 60 %. Les structures des dérivés sont confirmées en RMN, la présence de la fonction diazoïque l'est en IR.

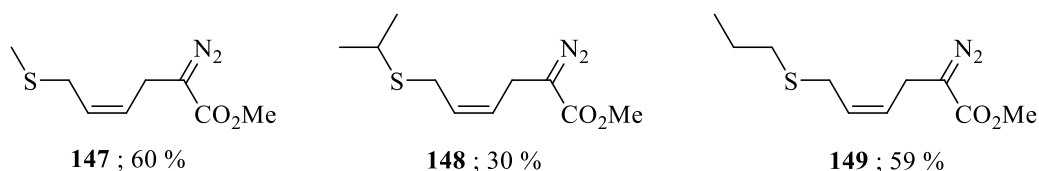


Schéma III – 23 Dérivés diazoïques synthétisés et rendements après purification

2.3 – h : Conclusion seconde approche

En conclusion de ces travaux, nous avons développé une voie d'accès à des dérivés α -diazo-ester avec diverses substitutions allyle thioéther. (Figure III – 50) Cette voie d'accès s'appuie sur la synthèse du dérivé tosylé **131** qui joue le rôle de plateforme d'exploration. En effet, ce dérivé permet l'introduction d'aryle et d'alkyle thiols de manière très divergente. Par ailleurs, **131** pourrait permettre l'introduction de divers hétéro-éléments par l'intermédiaire de réaction de substitution nucléophile. Le dérivé **131** est obtenu avec un rendement global de 71 % sur 4 étapes à l'échelle du gramme. Lors de cette synthèse, trois étapes de purification ont été réalisées. La première étape concerne le dérivé **113** issu de l'alkylation du méthyle acétoacétate. Ce dernier peut être soit passé sur colonne de silice soit distillé. Il est à noter qu'en adaptant les conditions de work-up (évaporation du THF puis extraction au diéthyle éther) il est possible de s'affranchir de cette purification et d'engager le dérivé dans la suite des réactions. Cette observation s'avère pratique lors de synthèses supérieures à 5 grammes. Les deux autres étapes de purification concernent l'alcool **120** et les dérivés diazoïques d'intérêts. La voie de synthèse développée permet un accès aux dérivés diazoïques **135** à **146** en trois à quatre jours. Par

ailleurs, le dérivé thioacétate **143** permet un accès aux dérivés alkylés **147** à **149**. Dans le cas des dérivés alkylés une quatrième étape de purification s'avère nécessaire.

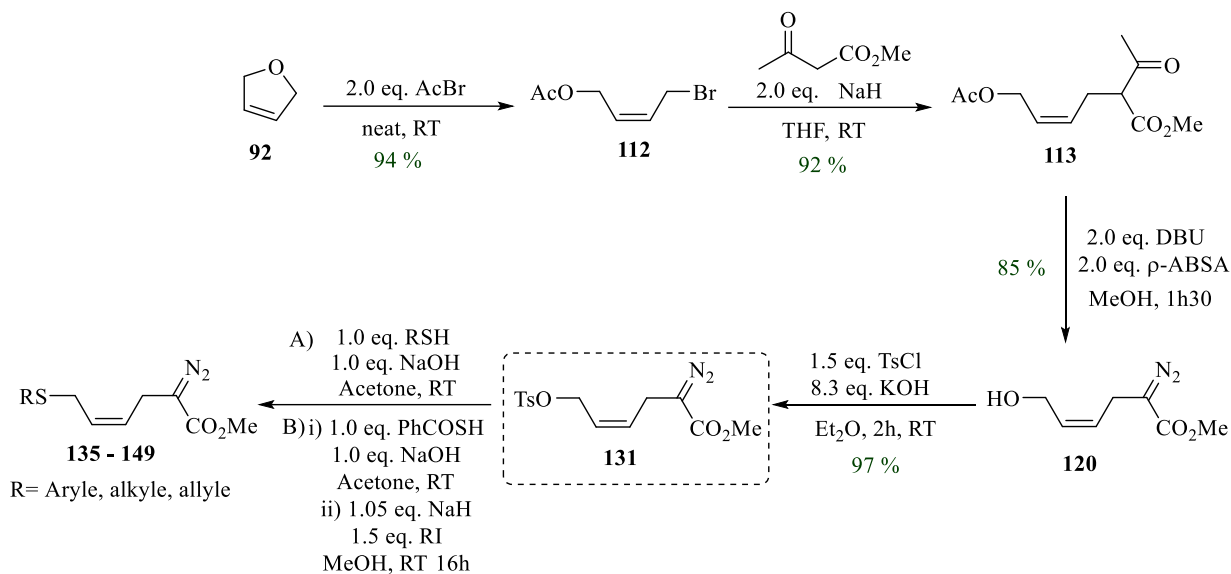


Figure III – 50 Voie de synthèse des α -diazo ester allyl thioether

2.4 : Réactions en cascade, catalyse au Rh(II)

2.4 – a : Rappel cascade de réactions et mécanisme

Ayant validé les voies de synthèses permettant d'accéder aux dérivés diazoïques d'intérêt présentant la conformation Z requise de la double liaison, nous avons pu tester la faisabilité d'une réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire en présence de catalyseurs de dirhodium (II) achiraux.

Comme vu précédemment le réarrangement [2,3] – sigmatropique est une réaction stéréosélective. Dans le cas de cette Doyle-Kirmse intramoléculaire (DKi), l'ylure **151** formé est cyclique, limitant donc les rotations libres. Le réarrangement [2,3] – sigmatropique impose un état de transition **152** en conformation enveloppe limitant également les degrés de libertés.

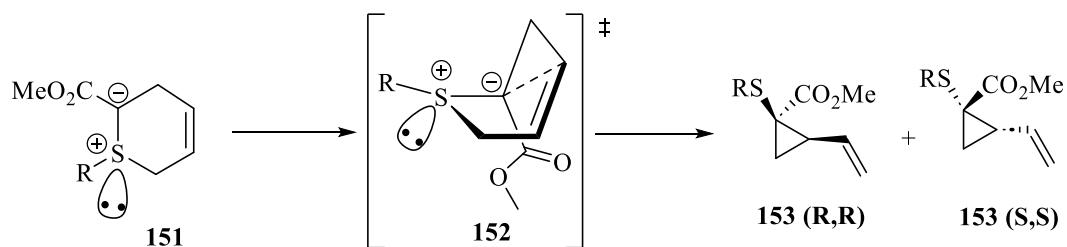


Schéma III – 24 Etat de transition potentiel du réarrangement [2,3] - sigmatropique

Ainsi, il apparaît que seul l'état de transition **152** permettrait le réarrangement [2,3] – sigmatropique. (Schéma III – 24) Ce dernier semble présenter le moins d'encombrement stérique tout en ayant la conformation nécessaire au recouvrement de toutes les orbitales impliquées dans ce réarrangement. Cet état de transition conduit uniquement au diastéréoisomère ayant les substituants sulfényle et vinyle en position *cis*. Ainsi, cette réaction devrait être diastéréosélective et mener aux énantiomères de **153**. Outre les questions de stéréosélectivité, la structure et les conditions de catalyse poussent à s'interroger sur la chimiosélectivité de cette réaction de Doyle-Kirmse via l'ylure de sulfonium cyclique à 6 chaînons **151**.

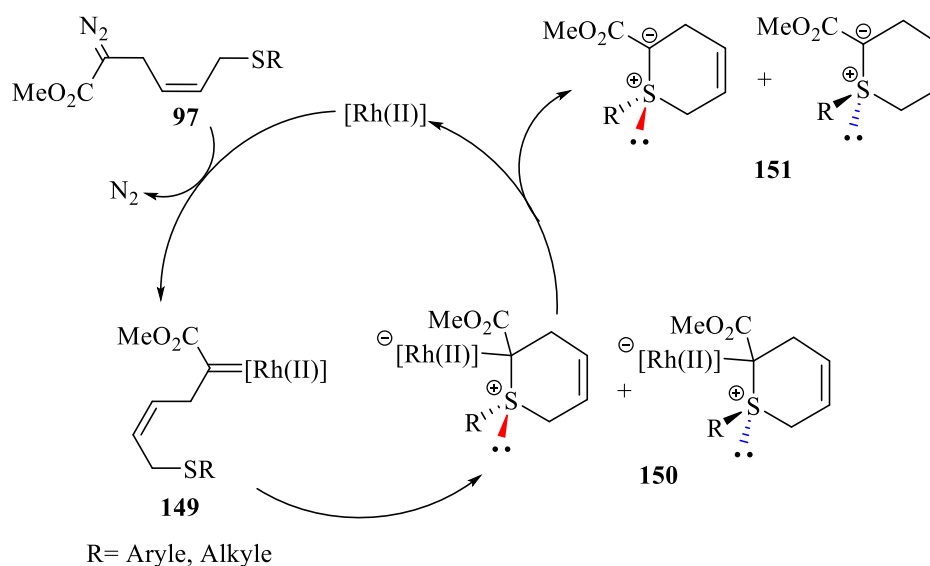


Schéma III – 25 Cycle catalytique conduisant à la formation de l'ylure de sulfonium.

2.4 – b : Réactions compétitives possibles, chimiosélectivité

La réaction de Doyle-Kirmse est décrite comme une réaction chimiosélective, le réarrangement sigmatropique est sélectif vis-à-vis de la réaction de cyclopropanation. Par ailleurs, généralement, les produits de dimérisation du carbène sont peu observés dans les systèmes catalytiques au dirhodium (II).

Cependant, Davies a montré qu'il est possible d'accéder sélectivement à des bicyclopropanes par catalyse à 1.0 mol% au $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ à partir de l' α -diazo ester **154**.⁸³ Cette réaction de cyclopropanation intramoléculaire conduit à **155** avec 87 % de rendement. (Figure III – 51)

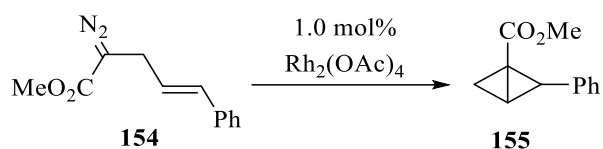


Figure III – 51 Cyclopropanation intramoléculaire de Davies

Dans cet exemple, l'oléfine mise en jeu est de configuration (*E*), opposée à la configuration (*Z*) des dérivés synthétisés. Ceci combiné à la présence du thioéther dont la proximité spatiale est assurée par cette configuration de la double liaison nous laissait penser que la réaction de cyclopropanation directe conduisant à **E** devrait être défavorisée. Néanmoins, des réactions d'insertions C-H peuvent être envisagées. A priori, trois réactions d'insertion peuvent être envisagées, l'insertion 1,2 qui conduirait au diène **B**, l'insertion 1,3 à l'alkylidèncyclopropane **D** ou l'insertion 1,5 au cyclopentène **C**. Des calculs DFT ont été réalisés afin d'évaluer les différences d'énergie entre les états de transition menant à ces différents produits. (Schéma III – 26)

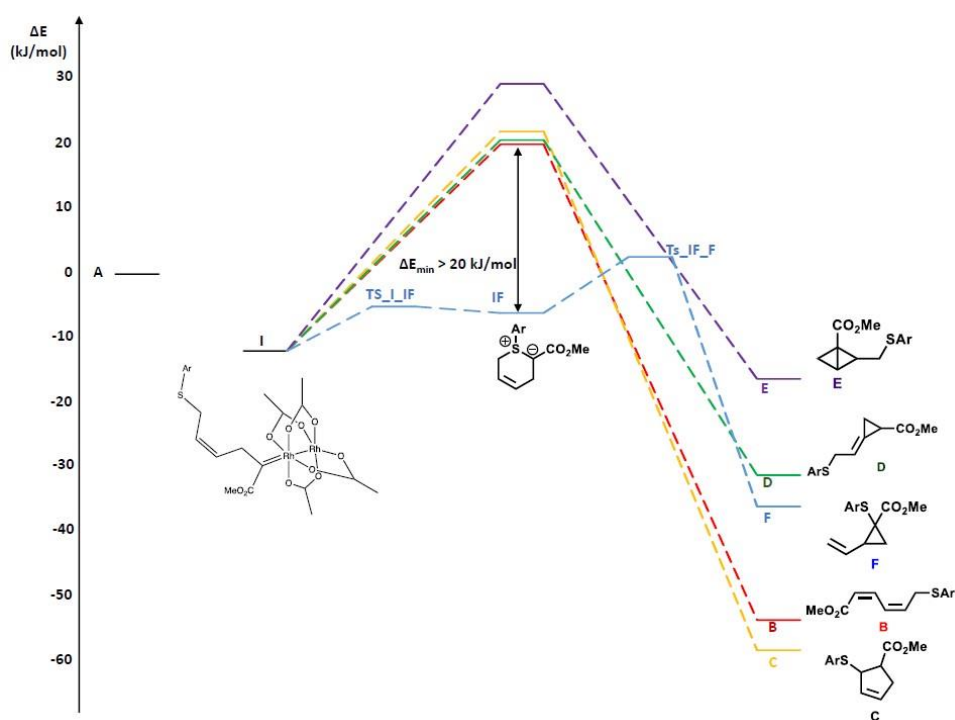


Schéma III – 26 Résultats DFT - Réactions compétitives possibles

Les premiers calculs montrent que la formation de l'ylure de sulfonium **151** est énergétiquement préférée vis-à-vis des états de transitions de réaction d'insertion C-H et de la cyclopropanation. Il est observé un écart supérieur à 20 kJ/mol entre la formation de l'ylure

(libre ou lié au métal) et ces états de transition. La réaction de cyclopropanation intramoléculaire présente l'énergie la plus haute et serait donc le produit le moins accessible. Bien que le VCP **F** ne soit pas le produit le plus stable qui puisse être obtenu (comparaison **B**, **C**) le chemin réactionnel pour y arriver serait le plus bas en énergie dans ces conditions de réaction. A la vue de ces calculs nous pouvons donc nous attendre à une réaction présentant une bonne chimiosélectivité.

2.4 – c : Réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire

La première réaction intramoléculaire de Doyle-Kirmse (DKi) a été mise en œuvre en présence de 0.1 mol% de $Rh_2(OAc)_4$ dans le DCM à température ambiante. (Figure III – 52) Cette réaction conduite avec le dérivé **136** est suivie visuellement d'une part par le dégagement de N_2 et d'autre part par décoloration du milieu. En effet, les dérivés diazoïques utilisés sont initialement jaunes et leur consommation conduit à un milieu réactionnel incolore.

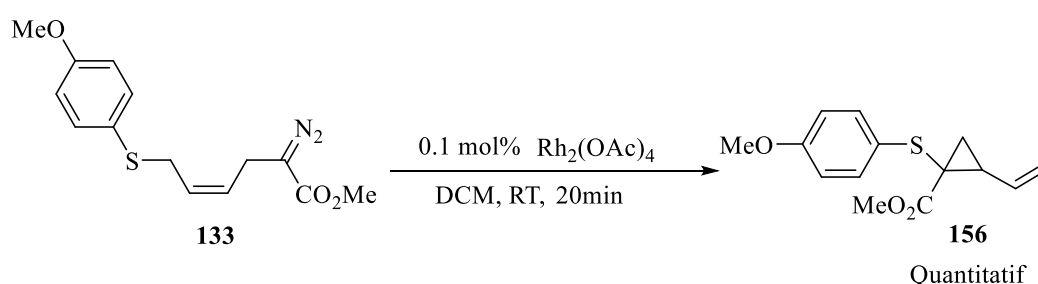


Figure III – 52 Réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire, produit supposé de réaction

Au bout de vingt minutes, le dégagement gazeux n'est plus observé et la CCM indique une consommation totale de **136** ainsi que la formation exclusive d'un nouveau produit. Après extraction au pentane ce produit est obtenu pur. Cette réaction est donc rapide et la masse obtenue correspond à une faible diminution au regard de la masse engagée.

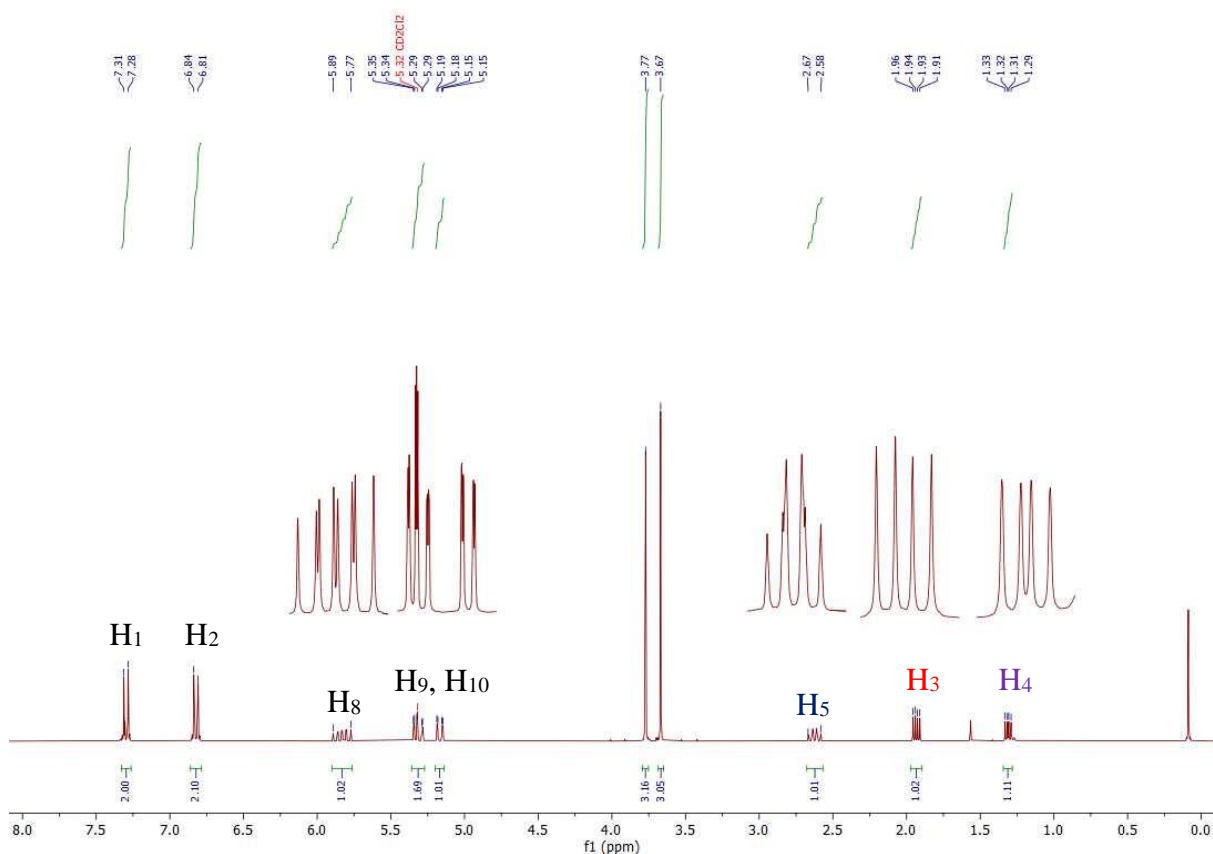


Figure III – 53 RMN ^1H (300MHz, CD_2Cl_2) produit **156** après extraction

La RMN ^1H met en évidence l'apparition de trois signaux dans la zone aliphatique intégrant chacun pour un proton. (Figure III – 53) Or, le réactif de départ **136** ne présente que deux signaux dans cette zone intégrant chacun également pour un proton. De plus, les signaux des protons H₈, H₉ et H₁₀ indiquent une transformation de la double liaison de **136**. En effet, alors que **136** présente deux protons oléfiniques, le produit **156** en présente trois. Ces protons H₈, H₉ et H₁₀ peuvent correspondre à une double liaison mono-substituée.²³⁶

Il est également observé deux signaux (H₁, H₂) à 7.30 et 6.80 ppm intégrant chacun pour deux protons. Ces signaux correspondent aux protons aromatiques du substituant sulfényle. L'intégration de ces derniers est en accord avec les singulets présents à 3.77 et 3.67 ppm intégrant chacun pour trois protons. Ceux-ci correspondent aux groupements méthoxy du sulfényle et méthyle de l'ester. D'un autre côté, **156** présente deux signaux à 1.94 (1H, H₃) et 1.30 (1H, H₄) ppm dont les déplacements sont cohérents avec les descriptions de protons cyclopropyles issues de la littérature.²³⁶ De plus le signal à 2.60 ppm (1H, H₅) serait cohérent avec celui d'un proton cyclopropyle en α d'un motif vinylique.

La présence de carbone stéréogène sur la structure est caractérisée par la multiplicité des signaux des protons H₃, H₄ et H₅. Les protons H₃, H₄ sont observés sous forme de doublets

dédoublés alors que H₅ présente une multiplicité plus importante. La multiplicité plus importante de H₅ serait cohérente avec son positionnement en α d'un motif vinylique.

La RMN 2D (¹H ; ¹³C) HSQC met en évidence la présence de quatre carbones quaternaires à 172.8, 159.2, 126.4 et 35.3 ppm. (Figure III – 54) Par ailleurs, cette analyse montre que les protons H₃ et H₄ sont portés par le même carbone à 25.4 ppm. Ainsi, ces protons sont diastéréotopes et confirment la présence d'au moins un carbone stéréogène en α .

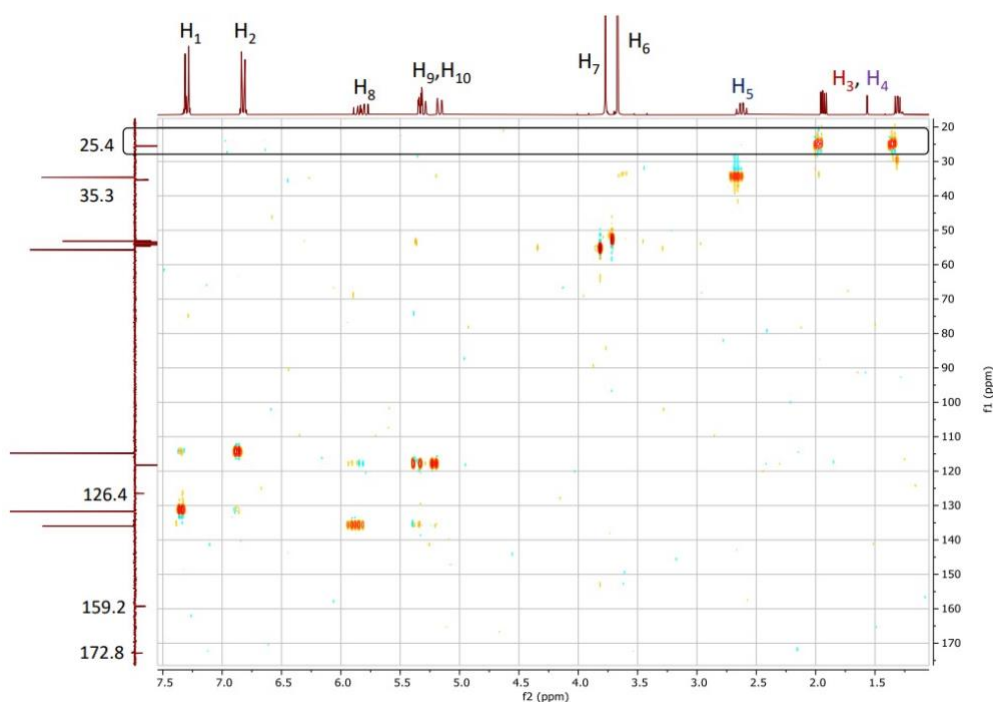


Figure III – 54 RMN 2D (¹H ; ¹³C) - HSQC produit **156**

La RMN 2D (¹H ; ¹³C) HMBC de **156** montre que les carbones quaternaires à 159.2 et 126.4 ppm appartiennent au substituant sulfényle et que le carbone à 172.8 ppm correspond au carbonyle de l'ester. Le singulet à 3.67 ppm (H₆) correspond au méthyl de l'ester tandis que celui à 3.77 ppm au groupement méthoxy du sulfényle. (Figure III – 55)

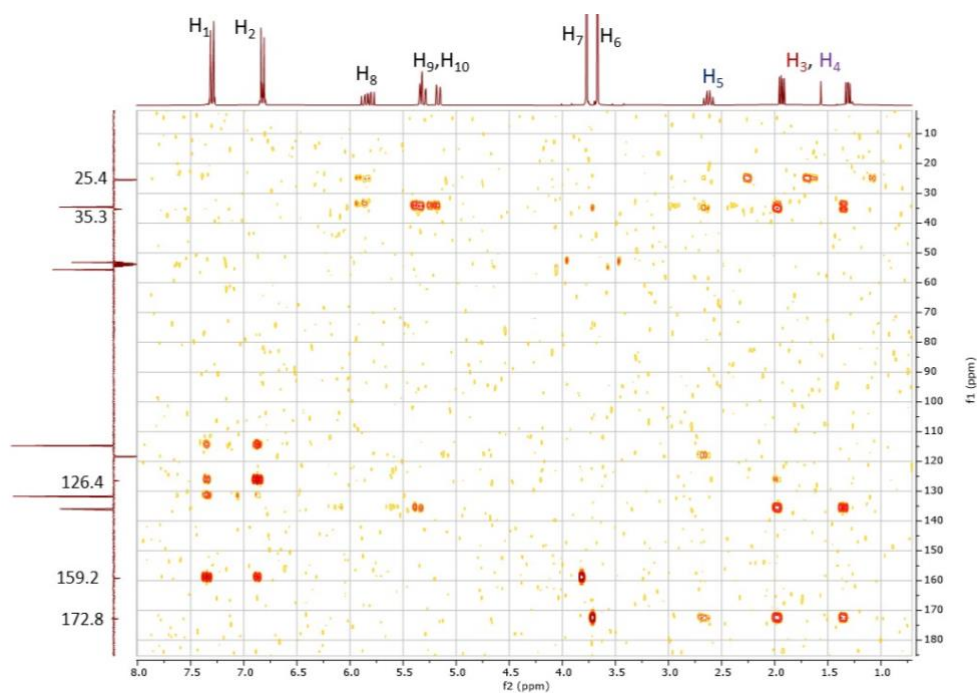


Figure III – 55 RMN 2D (^1H ; ^{13}C) - HMBC produit **156**

Enfin, la RMN 2D (^1H ; ^1H) COSY de **156** montre des corrélations entre les protons H₃, H₄ et H₅ correspondant à une structure cyclopropyle, ainsi qu'entre H₅ et H₈. Ces analyses 2D permettent donc de confirmer la formation du VCP attendu. (Figure III – 56)

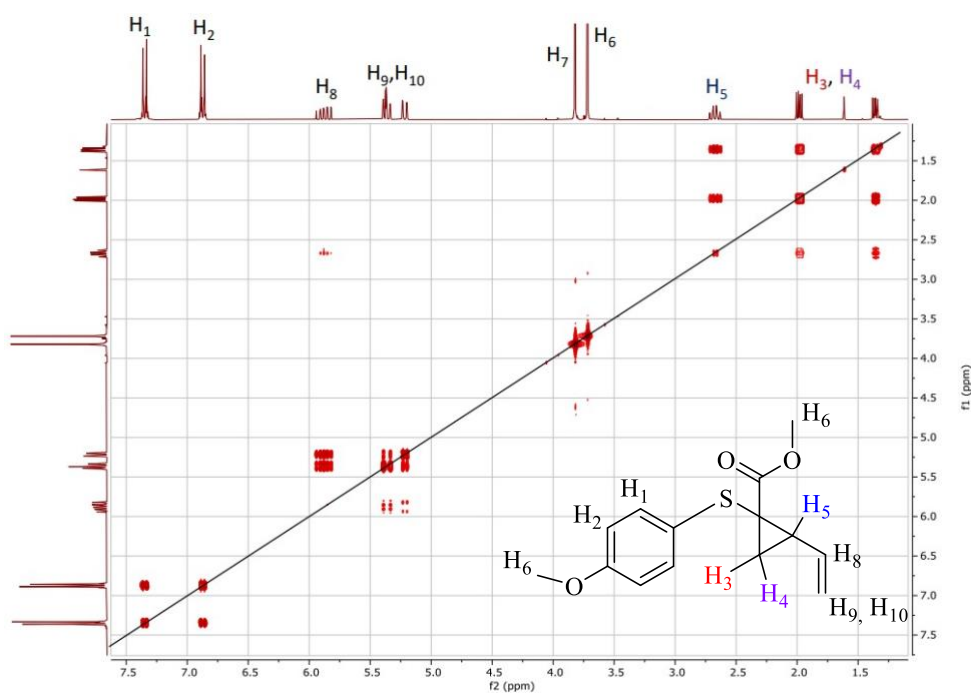


Figure III – 56 RMN 2D (^1H ; ^1H) - COSY produit **156**

Les spectres RMN de **156** présentent un seul signal (singulet) pour l'ester méthylique. Ceci semble indicatif de la formation d'un seul diastéréoisomère. Les analyses HPLC confirment l'obtention d'un seul diastéréoisomère. Cette réaction de DKi est donc totalement diastéréosélective. Nous avons donc cherché à déterminer la configuration relative des substituants du cyclopropyle. Il est important de noter à ce stade que lors des premières analyses RMN réalisées dans le CDCl_3 il a été observé une dégradation partielle du produit indiquant une forte sensibilité de **156** aux milieux légèrement acides, en accord avec son caractère donneur-accepteur. Cela s'est confirmé par une dégradation totale lors des essais de chromatographie sur gel de silice. Par ailleurs la chromatographie sur alumine ou en phase inverse n'a pas non plus permis d'isoler le produit pur.

2.4 – d : Détermination de la stéréochimie relative (réduction, NOESY)

Une première tentative de détermination de la stéréochimie relative a été réalisée par NOESY sur le composé **156**. Cette NOESY a confirmé également la structure cyclopropane avec des corrélations entre les protons du cyclopropyle et des corrélations entre les protons vinyliques. Il a également observé une corrélation entre les protons du substituant méthoxy et les protons aromatiques en α . En revanche, aucune corrélation n'est observée entre les protons de l'ester méthylique ou du sulfényle et ceux du vinyle. Il n'est donc pas possible de conclure à partir de **156** sur la stéréochimie relative. Afin de favoriser des corrélations visibles en NOESY et pour étendre le champ des substitutions du VCP obtenu par réaction DKi, l'ester méthylique a été réduit en l'alcool correspondant **157**. Cette réduction permet en effet l'introduction d'un groupement méthylène en α du cyclopropane et à priori en supprimant un groupement électroattracteur dans **157** la stabilité du VCP devrait être améliorée. La réduction est conduite à température ambiante en présence d'un excès de LAH dans l'éther et conduit quantitativement à **157**. (Figure III – 57) Il s'est avéré que **157** peut être purifié par chromatographie sur gel de silice, contrairement au VCP parent, illustrant donc une stabilité supérieure.

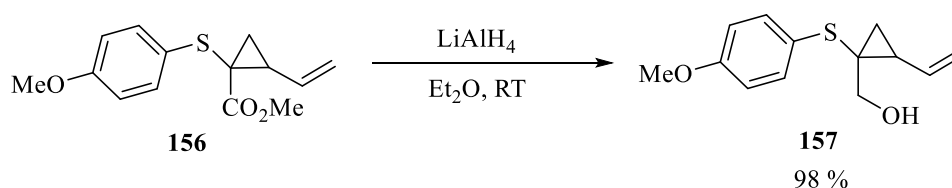


Figure III – 57 Réduction au LAH de l'ester méthylique du VCP **156**

La RMN ^1H montre que la structure vinylocyclopropane n'a pas été dégradée, les signaux des protons du cyclopropyle sont observés à 0.96 (1H), 1.24 (1H) et 1.85 (1H) ppm. Le blindage de ces protons est cohérent avec la formation de l'alcool lié à un moindre appauvrissement dû à la réduction de l'ester. Un léger blindage est également observé pour les protons vinyliques. De plus, il est observé la disparition du singulet de l'ester à 3.67 ppm au profit de deux doublets dédoublés à 3.52 et 3.35 ppm intégrant chacun pour 1H. Il est également observé un triplet apparent à 2.07 ppm intégrant pour 1H correspondant à l'alcool. L'ajout de D_2O permet en effet l'extinction du signal à 2.07 ppm et une diminution de la multiplicité des signaux à 3.52 et 3.35 ppm en confirmant la présence d'un proton échangeable.

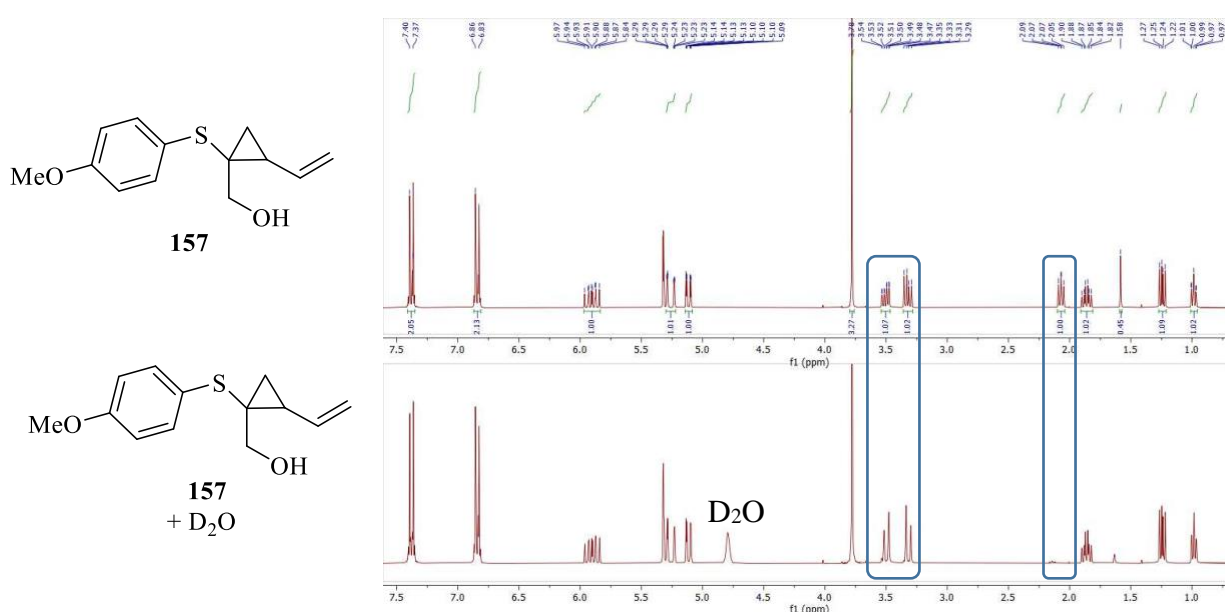


Figure III – 58 RMN ^1H (300MHz, CD_2Cl_2) produit de réduction **157**

L'analyse NOESY conduite sur **157** montre une corrélation entre le méthylène en α de l'alcool et le proton H_5 en α du vinyle. (Figure III – 59) Ainsi, l'alcool et H_5 sont en position *cis*. Par ailleurs la NOESY permet l'attribution des protons H_3 et H_4 . En effet, il est observé une corrélation entre H_1 et H_3 , tandis qu'aucune corrélation n'est observée entre H_1 et H_4 .

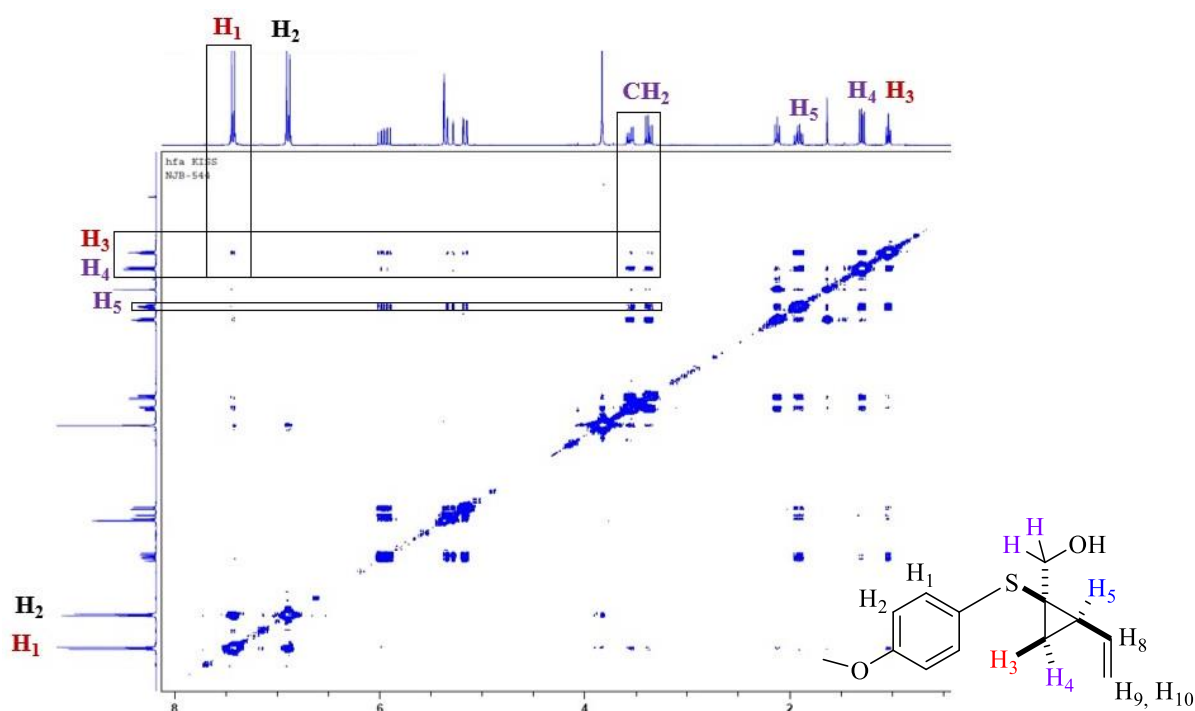


Figure III – 59 Analyse NOESY du produit **157**

L'analyse NOESY confirme la formation du produit *cis* comme prévu pour cette DKi.

2.4 – e : Scope et limitation

2.4 – e – 1 : Encombrement de la double liaison

Nous avons poursuivi notre étude de la portée de cette réaction en modifiant l'encombrement de la double liaison. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la réaction de DKi avec le dérivé **158**. Ce dérivé présente un substituant phényle sur l'oléfine en β du groupe diazo. Comme précédemment, la DKi est conduite dans le DCM à température ambiante en présence de 0.1 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. (Figure La fin de la réaction est également suivie par arrêt du dégagement de N_2 et décoloration du milieu. Après vingt minutes de réaction le VCP **159** est le seul produit observé sur CCM et en RMN.

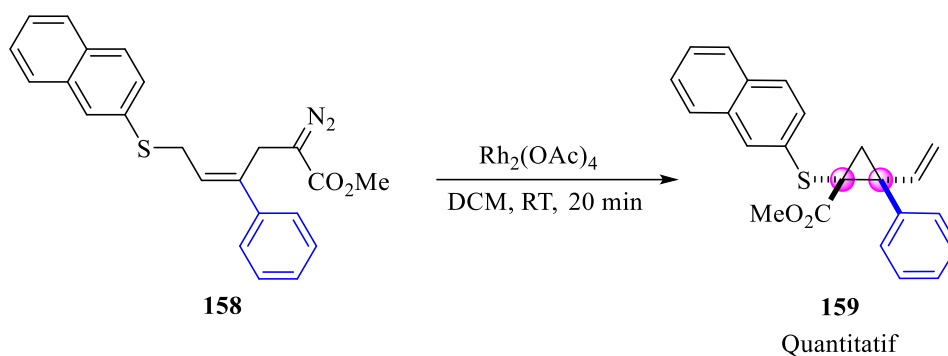


Figure III – 60 DKi formation de carbones quaternaires vicinaux

La RMN ^1H indique la formation du groupement cyclopropane avec deux doublets intégrants chacun pour 1H à 2.81 et 1.75 ppm. (Figure III – 61) Le cyclopropane n'ayant que deux protons diastérotopes, cette multiplicité est cohérente avec la structure attendue pour **159**. Il est observé une différence supérieure à un ppm entre ces protons, celle-ci peut s'expliquer par la présence du substituant phényle sur le cyclopropane. En effet, le proton à 2.81 ppm serait dans le cône d'anisotropie de ce substituant, ce qui a pour effet de le déblindier. Les analyses 2D HSQC et HMBC confirment la structure cyclopropane et la formation de deux carbones quaternaires vicinaux.

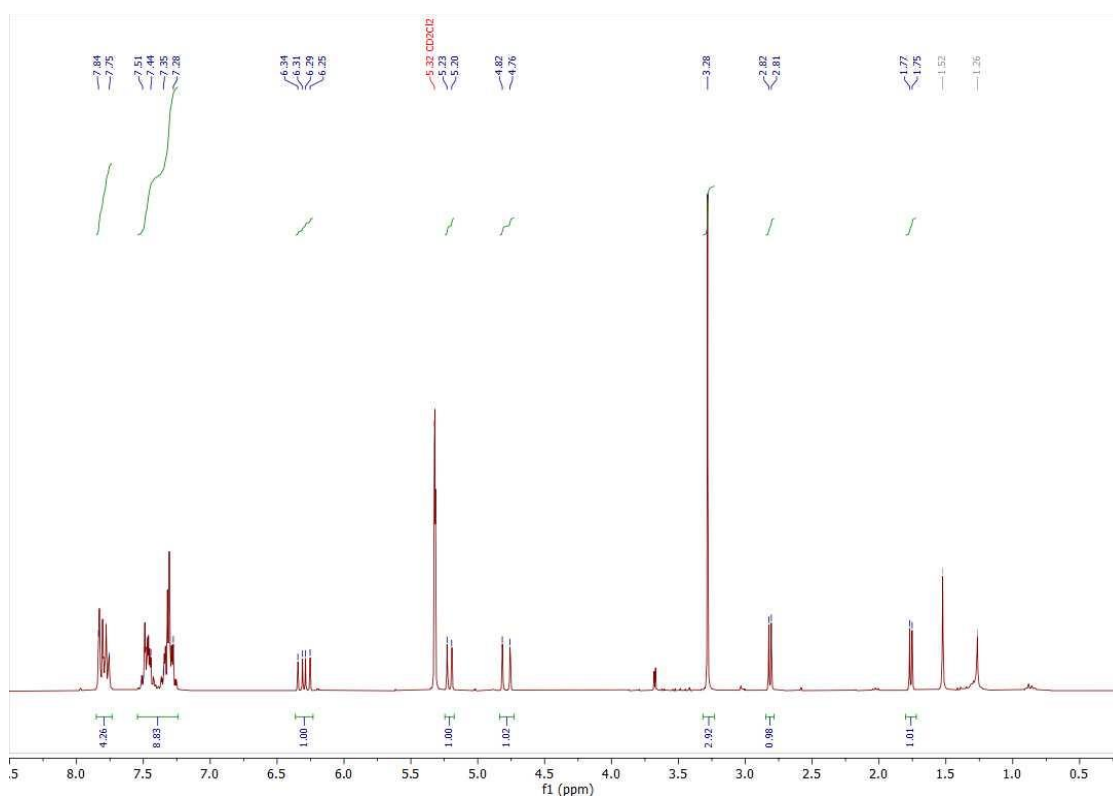


Figure III – 61 RMN ^1H (300 MHz, CD_2Cl_2) VCP **159**

Le VCP **159** a pu être recristallisé dans le toluène. La structure obtenue par DRX confirme la formation d'un carbone quaternaire et d'un carbone tétrasubstitué. (Figure III – 62) Cette dernière permet également d'observer la position *cis* des groupements sulfényle et groupement vinyle. Par ailleurs, la liaison entre le groupement ester et le groupement vinyle (C11-C13) est de 1.570(3) Å tandis que les liaisons C11-C12 et C12-C13 sont de 1.509(3) Å et 1.503(3) Å respectivement. L'élongation de liaison C11-C13 est une conséquence de la présence des groupements électro-attracteur (ester) et électro-donneur (vinyle) de part et d'autre de celle-ci. Ainsi, la structure obtenue permet d'apprécier l'activation du cyclopropane par effet *Push-Pull*.

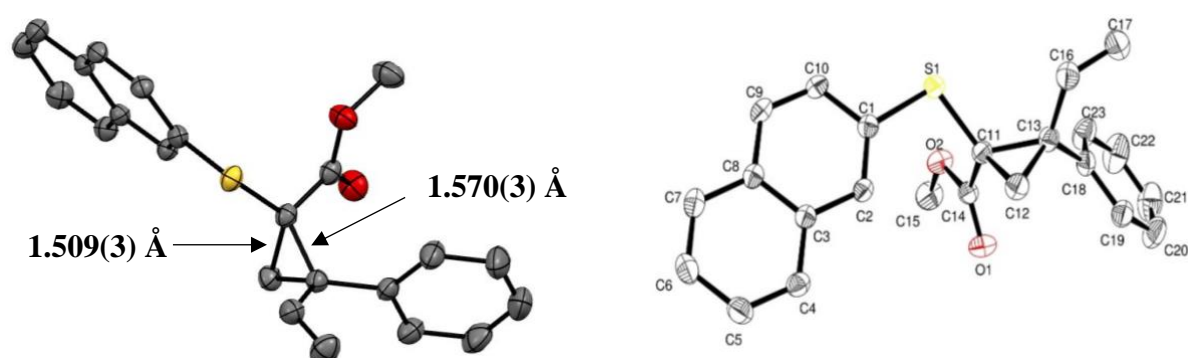


Figure III – 62 Structure RX du VCP **159**

Le dérivé diazoïque **160** portant un substituant phényle sur l'oléfine en β du soufre a également été synthétisé. Ce dernier est aussi soumis aux conditions catalytiques de la Doyle-Kirmse. (Figure III – 63) L'observation expérimentale de la réaction permet d'observer un comportement similaire, décoloration du milieu et dégagement gazeux. Après 20 minutes de réaction, l'analyse RMN ^1H permet de constater la transformation de **160** de façon quantitative en **161**.

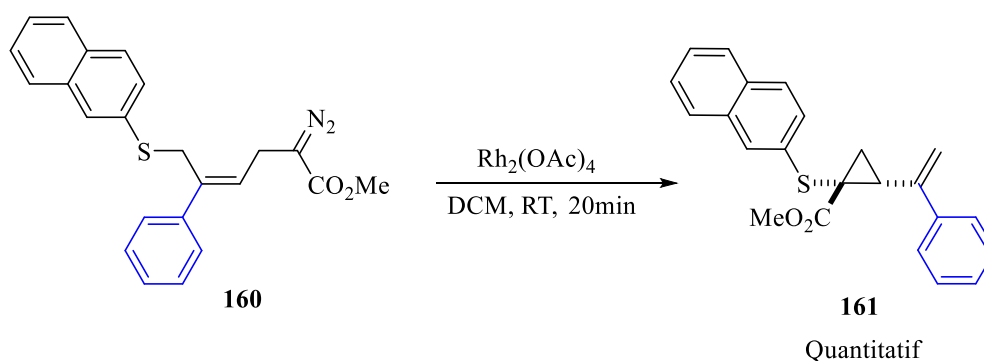


Figure III – 63 DKi, Formation de vinyle disubstitué

2.4 – e – 2 : Aryles thioéthers, substitution du noyau aromatique

Les premières réactions intramoléculaire de Doyle-Kirmse ont montré une efficacité pour la formation sélective des VCP. L'étude de la substitution du noyau aromatique des aryles thioéthers indique une large tolérance de la réaction sur ce point. En effet, la présence de substituants attracteurs ou donneurs en para conduit systématiquement et sélectivement aux VCP correspondants de façon quantitative.

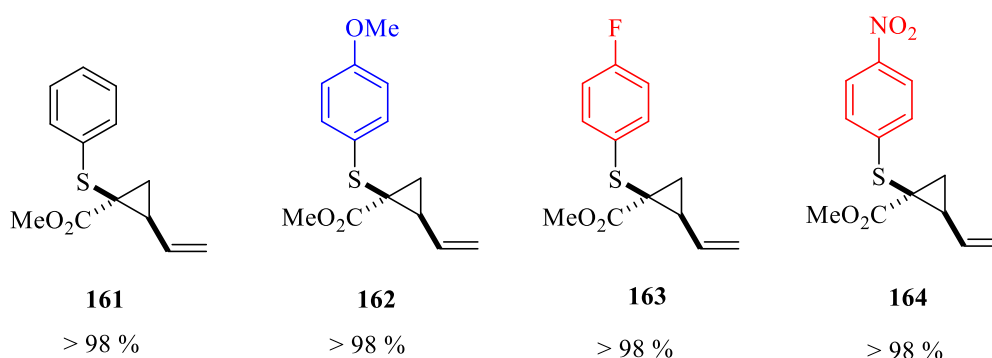


Schéma III – 27 Aryles thioéthers activé/désactivé – substitution en para

Néanmoins, il a été observé que le système est moins tolérant vis-à-vis des di-substitutions en ortho. En effet, le dérivé mono substitué en ortho (bromo) **146** conduit quantitativement et sélectivement au VCP correspondant **165**. En revanche le dérivé mésityle **138** conduit au produit VCP correspondant **166** avec seulement 50 % de rendement (RMN). Dans ce cas, il est observé d'autres produits pouvant correspondre à des réactions de C-H insertion 1,2 ou 1,5. Seul l'encombrement stérique des deux positions ortho semble donc limitante pour cette réaction. Il est à noter que la formation du VCP **168** (2-thionaphtalèneyle) présentant formellement une substitution en meta et para du premier cycle aromatique est observée de façon quantitative et sélective dans les mêmes conditions de catalyse, comme cela a été le cas pour **161**.

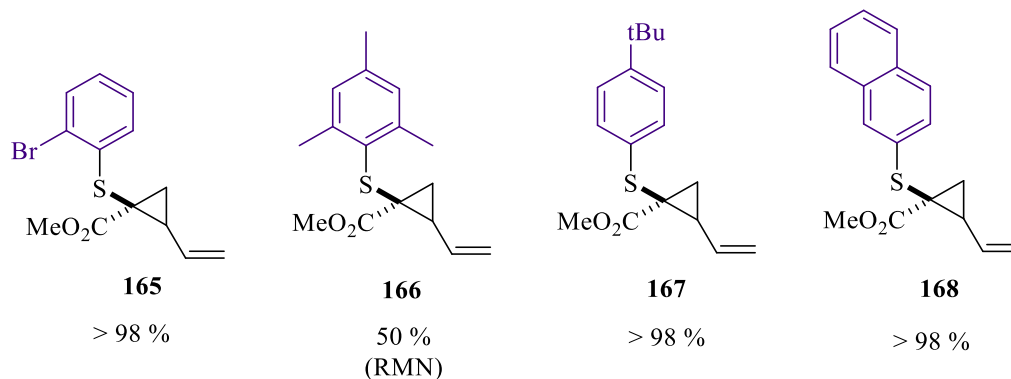


Schéma III – 28 DKi, sensibilité à l'encombrement stérique du thioether

Nous avons pu observer qu'en diminuant la charge catalytique à 0.01 mol% aucune modification de la chimiosélectivité de la réaction n'est observée. Néanmoins, celle-ci est plus lente. Par ailleurs, l'utilisation d'autres catalyseurs tels que le complexe de Du Bois ($\text{Rh}_2(\text{esp})_2$) ou $\text{Rh}_2(\text{Piv})_4$ ont conduit aux mêmes résultats, indiquant une large tolérance de la réaction pour la variation de la nature du catalyseur.

2.4 – e – 3 : Alkyles thioéthers

Dans le cas des dérivés alkyles thioéthers, il est également observé la formation du VCP. Néanmoins, il est important dans ce cas d'avoir une addition lente du dérivé diazoïque. En effet, lors d'une addition rapide il est observé en GC-MS la formation du dimère issu du carbène formé *in situ*. Outre la nécessité d'addition lente, les réactions avec les dérivés alkyles thioéthers mènent quantitativement aux VCP correspondants. Il est intéressant de constater que dans ce cas l'encombrement du carbone porté par le soufre ne semble pas avoir d'influence majeure sur la réaction.

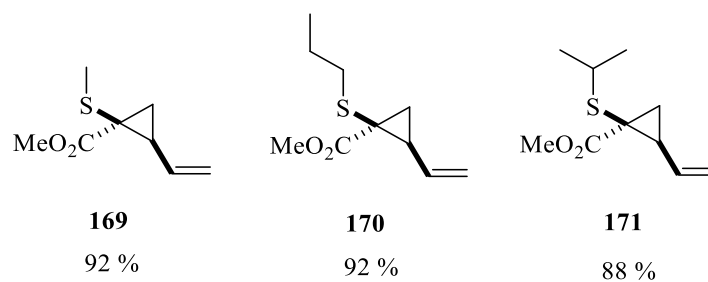


Schéma III – 29 VCP issus de dérivés alkyles thioéthers

2.4 – e – 4 : Bis-allyle **139** et thioéther protégés **144** et **145**

Notre intérêt s'est également porté sur la réactivité du composé bis allyle thioéther. En effet, une fois l'ylure de sulfonium formé, ce dérivé peut mener à deux produits après l'évolution péri-cyclique.

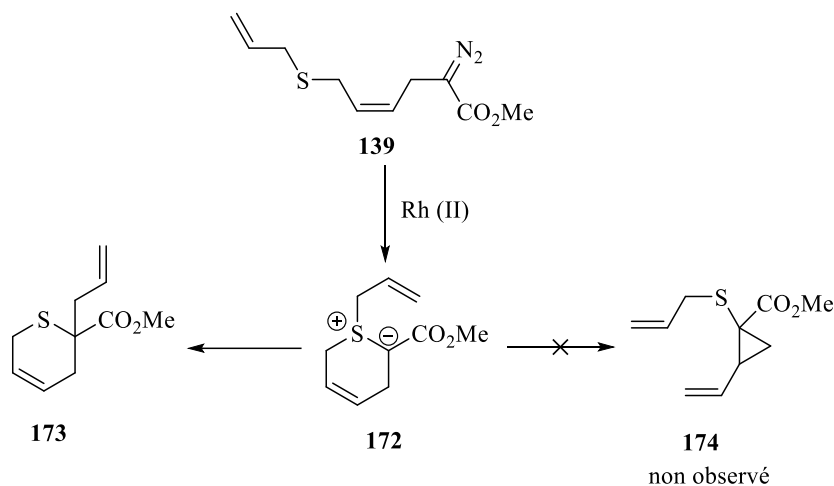


Schéma III – 30 Produits possibles suite au réarrangement [2, 3] – sigmatropique

Le premier produit **174** serait issu du réarrangement sigmatropique menant au VCP. Le second (**173**) correspondant au réarrangement sigmatropique impliquant l'allyle exo-cyclique. Les premières réactions menées sur ce substrat n'ont pas permis d'identifier de produits majoritaires. Les analyses RMN n'indiquent pas la présence d'un groupement cyclopropyle. Ainsi, le VCP attendu n'est pas formé. La réaction conduit à des mélanges de produits d'insertion C-H et de dimérisation du dérivé diazoïque. Ainsi, nous n'avons donc pas poursuivi nos explorations avec ce dérivé.

Dans le cas des dérivés soufrés protégés **144** et **145**, aucune réaction menant aux VCP n'a été observée. Lors de la mise en contact avec le catalyseur, il est observé un dégagement gazeux. Ce dernier correspond probablement à la formation de l'espèce métal-carbène. Cependant aucun produit n'a pu être isolé lors de ces réactions. L'absence de formation de VCP pourrait s'expliquer par une nucléophilie moindre due à un encombrement stérique trop important ; ce dernier empêchant toute réaction et ainsi la formation de l'ylure correspondant.

2.4 – f : Variations des catalyseurs

Afin de rendre la formation de VCP plus accessible et d'étendre le champ des catalyses asymétriques, nous avons utilisé des catalyseurs au cuivre. Dans cette optique, la réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire a été mise en œuvre en présence d'un catalyseur de cuivre (I). La catalyse au cuivre (I) ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$) est mise en œuvre à $-10\text{ }^\circ\text{C}$ dans le DCM ou le toluène en présence de 5 mol% de catalyseur.¹⁴⁹ (Figure III – 64)

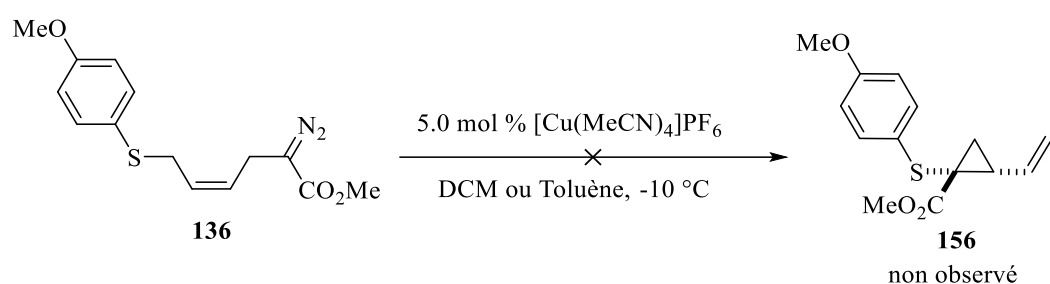


Figure III – 64 Catalyse au Cuivre (I)

Dans ces conditions de catalyse, nous avons pu observer un dégagement gazeux qui semble indiquer la formation d'une espèce métal-carbène. Néanmoins, le suivi CCM et les analyses RMN ^1H n'ont montré que des traces du VCP attendu. Aucun produit majoritaire ne semble se dégager de cette catalyse. Divers produits non identifiés issus de dégradations et/ou de réactions non désirées (dimérisation) ont été observés en CCM et en GC-MS. La réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire développée ne semble donc pas réalisable simplement en présence d'un seul catalyseur au cuivre.

Nous avons également tenté des conditions de catalyse sans métal par l'intermédiaire du tris(pentafluorophenyl)borane ($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$). Il a été montré que les boranes peuvent servir d'alternative aux métaux de transition pour l'activation de dérivés diazoïques donneur/accepteur, α -aryle/vinyle- α -diazoester.²⁵¹⁻²⁵⁵ (Schéma III – 31)

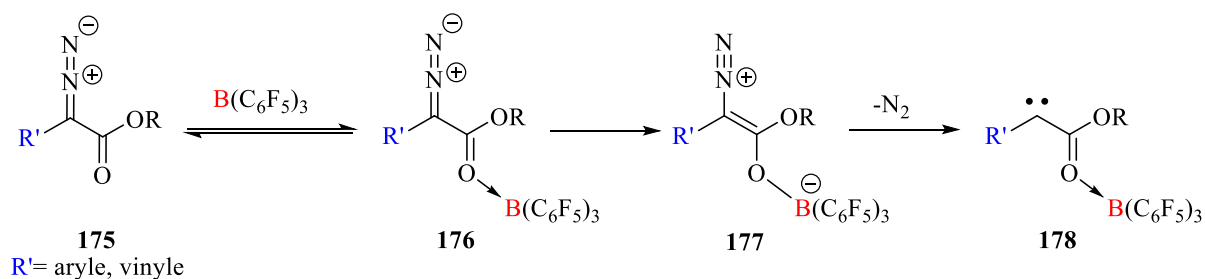


Schéma III – 31 Mécanisme proposé pour la formation du carbène

La formation du carbène peut s'expliquer par une stabilisation de ce dernier par conjugaison avec les orbitales π du groupement aryle ou vinyle. Bien que notre dérivé diazoïque ne présente pas de caractère donneur aussi important qu'un groupement aryle ou vinyle, la proximité du soufre et la nature intramoléculaire de la réaction pourrait favoriser la formation de l'ylure de sulfonium et donc du VCP d'intérêt. Ainsi, la réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire est mise en œuvre en présence de 5 à 10 mol% de $B(C_6F_5)_3$ dans le DCM à température ambiante et à 0 °C. Comme pour la catalyse au cuivre, le VCP d'intérêt n'est pas observé. Néanmoins, un dégagement gazeux est observé lors du mélange entre $B(C_6F_5)_3$ et le dérivé diazoïque. Ainsi, il semblerait qu'il y a au moins la perte de N_2 . A nouveau, aucun produit n'a pu être isolé en fin de réaction.

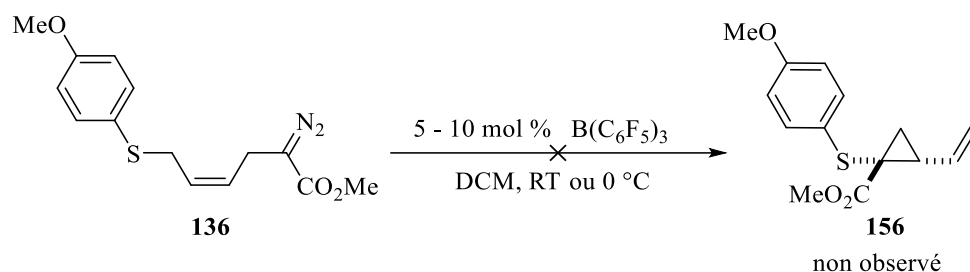


Figure III – 65 Catalyse en condition sans métal

Les premières tentatives de réactions de Doyle-Kirmse intramoléculaire par des catalyseurs autre que les complexes de dirhodium (II) n'ont pas abouti à la formation du VCP d'intérêt, mettant en évidence la spécificité de ces complexes.

2.5 : Catalyse asymétrique

Nous avons pu développer une réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire totalement diastéréosélective. Naturellement, notre intérêt s'est porté sur la formation énantiosélective des VCP correspondants. Pour rappel, l'étape énantio-discriminante de cette réaction a lieu lors de l'addition d'un des doublets énantiotopes du soufre sur le métal-carbène. Ainsi, la discrimination d'un des doublets du soufre permet la formation préférentielle d'un des ylures de sulfonium chiral. Le transfert de l'information chirale au cours de l'évolution péryclicque conduirait à la formation d'un énantiomère majoritaire. Afin d'induire de la chiralité, la réaction

est mise en œuvre avec 1.0 à 1.5 mol% de catalyseurs chiraux de Rh(II) ($\text{Rh}_2(\text{R-BTPCP})_4$, $\text{Rh}_2(\text{R-PTAD})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$). Usuellement, l'induction chirale est favorisée à basse température dans des solvants non coordinants tels que le DCM et le pentane. L'abaissement de la température favorise une diminution de la cinétique et potentialise les interactions stériques. Néanmoins, l'emploi de catalyseurs plus complexes tels que les métallo-enzymes artificielles peuvent permettre de s'affranchir de ces conditions. Pour rappel, une réaction de Doyle-Kirmse intermoléculaire a été menée en présence de 0.1 mol% de métallo-enzyme artificielle de fer (II). Cette catalyse dans l'eau et à température ambiante a mené au produit avec 99 % de rendement et un excès énantiomérique de 71 % *e.e.*¹⁴⁸

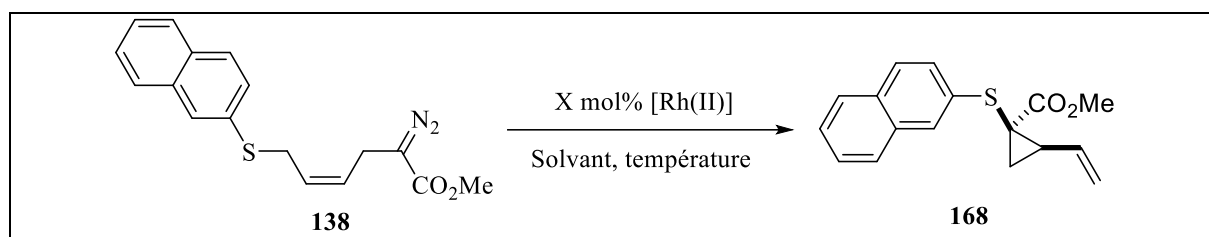
					
Entrées	Catalyseur	X mol%	Solvant	Température (°C)	<i>e.e.</i>
1	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	0.01-0.1	DCM	RT	-
2		0.1	DCM	-90 à -50	-
3		0.1	DCM	-40 à 0	-
4	$\text{Rh}_2(\text{R-BTPCP})_4$	1.0	DCM	0 à -10	0
5	$\text{Rh}_2(\text{R-PTAD})_4$	1.0	DCM	0 à -10	0
6	$\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$	1.0	DCM	0 à -10	0
7	$\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$	1.5	DCM	-30	0
8	$\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$	1.5	Pentane	-30	0

Tableau III – 6 Tentatives de catalyses asymétriques

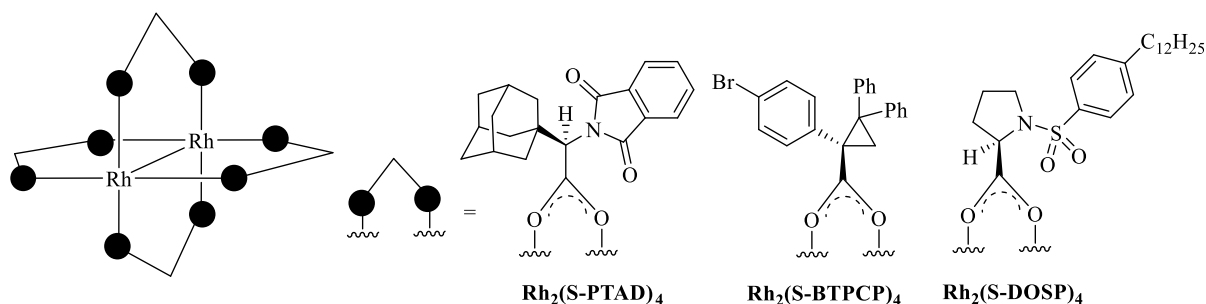


Schéma III – 32 Rappel des structures des catalyseurs chiraux de dirhodium (II)

La réaction de DKi développée présente une cinétique rapide à température ambiante. Ainsi, dans un premier temps nous avons voulu apprécier les températures auxquelles celle-ci est toujours observée. Excepté dans le cas du dérivé thionaphtalène, la réaction peut être menée

jusqu'à -78 °C. Néanmoins, nous avons testé les meilleures conditions, à notre connaissance, décrites dans le cas d'une réaction de Doyle-Kirmse intermoléculaire en présence de catalyseurs chiraux classique de Rh (II).¹⁵⁸ La réaction est donc mise en œuvre dans le pentane à -30 °C en présence de 1.5 mol% de Rh₂(R-DOSP)₄. Dans ces conditions la formation du VCP **168** désiré est toujours chimio- et diastéréo-sélective. Cependant, l'analyse par HPLC chirale du produit ne montre aucun excès énantiomérique. Les possibilités d'induction chirale restent donc à ce jour à développer afin de permettre une formation diastéréo- et énantio-sélective des VCP.

2.6 : Vers l'introduction d'un fragment phosphoré

Lors de ces travaux, nous nous sommes également intéressés à l'introduction d'un phosphore sur le squelette diazoté **120** par l'intermédiaire d'une chlorophosphine.

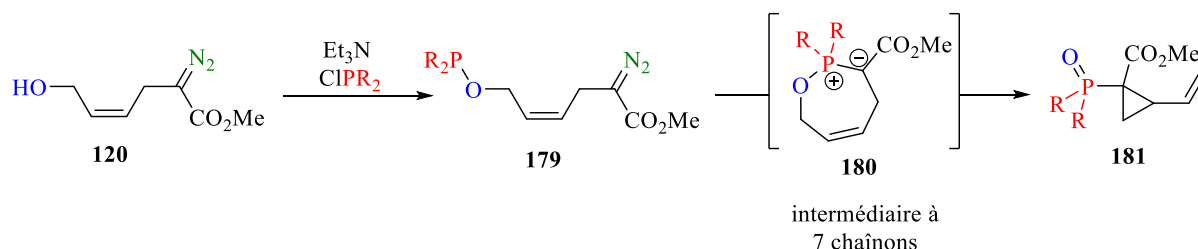


Schéma III – 33 Réaction et produit attendus

Il est attendu une réaction de substitution nucléophile entre l'alcool **120** et la chlorophosphine pour mener à la phosphinite **179**. Le dérivé diazoïque **179** issu de cette substitution pourrait mener, par catalyse au dirhodium (II), à un ylure de phosphore cyclique à 7 chaînons **180**, pouvant, par la suite, conduire au VCP **181** comportant un oxyde de phosphine comme substituant. Une force motrice majeure de cette réaction serait la formation de la liaison P=O.

Pour se faire le dérivé diazoïque **120** est mis à réagir avec 2.0 équivalents de triéthylamine et 2.0 équivalents de chlorophosphine (chlorodiphénylphosphine ou chloro-bis-diisopropylamino-phosphine) dans le DCM à température ambiante. (Figure III – 66)

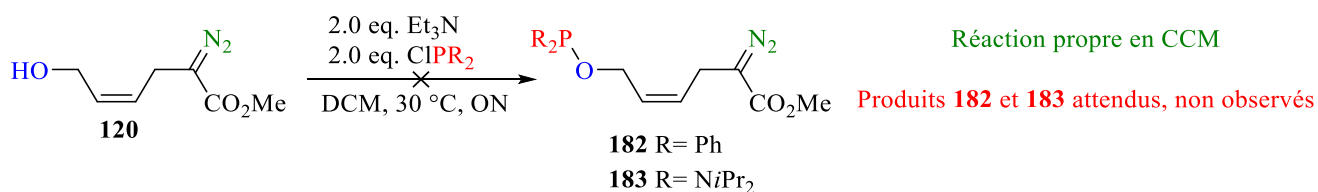


Figure III – 66 Réaction entre le dérivé diazoïque et une chlorophosphine

Le suivi de réaction en CCM indique la formation d'un unique produit. La précipitation d'un sel dans le milieu semble indiquer la formation du chlorure de triéthylammonium et donc une réaction de substitution sur la chlorophosphine. Néanmoins, après purification et isolation des produits les analyses RMN ^1H ne correspondent pas à la structure des phosphinites **182** et **183** attendues. La perte de la fonction diazoïque est confirmée en IR avec la disparition de la bande d'élongation à 2083 cm^{-1} . Cependant, aucun dégagement gazeux n'a été observé. Le spectre IR révèle l'apparition de deux bandes à 2970 et 2931 cm^{-1} pour le produit issu de la réaction avec la chlorodiphénylphosphine et une bande à 2924 cm^{-1} pour celui avec la chloro-bis-diisopropylamino-phosphine. La bande d'élongation du carbonyle de l'ester est observée à 1707 cm^{-1} dans les deux cas. Les premières analyses RMN ^1H du produit ($\text{R} = i\text{Pr}_2\text{N}$) montrent la présence d'un motif vinylique similaire à celui des VCP avec des signaux à 6.09, 5.20 et 4.88 ppm intégrant chacun pour 1 H. Les analyses RMN ^1H et HSQC (^1H ; ^{13}C) mettent également en évidence la présence de protons diastéréotopes à 3.10 et 2.85 ppm. Ceux-ci semblent correspondre à un groupement méthylène en α d'un centre stéréogène. Par ailleurs, il est observé deux carbones quaternaires en RMN ^{13}C à 163.3 et 140.8 ppm. Le premier correspondant au carbonyle de l'ester et le second ayant un déplacement semblable à celui de l'enchaînement $\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{NR}$.

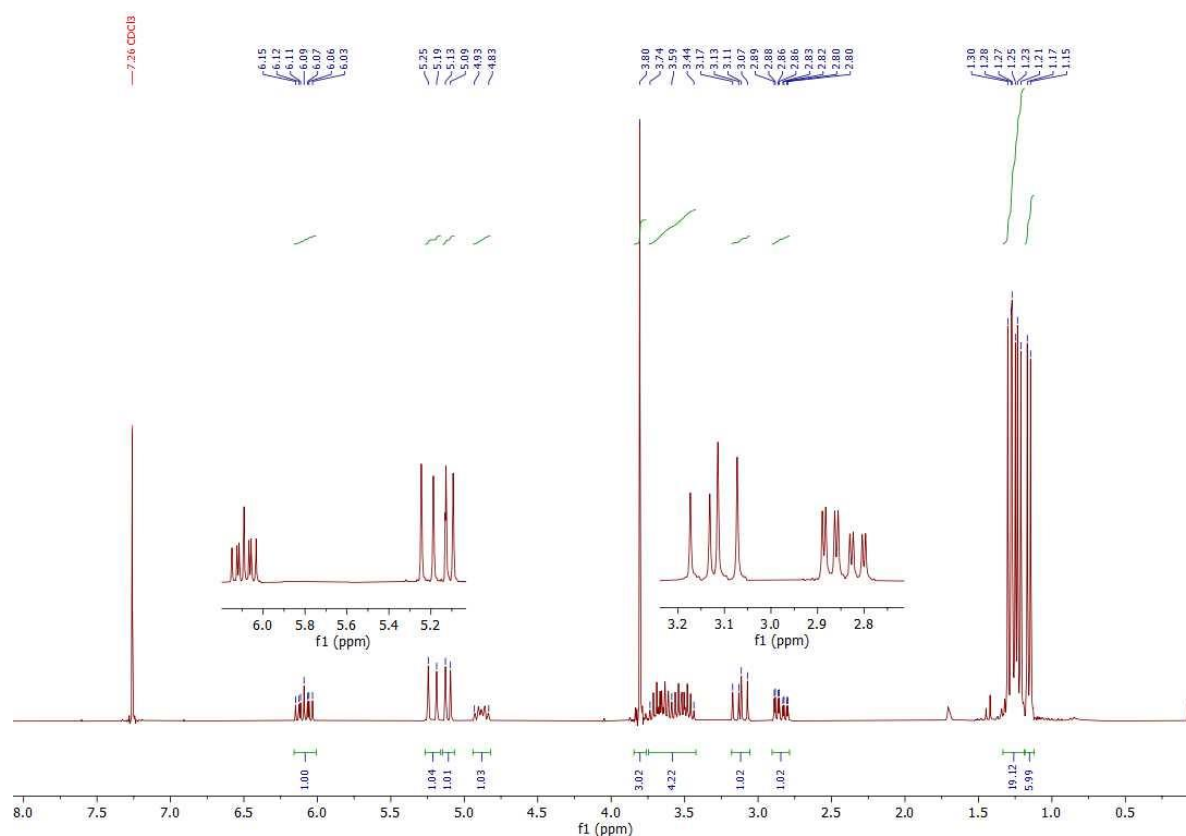


Schéma III – 34 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) Produit de réaction ($\text{R} = i\text{Pr}_2\text{N}$)

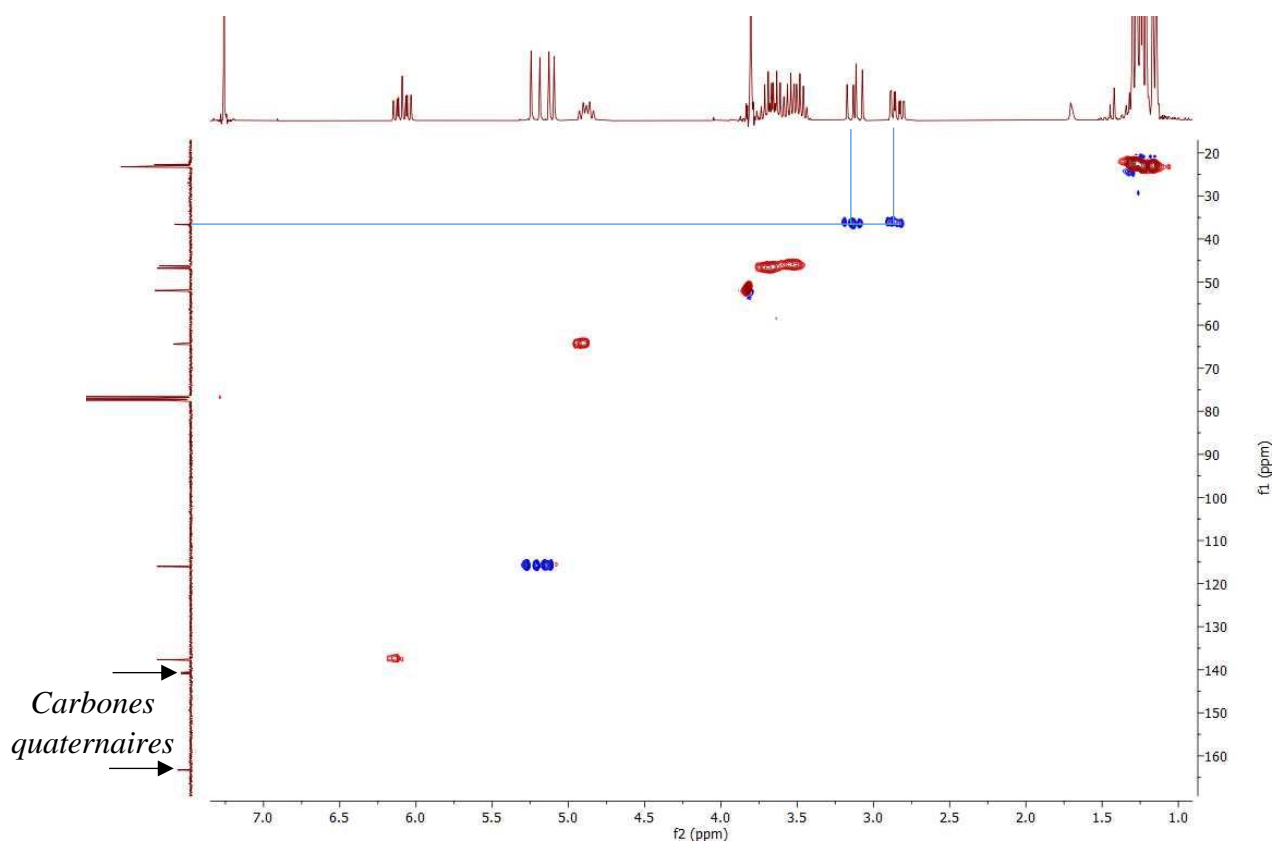


Schéma III – 35 HSQC (^1H ; ^{13}C) Produit de réaction ($\text{R} = i\text{Pr}_2\text{N}$)

Lors de la réaction avec la chlorodiphénylphosphine, le produit de réaction obtenu a pu être recristallisé dans le toluène. L'analyse par diffraction des rayons X a permis de mettre en évidence la structure de la vinyle 2-pyrazoline **184**. Cette pyrazoline est obtenue avec 70 % de rendement. (Figure III – 67)

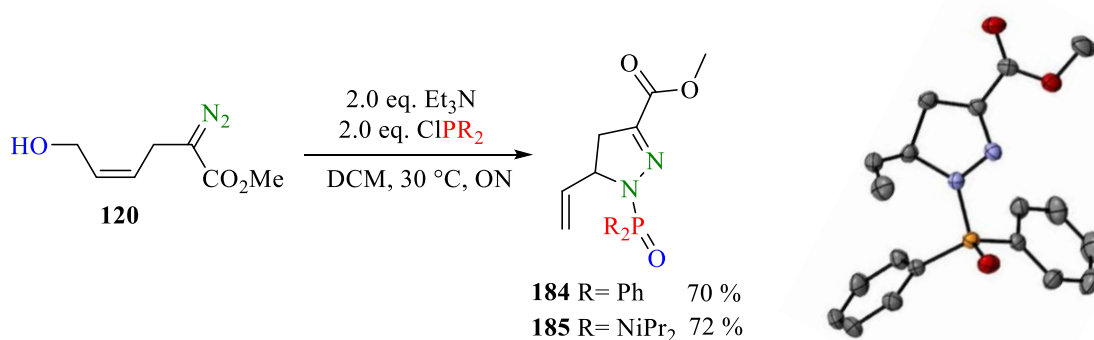


Figure III – 67 Réaction entre **120** et ClPh_2P , structure RX de **184**

D'un point de vue mécanistique, deux possibilités seraient envisageables en premier lieu. (Schéma III – 36) Le mécanisme pourrait s'amorcer par la substitution nucléophile du chlore de la chlorophosphine par l'alcool allylique. En présence de base, cette substitution conduirait

à la phosphinite **179** et au sel de triéthylamine ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$). Une seconde approche considère une première addition nucléophile de la phosphine sur la fonction diazoïque. Cette dernière mènerait à l'intermédiaire **186**.

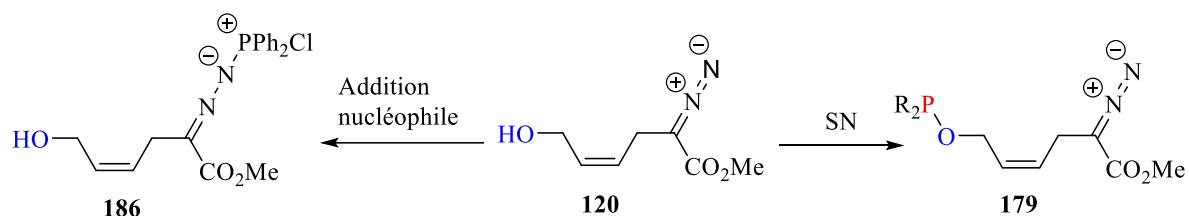


Schéma III – 36 Addition nucléophile versus Substitution nucléophile

Une fois formée la phosphinite **179** tout comme l'intermédiaire **186** évolueraient vers un second intermédiaire cyclique à 9 chaînons, **187** (Schéma III – 37). Cet intermédiaire présente deux formes mésomères **187** et **188**. Néanmoins, la structure RX du produit final semble indiquer que la forme mésomère **188** mène au produit formé. La formation de la 2-pyrazoline pourrait s'expliquer par une réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2'$.

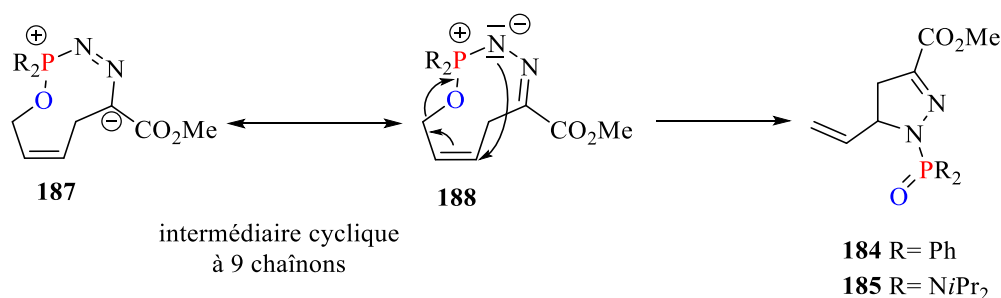


Schéma III – 37 Mécanisme proposé pour la formation de la 2-pyrazoline

3. Conclusion autour de la synthèse de VCP par DKI

Dans ces travaux nous avons montré que la réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire permet un accès totalement diastéréosélectif à des vinyles cyclopropanes donneur/accepteur (activés). Cette réaction est catalysée par des complexes de dirhodium (II) et exhibe une cinétique rapide à température ambiante dans le DCM. Les réactions mises en œuvre avec des aryle thioéthers

peu encombrés ont mené de manière quantitative aux VCP correspondants. Dans le cas des alkyle thioéthers, la réaction s'est également montrée quantitative et totalement diastéréosélective. Nous avons également démontré que cette réaction supporte un encombrement relatif de la double liaison. La substitution de la double liaison en β de la fonction diazoïque permet également un accès diastéréosélectif à des VCP ayant des carbones tétrasubstitués vicinaux, **159**. Cet accès reste quantitatif et la structure des composés obtenus a pu être confirmée par diffraction des rayons X sur des mono-cristaux. Cette cristallisation nous a permis de confirmer de manière indiscutable la structure VCP et la stéréochimie relative. De plus, la structure cristalline de **159** nous permet d'observer l'activation des VCP par effet *Push-Pull*, expliquant la relative instabilité des composés obtenus lors de chromatographie sur colonne de silice.

Au cours de ces travaux, l'utilisation de catalyseurs autres que les complexes de dirhodium (II) n'ont pas permis de conduire sélectivement au VCP désiré. L'efficacité de la réaction développée semble propre à une catalyse au dirhodium (II), les catalyses au cuivre et en présence d'acide de Lewis d'éléments du groupe principal s'avérant inefficaces. Il reste à noter que la réaction reste efficace à de très faibles charges catalytiques.

Les essais de catalyse asymétrique menés n'ont pas permis de conduire à des réactions énantiosélectives. L'utilisation de dirhodium (II) chiraux dans le pentane ou le DCM à basse température (-30 à -10 °C) nous a conduit à des produits racémiques. La cinétique de la réaction et son caractère intramoléculaire ne semble pas favoriser la discrimination des doublets énantiotopes du soufre. Il serait envisageable de favoriser cette discrimination par l'utilisation d'une double induction chirale comme dans les systèmes développés par Wang.¹⁶⁵ Il semble propice de placer une copule chirale en α de la fonction diazoïque **189** et donc après décomposition en α du métal-carbène, **190**. (Schéma III – 38)

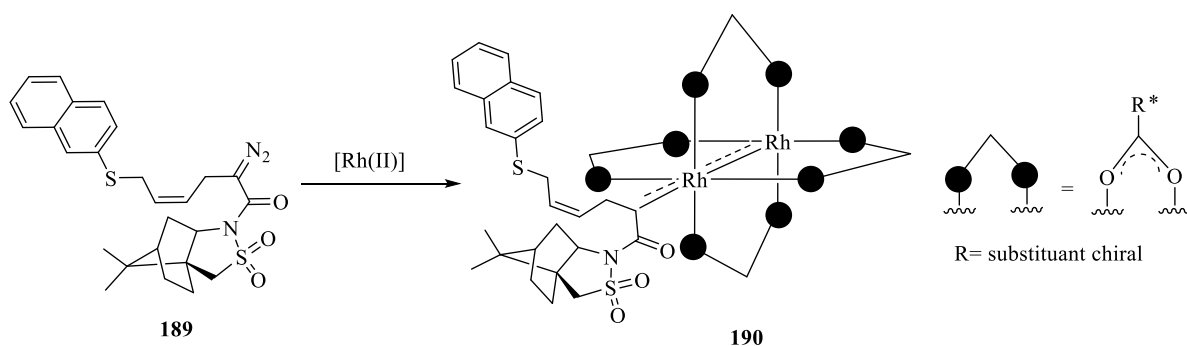


Schéma III – 38 Idée de substrat pour une perspective de catalyse asymétrique

Nous avons également pu montrer que s'ils sont sensibles aux conditions acides, les VCP obtenus peuvent être réduits de manière quantitative au LAH donnant ainsi accès aux alcools correspondants, et que la stabilité des VCP est améliorée lors de cette transformation, la fonction ester électroattractrice étant supprimée.

4. Perspectives autour de la synthèse de VCP par DKi

Nous nous sommes également penchés sur une potentielle extension de cette méthode au sélénium. Ainsi, partant du dérivé diazoïque tosylé **131**, nous avons introduit un phényle sélénium par réaction de substitution nucléophile. (Figure III – 68)

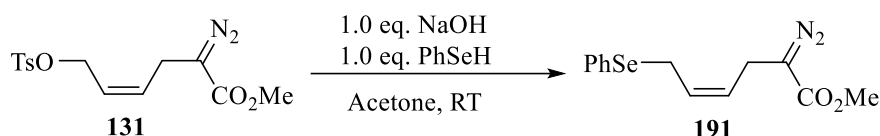


Figure III – 68 Formation du dérivé diazoïque Sélénié

Le dérivé sélénié **191** est obtenu avec 45 % de rendement après purification sur colonne de silice. Ce dernier est alors engagé dans une catalyse au dirhodium (II). Tout comme le soufre, il y aurait formation de l'espèce métal-carbène puis addition du sélénium sur celle-ci pour conduire à un ylure de sélénium allylique. Ce dernier évoluerait par réarrangement [2,3] – sigmatropique pour conduire au VCP **192** correspondant. (Figure III – 69)

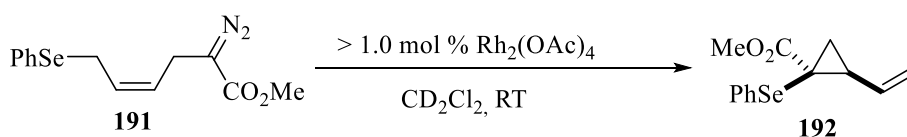


Figure III – 69 Formation du VCP Sélénié **190**

La réaction de réarrangement du dérivé sélénié **191** a été effectuée en tube RMN dans du CD₂Cl₂ en présence de moins d'une mol% de Rh₂(OAc)₄. Contrairement à la réaction avec le soufre, le dégagement gazeux observé semble être moins rapide. Par ailleurs, il n'est pas observé une décoloration totale du tube RMN. Enfin l'analyse RMN ¹H va révéler que la réaction n'est pas aussi chimiosélective qu'avec le soufre. (Figure III – 70)

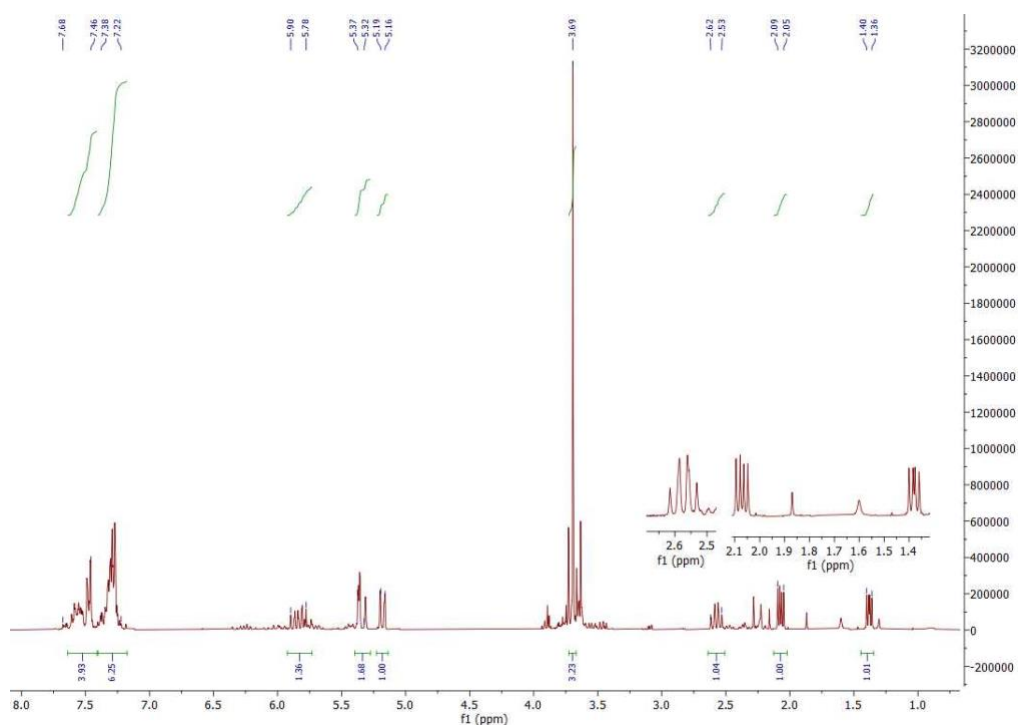


Figure III – 70 RMN ^1H (300MHz, CD_2Cl_2) Brut réactionnel **191** \rightarrow **192**

Cependant, le VCP **192** correspondant au réarrangement semble être le produit majoritaire. Ce dernier présente des signaux à 1.36, 2.09 et 2.62 ppm. Ces signaux sont similaires à ceux des VCP soufrés et correspondraient au fragment cyclopropyle. Par ailleurs, un système vinylique est observé entre 5.90 et 5.16 ppm. La première mise en œuvre de cette réaction semble prometteuse et laisse entrevoir un accès à des VCP séléniés. Ceux-ci pourraient offrir une voie d'accès aux produits issus de l'oxydation/élimination du sélénium (vinylcyclopropène).

Conclusion générale et perspectives

Les travaux de thèse qui ont été menés se sont intéressés à la synthèse de catalyseurs au dirhodium (II) comportant un environnement peptidique et l'emploi de la catalyse au dirhodium (II) pour l'accès à des cyclopropanes impliquant des approches non conventionnelles.

Nous avons à travers les travaux effectués, cherché à accéder à un catalyseur au dirhodium (II) comportant un environnement peptidique. Dans un premier temps, nous avons exploré une approche pour l'ancrage de l'environnement peptidique par réaction de substitution nucléophile via une cystéine modèle et un ligand iodo-alcane du complexe.

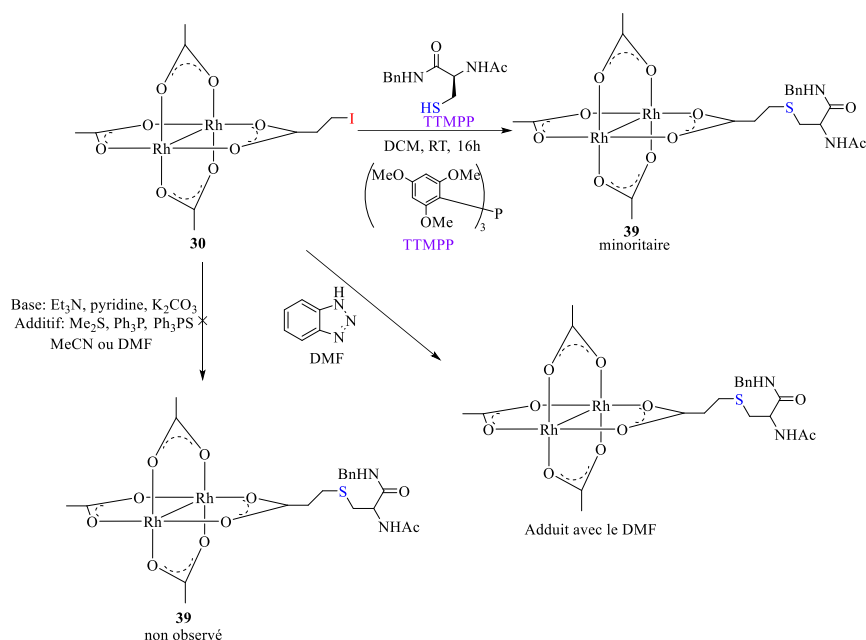


Figure 1 Approches mises en œuvres pour la synthèse de métallo-peptide de Rh(II) par ancrage covalent

Cette approche ne nous a pas permis d'obtenir les complexes de dirhodium (II) ciblés. En effet, nous avons été confrontés dans un premier temps à un problème de chimio-sélectivité. Lors de ces tentatives, il a été observé qu'en présence de bases générant l'espèce thiolate la réaction de substitution nucléophile n'est pas observée. Il est observé une réaction acide/base de Lewis entre le thiolate et le complexe de rhodium. Afin d'y remédier, nous avons tenté de protéger les sites acides de Lewis du complexe de dirhodium (II) par l'emploi de base de Lewis encombrée telle que la tris(triméthoxyphényl)phosphine (TTMPP). Cette première tentative nous a permis de vérifier la possibilité de la réaction de substitution nucléophile d'intérêt. Néanmoins, le

complexe issu de cette substitution est minoritaire. Il a été observé majoritairement l'adduit acide/base de Lewis entre le complexe et la cystéine. Ceci étant dû à la formation du thiolate par réaction acide/base entre la cystéine et le TTMPP. Enfin, nous avons mis en œuvre la réaction de substitution en présence d'une base coordinante mais ne favorisant pas la formation de l'espèce thiolate. L'objectif de cette dernière tentative étant à la fois de protéger les sites acides de Lewis du complexe et permettre la déprotonation du sulfonium issu de la substitution. L'emploi de 1H-benzotriazole en excès s'est avéré satisfaisant vis-à-vis de ces critères. Toutefois, la réaction de substitution d'intérêt n'est observée que dans le DMF et une conversion de 60 % n'a été observée qu'après cinq jours de réaction. De plus, les tentatives de purification du complexe n'ont pas abouti au complexe d'intérêt. Il a été récupéré en fin de colonne un complexe présentant un adduit avec le DMF. Cette approche a dès lors été abandonnée. Dans un second temps, nous nous sommes attachés à la synthèse de métallo-peptides de dirhodium (II) par échange de ligand suivant les descriptions de la littérature. Nous avons ainsi réalisé la thioalkylation de la cystéine modèle par un bras iodopropionique puis mis en œuvre l'échange de ligand. Le suivi réactionnel en LCMS a montré la formation du complexe d'intérêt. Nous avons alors procédé à la thioalkylation d'un mini-peptide (AcDGFFCNH₂) par un bras iodopropionique. Le peptide alkylé a été engagé dans une réaction d'échange de ligand. Le suivi LCMS de cet échange nous a permis d'observer la formation du complexe d'intérêt. Le couplage MS permettant d'observer le pic moléculaire attendu.

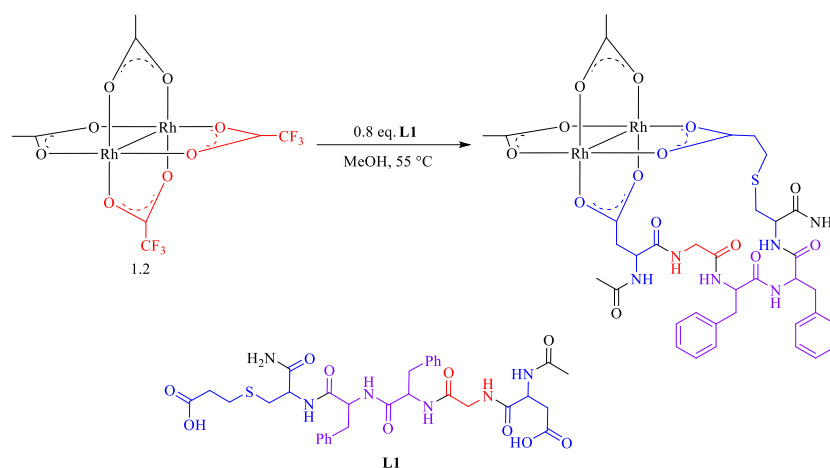


Figure 2 Synthèse de métallo-peptide de Rh(II) par échange de ligand

Le complexe issu de cet échange est en cours de purification pour une caractérisation plus poussée. Par ailleurs, il est envisagé un suivi de la réaction d'échange de ligand par RMN et l'étude de l'influence de la substitution sur la structure de l'édifice peptidique. Le complexe mis en œuvre comporte un fragment AcFFNH₂ formant des fibrilles. On peut s'interroger sur

la capacité de ce complexe à s'insérer dans des édifices supramoléculaires et l'impact de cet assemblage sur les propriétés catalytiques. Le complexe sera engagé dans les réactions modèles de cyclopropanation du styrène et de Doyle-Kirmse.

Enfin, dans le troisième chapitre nous avons décrit les travaux réalisés pour un accès à un motif VCP donneur/accepteur par une réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire. Nous avons pu développer une voie de synthèse permettant l'accès à divers dérivés α -diazoester avec des rendements globaux entre 21 et 64 % en produit isolé. Ces dérivés diazoïques ont alors été engagés dans une réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire catalysée par des complexes de dirhodium (II). Cette réaction de DKi a permis un accès chimiosélectif, quantitatif et diastéréosélectif à des VCP donneur/accepteur. Celle-ci présente une cinétique rapide à température ambiante. Dans le cas des dérivés aryles thioethers cette réaction s'est avérée sensible à l'encombrement stérique des positions ortho du cycle aromatique. Il a été observé qu'un encombrement relatif de cette position permet un accès quantitatif au VCP (dérivé **165**). Cependant, dès que ces deux positions sont encombrées, le rendement en VCP chute et d'autres produits issus de réactions de transfert de carbène sont observés. (dérivé **166**)

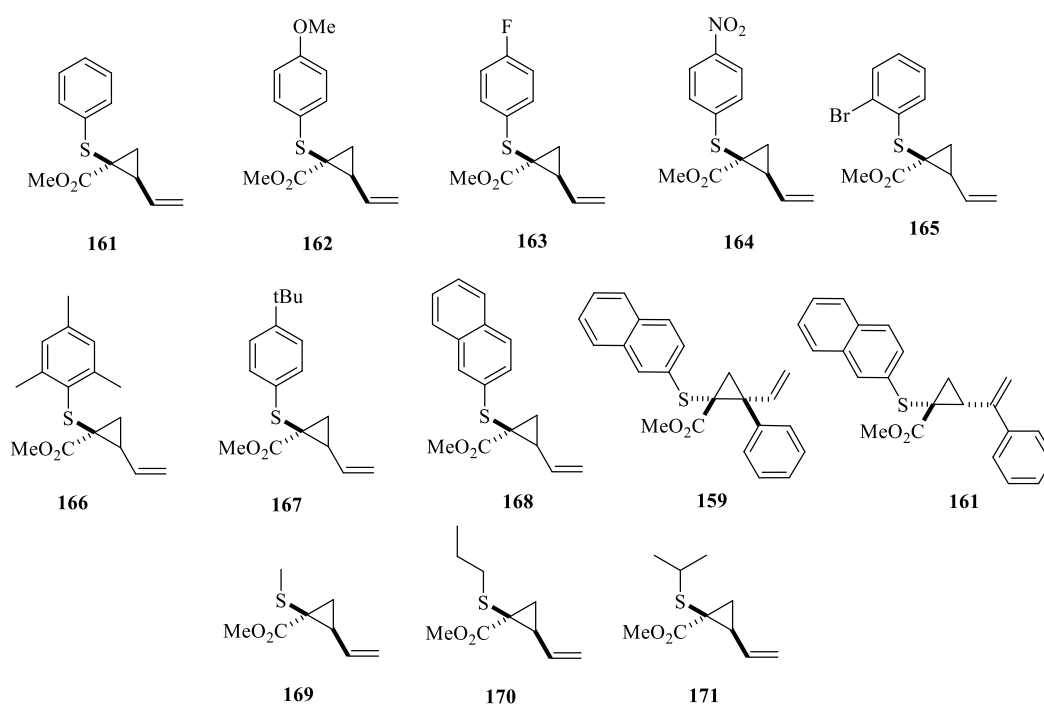


Figure 3 VCP synthésisés par réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire

La réaction de DKi développée s'est avérée robuste et permet l'accès à des VCP présentant des carbones quaternaires vicinaux (dérivé **159**). Cette réaction ne semble pas sensible à l'encombrement stérique de l'oléfine. (dérivés **159** et **161**)

Les travaux de thèses menés permettent d'entrevoir des développements à poursuivre autour de l'accès à de petits cycles substitués par des chalcogènes via une réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire. Comme évoqué dans ce chapitre, nous avons montré la possibilité d'un accès à des VCP séléniés.

Par ailleurs, nous pensons que cette réaction peut être étendue à l'obtention d'autres squelettes carbonés cycliques tel que le cyclobutane. Nous avons évalué cette idée avec la synthèse d'un précurseur diazoïque **193** comportant deux groupements méthylènes entre la double liaison et la fonction diazoïque. Le premier essai de catalyse en tube RMN a montré la même efficacité que celle observée pour la formation de VCP. Il est à noter qu'une cinétique plus lente semble être observée. La RMN ^1H brut indique la formation exclusive et diastéréosélectif du vinylcyclobutane **195**. (Figure 5)

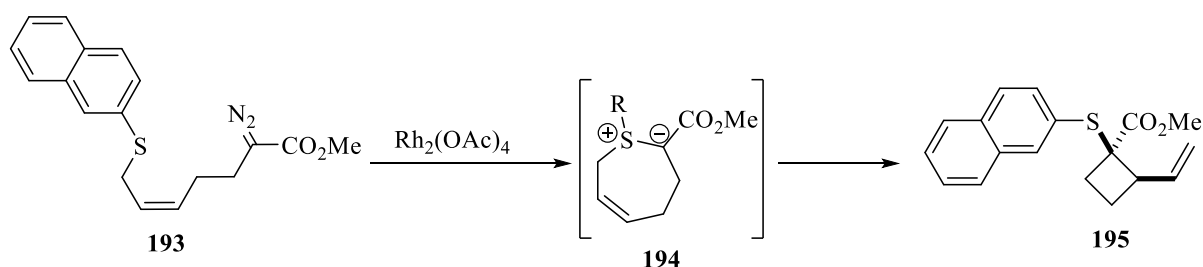


Figure 4 Formation du vinylcyclobutane **195**

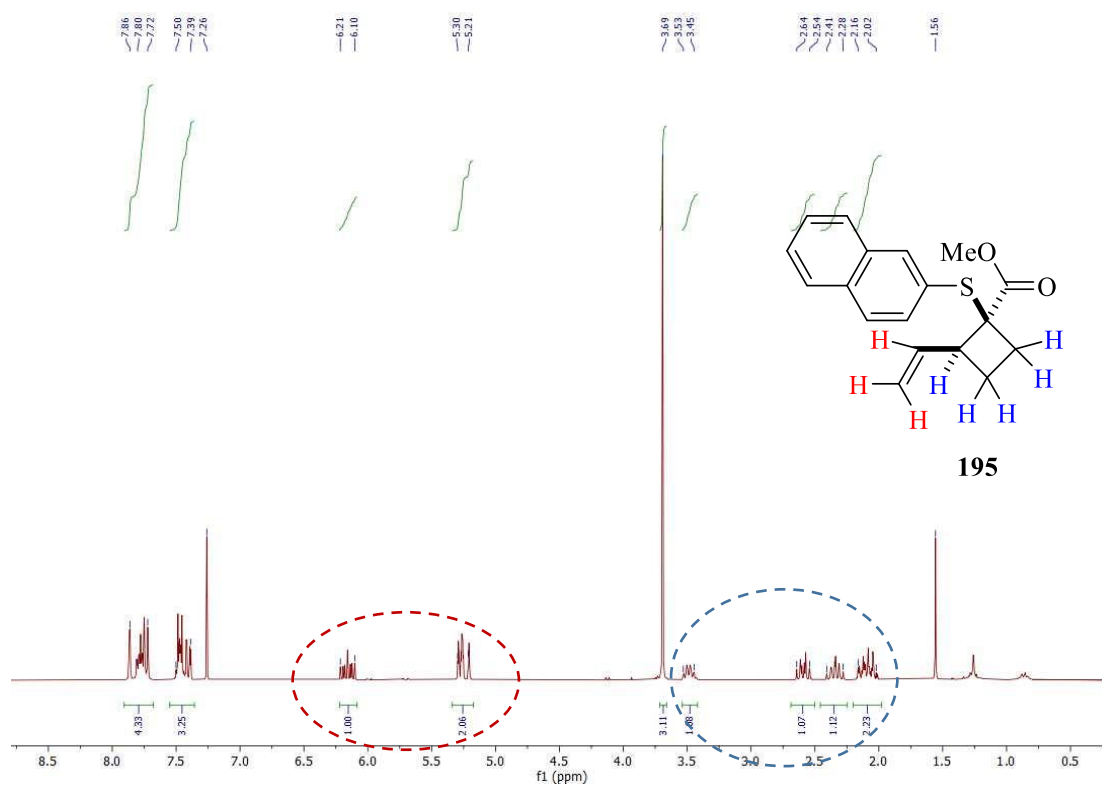


Figure 5 RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) Brut réactionnel de **195**

L'exploitation de cette approche de synthèse de petits cycles substitués par des chalcogènes lourds semble donc une thématique qui pourra poursuivre son développement à la suite de ces travaux de thèse. Bien entendu, une extension aux dérivés oxygénés et azotés apparaît également envisageable. Il nous paraît naturel d'envisager une convergence entre les métallo-peptides de dirhodium (II) synthétisés et un accès énantiosélectif à des VCP par DKi. Par ailleurs, l'accès observé à des 2-pyrazolines en présence de dérivés phosphorés nécessiterait également une étude plus approfondie que celle que nous avons pu conduire ici.

Partie Expérimentale

General Information

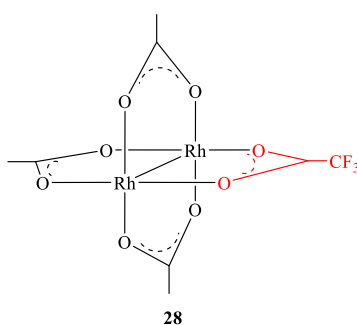
All chemicals were purchased from commercial sources and used as received unless otherwise noted. Solvents used were all commercial grade and used as received with no drying unless otherwise noted; all reactions were performed in oven-dried glassware under ambient atmosphere unless otherwise stated. Deuterated solvents for NMR spectroscopic analysis were purchased from Euriso-top.

Proton nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy experiments were performed in deuterated solvents. ^1H NMR, ^{13}C NMR and ^{19}F spectra were recorded on 300 Avance (300 MHz), 400 Avance (400 MHz) and 400 AvanceIII (400 MHz) Bruker spectrometers. All spectra were recorded at ambient temperature (298 K). Chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to the residual protium in the solvents (^1H) or the solvent carbon (^{13}C) as internal standards. Multiplicity of signals is indicated using the following abbreviations: s (singlet), b (broad), d (doublet), t (triplet), q (quartet), dd (doublet of doublets), dt (doublet of triplet), td (triplet of doublet), hept (heptet) and m (multiplet). Coupling constants are reported in hertz (Hz). Reactions were monitored using Merck Silica gel 60 F₂₅₄ glass backed plates. TLC plates were visualized by UV fluorescence ($\lambda = 254, 365$ nm), and stained with solution of KMnO_4 or Phosphomolybdic acid, or under a I_2 atmosphere. Synthesis of dirhodium complexes were monitored using reverse-phase chromatography (RP-HPLC). Flash column chromatography was performed using an automated Interchim puriFlash system using pre-packed Interchim Si HP-30 μm Silica gel cartridges. Unless otherwise noted, the loading of the cartridge is performed by a dryload technique on Celite (The mass to be purified is mixed with a triple celite mass and minimal amount of the less polar solvent for the purification. The nit is evaporated to dryness.) Infra-Red spectroscopy (IR) spectra were recorded on Cary 630 FT-IR Agilent Technologies spectrometer with frequencies expressed in cm^{-1} . UV/Vis spectra were recorded on an Agilent 8453 Spectroscopy System using a 10 mm Quartz cuvette. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded using either electrospray ionization (ESI) or desorption chemical ionization (DCI) using a Waters GCT Premier or Sciex QTRAP 4500 AB or Thermo Fisher Scientific DSQ II spectrometers. Chiral gas chromatography was realized on 7820A GC system Agilent Technologies.

Chapter II

Synthesis of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n(\text{tfa})_{4-n}$ complexes **28** and **29**

A round-bottom flask equipped with magnetic stir bar was charged with $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (1.0 g; 2.3 mmol) and THF (52 mL). The flask was swirled until the solid dissolved completely before 40 mol% TFA was added. The reaction mixture was capped loosely and stirred at 53°C. The reaction was monitored by RP-HPLC. After 2.5h, HPLC showed that $\text{Rh}_2(\text{OAc})_3(\text{tfa})_1$ and *cis*- $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2(\text{tfa})_2$ complexes were formed in efficient amount for purification. At that point, the reaction was quenched with MeCN (20 mL) and concentrated under reduce pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with 1:2 Ethyl acetate/ cyclohexane. As expected, the products elute in reverse order that observed by RP-HPLC. Fractions containing the desired product ware combined, and the product was dried in vacuo to yield $\text{Rh}_2(\text{OAc})_n(\text{tfa})_{4-n}$ complexes as green powders. Extended the reaction to 4 h provide *cis*- $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2(\text{tfa})_2$ in 50 % yield.

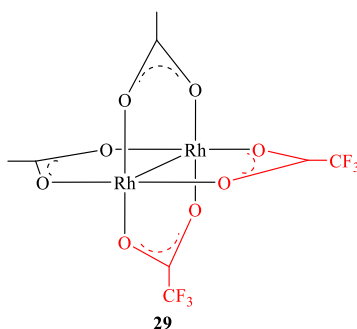


$\text{Rh}_2(\text{OAc})_3(\text{tfa})_1$: 45 %.

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) 1.84 (s, 6H), 1.83 (s, 3H).

^{19}F NMR (300 MHz, CD_3CN) -75.7.

ESI-MS (+) m/z: 519.07 (MH)⁺ + 2MeCN



cis-Rh₂(OAc)₂(tfa)₂ 50 %.

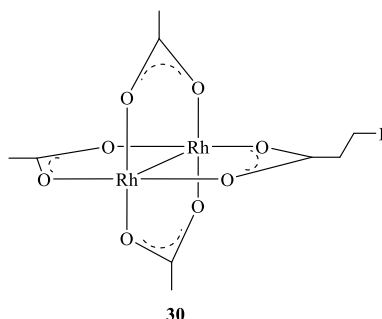
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) 1.85 (s, 6H).

¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃CN) -74.6.

ESI-MS (+) m/z: 634.15 (MH)⁺ + 2MeCN

Synthesis of complexes 30 and 31

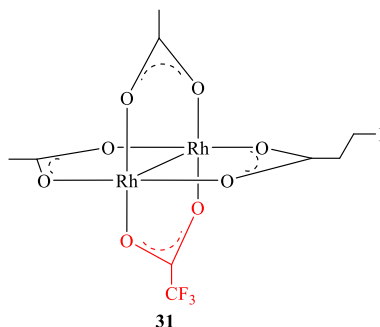
A round-bottom flask equipped with magnetic stir bar was charged with **28** or **29** (1.0 g; 2.3 mmol) and THF (52 mL). The flask was swirled until the solid dissolved completely before 40 mol% TFA was added. The reaction mixture was capped loosely and stirred at 53°C. The reaction was monitored by RP-HPLC. After 2.5h, HPLC showed that Rh₂(OAc)₃(tfa)₁ and *cis*-Rh₂(OAc)₂(tfa)₂ complexes were formed in efficient amount for purification. At that point, the reaction was quenched with MeCN (20 mL) and concentrated under reduce pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography, eluting with 1:2 Ethyl acetate/ cyclohexane. As expected, the products elute in reverse order that observed by RP-HPLC. Fractions containing the desired product ware combined, and the product was dried in vacuo to yield Rh₂(OAc)_n(tfa)_{4-n} complexes as green powders. Extended the reaction to 4 h provide *cis*-Rh₂(OAc)₂(tfa)₂ in 50 % yield.



Yield: 60 %

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) 3.70 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.35 (s, 3H).

ESI-MS (+) m/z: 623.8 (MH)⁺ + MeCN



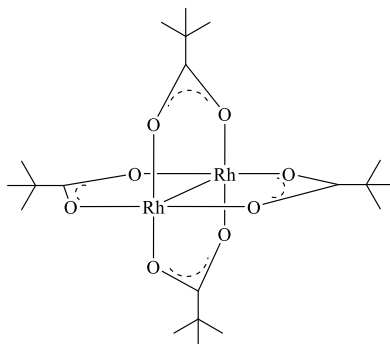
Yield : 65 %

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) 3.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.27 (s, 3H).

¹⁹F NMR (300 MHz, CD₃CN) -75.5.

ESI-MS (+) m/z: 677.8 (MH)⁺ + MeCN

Synthesis of Rh₂(OPiv)₄



In a Schlenk equipped with magnetic stir bar, Rh₂(OAc)₄ (40.4 mg) was dissolved in pivalic acid (2 mL). The mixture was heating at 130 °C under Argon atmosphere for 30 min. After cooling of the mixture to room temperature, dark blue-green crystals were deposited. The excess pivalic acid was removed by heating under vacuum at 140°C to left a light-green powder. The powder was dissolved in 20 mL of a 1:1 mixture of CHCl₃-benzene then filtered. The filtered solution was evaporated by heating at 130°C under vacuum to afford Rh₂(Piv)₄ complex as light-green powder.

Yield: 75%.

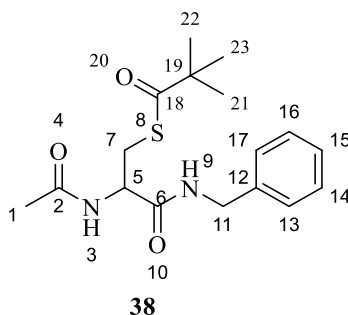
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 1.02 (s, 36H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN) 199.1, 40.9, 27.8.

ESI –MS : 611.1 (MH)⁺ MeCN

Synthesis of 38

To a degassed solution of THF, N-acetylcysteine (5.0 g, 30.0 mmol) were added and the middle was cooled to 0 °C. Then PivCl (2.0 eq.) and NMM (2.5 eq.) were successively added and the was allowed to warm at room temperature. After 1 hour at room temperature the middle was cooled again to 0 °C and another 2.5 eq. of NMM was added to the solution followed by 1.5 eq. of benzylamine. The middle was allowed to warm to room temperature and the reaction was stirred for 16 hours. After the addition of a few milliliters of water, the solution was then acidified with HCl (2M) to pH=7-8 and evaporated under vacuum to give a white solid in water. The precipitation of the product was performed at 0 °C in water. The final precipitate was filtrated under vacuum, washed with iced water and dried. **38** was obtained as a thin powder.



Yield : 82 %

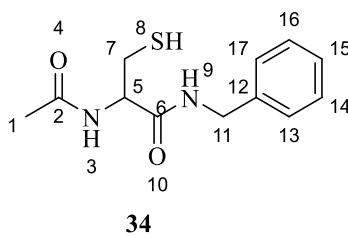
^1H NMR (300 MHz, DMSO) 8.59-8.55 (t, J= 12Hz, 1H, H9), 8.21-8.18 (d, J= 9Hz, 1H, H3), 7.33-7.22 (m, 5H, HAro), 4.47-4.39 (m, 1H, H5), 4.34 - 4.20 (m, 2H, H11), 3.24-2.96 (m, 2H, H7), 1.85 (s, 3H, H1), 1.16 (s, 9H, H21, H22, H23).

^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) 205.1 (C18), 169.7 (C6), 169.2 (C2), 139.1 (C12), 128.2 (C14, C16), 127.1 (C15), 126.7 (C17, C13), 51.8 (C5), 42.1 (C11), 30.2 (C7), 26.9 (C21, C22, C23), 22.5 (C1).

ESI –MS (+) m/z 337.2 (MH)⁺

Synthesis of 34

To **38** in degassed MeOH, 2.0 eq. of K₂CO₃ were added. After 1,5 hour of stirring, the evolution of the reaction was monitored by TLC. (DCM/MeOH 98/2) After completion of the reaction the middle was acidified with an HCl solution (2M) to pH=6-7. Then after addition of water, the middle was evaporated at rotary evaporator. The residue was diluted in water and organic phase was extract with ethyl acetate (3 x 10 mL). organic phases were dried and the final solution was evaporated under vacuum to afford a white solid. The white solid was dissolved in MeOH and then hot pentane was added. The resulting solution and possible precipitate was placed in a cool place for several hours. After precipitation, the resulting white solid was washed with cold pentane, filtered and dried under vacuum to give N acetyl cysteine benzylamide **34** as a thin white powder.



Yield : 98 %

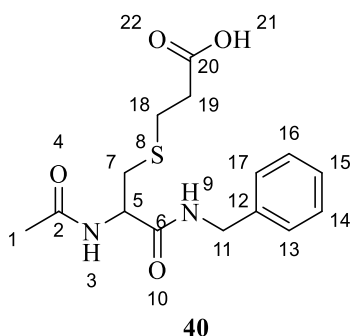
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) 7.38 - 7.29 (m, 4H, H13, H14, H16, H17), 7.25 (m, 1H, H15), 4.51 (m, 1H, H5), 4.42 (s, 2H, H11), 2.98 - 2.74 (m, 2H, H7), 2.04 (s, 3H, H1).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 173.5 (C6), 172.4 (C2), 139.7 (C12), 129.5 (C14, C16), 128.5 (C15), 128.2 (C17, C13), 57.3 (C5), 44.2 (C11), 26.9 (C7), 22.5 (C1).

ESI-MS (+) m/z 253.1 (MH)⁺

Procedure for thioalkylation of cysteine

TCEP (1.0 eq.) was dissolved in a degazed solution of methanol saturated with ammonia (7N) at room temperature and then cooled to 0 °C. Peptide or cystéine (1.0 eq.) was then dissolved and 3-iodopropionic acid (10 eq.) was added in one portion to the middle. After 1h at 0 °C, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and the pH was adjusted to 6-7 with acetic acid. Purification by reverse column chromatography to provide product after lyophilization as white powder.

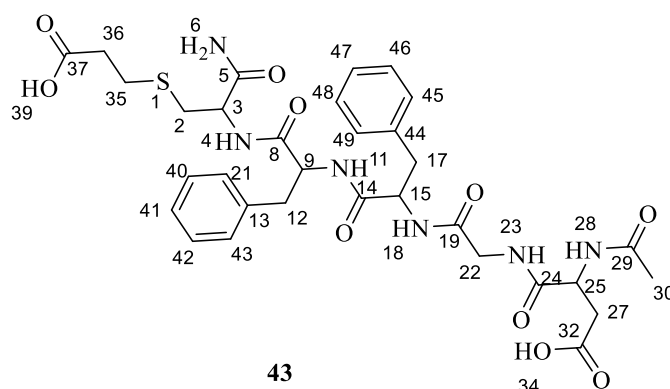


Yield : 79 %

¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.31-7.29 (m, H13, H14, H16, H17), 7.26-7.22 (m, 1H, H15), 4.56-4.53(dd, J= 6.0Hz, J= 7.4Hz, 1H, H5), 4.39 (s, 2H, H11), 2.99-2.95 (m, 1H, H7), 2.80-2.76 (m, 3H, H7, H18), 2.58 (t, J= 7.3 Hz, 2H, H19), 2.00 (s, 3H, H1).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) 175.58 (C20), 173.39 (C2), 172.75 (C6), 139.62 (C17, C13), 129.51 (C16, C14), 128.50 (C17), 128.19 (C15), 54.59 (C5), 44.16 (C11), 35.48 (C19), 34.76 (C7), 28.16 (C18), 22.47 (C1).

HRMS (ESI+) calcd for : C₁₅H₂₁N₂O₄S (MH⁺); 325.1222 found : 325.1229



Yield : 80 %

¹H NMR (500 MHz, MeOD) 7.31 - 7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.20 - 7.15 (m, 3H), 4.69, 4.66, 4.62 - 4.59 (m, 2H), 4.52 - 4.50 (m, 2H), 4.49 - 4.46 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 3.74 - 3.70 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 3.0 - 2.98 (m, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 3H), 2.84 - 2.78 (m, 3H), 2.62-2.59 (t, J= 7.1 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H).

¹³C NMR (126 MHz, MeOD) 175.5, 174.4, 174.3, 174.0, 173.6, 173.5, 173.2, 171.8, 138.5, 138.4, 130.4, 130.2, 129.6, 129.5, 127.9, 127.7, 56.9, 56.6, 54.2, 51.6, 44.0, 38.4, 38.1, 36.5, 35.4, 34.5, 28.1, 22.6.

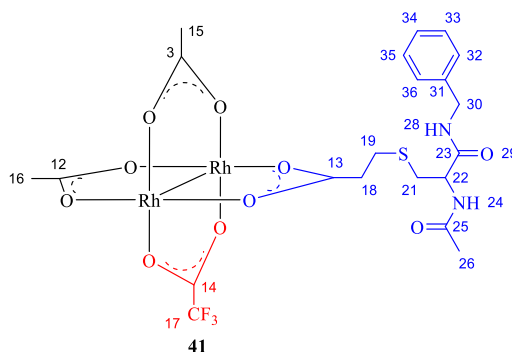
HRMS (ESI+) calcd for : C₃₂H₄₁N₆O₁₀S (MH⁺); 701.2605 found : 701.2609

Procedure for ligand exchange in water/methanol

A vial was charged with purified carboxylate ligand (0.7 eq.), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2(\text{tfa})_2$ (1.0 eq.), and a mixture water/MeOH (50/50 v/v) (1.0 mL) and equipped with a PTFE-coated magnetic stir bar. The pH of the mixture was adjusted to 4-5 by addition of HCl and NaOH. The reaction was stirred at 50°C overnight. After 16 h, analytical RP-UPLC showed that the reactants were consumed. The mixture was then purified by reverse flash chromatography.

Procedure for ligand exchange in methanol

A vial was charged with purified carboxylate ligand (4.63 mg, 3.06 μmol), $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2(\text{tfa})_2$ (1.52 mg, 3.07 μmol), and MeOH (1.0 mL) and equipped with a PTFE-coated magnetic stir bar. The reaction was stirred at 50°C overnight. After 16 h, analytical RP-UPLC showed that the reactants were consumed. The mixture was then purified by reverse flash chromatography.



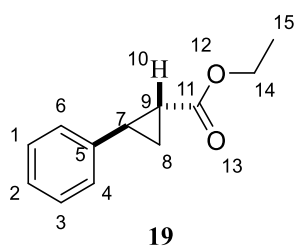
ESI-MS (+) m/z: 760.8 (MH)⁺

Procedure for ligand exchange in THF/methanol

A vial was charged with carboxylate ligand, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_2(\text{tfa})_2$ (1.5 eq.), and a mixture THF/MeOH (95/5) and equipped with a PTFE-coated magnetic stir bar. The reaction was stirred at 80°C overnight. After 16 h, analytical RP-UPLC showed that the reactants were consumed. The solution is diluted in pentane to precipitate the desired complex. After filtration sec pac DCM then Methanol. The mixture was then purified by reverse flash chromatography.

Procedure for cyclopropanation

In a Schlenk equipped with magnetic stir bar, styrene (1 eq.) and $\text{Rh}_2(\text{Piv})_4$ (0.5mol%) was dissolved in DCM or in mq water. A solution of DCM and diazo compound (3 eq.) was added dropwise during 1h. After addition, the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduce pressure and the product was purified by silica gel column chromatography petroleum ether/ ethyl acetate to give the desired product.

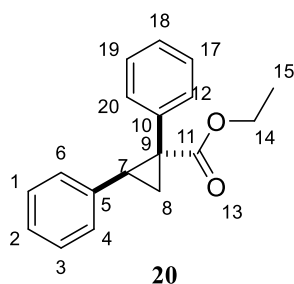


Yield: 81 %.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.31 - 7.27 (m, 2H, H1, H3), 7.26 - 7.23 (m, 1H, H2), 7.23 - 7.17 (m, 1H, H4, H6), 7.12 - 7.11 (m, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H14), 2.62 (m, 1H, H7), 1.93 - 1.87 (m, 1H, H, H9), 1.63 - 1.57 (m, 1H, H, H8), 1.35 - 1.27 (m, 1H, H8), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H15).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) 173.4 (C11), 140.2 (C5), 128.5 (C1, C3), 126.5 (C2), 126.2 (C4, C6), 60.7 (C14), 26.2 (C9), 24.2 (C7), 17.1 (C8), 14.3 (C15).

FTIR (ν , cm^{-1}) 1720 (CO, ester)



Yield: 82 %

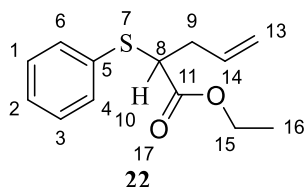
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.13 - 7.01 (m, 8H, H1, H3, H4, H6, H2, H17, H19, H20), 6.78-6.75 (m, 2H, H2, H18), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H14), 3.13-3.07 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 7.3$ Hz, 1H, H8), 2.15-2.10 (dd, $J = 9.3$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H8), 1.89-1.85 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 4.9$ Hz, 1H, H7), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.7 (C11), 140.5 (C10), 136.7 (C5), 130.3 (C19, C17), 129.2 (C2), 128.4 (C20, C12), 128.1 (C18), 127.4 (C1, C3), 126.9 (C4, C6), 60.8 (C14), 38.2 (C7), 33.1 (C9), 18.0 (C8), 13.9 (C15).

FTIR (v, cm⁻¹) 1709 (CO, ester)

Procedure for Doyle-Kirmse

In a Schlenk equipped with magnetic stir bar, allyl phenyl sulfide (1 eq.) and Rh₂(Piv)₄ (0.5 mol%) was dissolved in DCM. A solution of DCM and diazo compound (3 eq.) was added dropwise during 1h. After addition, the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduce pressure and the product was purified by silica gel column chromatography petroleum ether/ ethyl acetate to give the desired product.



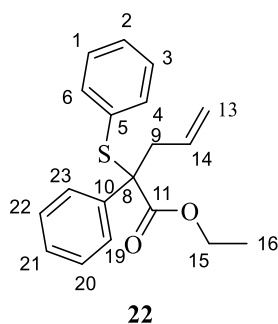
Yield: 70 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.48-7.45 (m, 2H, H4, H6), 7.33-7.29 (m, 3H, H1, H2, H3), 5.88-5.74 (m, 1H, H14), 5.16-5.08 (m, 2H, H13), 4.15 (q, J= 7.04Hz, 2H, H15), 3.70 (dd, J= 8.6Hz, J= 6.4 Hz, 1H, H10), 2.69-2.46 (m, 2H, H9), 1.17 (t, J= 7.04Hz, 3H, H16).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.7 (C11), 134.0 (C5), 133.2 (C14), 131.3 (C4, C6), 129.0 (C1, C3), 128.1 (C2), 118.1 (C13), 61.2 (C15), 50.3 (C8), 35.9 (C9), 14.2 (C16).

FTIR (v, cm⁻¹) 1731 (CO, ester)

ESI –MS : 237.1 (MH⁺)



Yield: 82 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.30 – 7.23 (m, 6H, HAro), 7.19 – 7.13 (m, 4H, HAro), 5.98 – 5.88 (m, 1H, H14), 5.13 – 5.05 (m, 2H, H13), 4.25 – 4.10 (m, 2H, H15), 2.94 – 2.80 (m, 2H, H9), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H, H16).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.9 (C11), 140.1 (C10), 136.9 (C14), 133.3 (C5), 131.0 (C4, C6), 129.3 (C1, C3), 128.5 (C21), 128.1 (C2), 127.6 (C20, C22), 127.5 (C19, C23), 118.9 (C13), 64.4 (C8), 61.9 (C15), 40.6 (C9), 14.1 (C16).

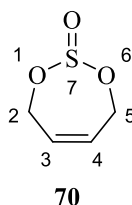
FTIR (v, cm⁻¹) 1723 (CO, ester)

ESI –MS : 299.1 (MH)⁺

Chapter III

Synthesis of cyclic sulfide 70

In a dry 100 mL round bottom flask, 5.10 g of dry imidazole (7.5 mmol) was dissolved in 50 mL of dichloromethane. 5.46 mL (7.5 mmol) of thionyl chloride were added via syringe. In a dry 250 mL round bottom flask 4.93 mL (6.0 mmol) of the alcohol were dissolved in 15 mL of dichloromethane. The first solution was added to the latter in a dropwise fashion. After the addition, the reaction was stirred for an additional hour. Water was added and the aqueous solution extracted with dichloromethane. The organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under vacuum. The remaining liquid was purified via flash chromatography using a 15/85 mixture of ethyl acetate/hexanes as the eluent.



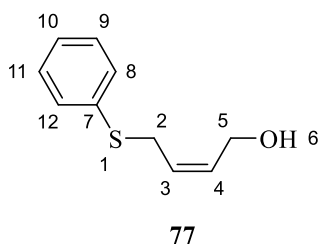
Yield: 98 %.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.84 – 5.75 (m, 2H, H₃, H₄), 5.00 – 4.93 (m, 2H, H₂), 4.49 – 4.43 (m, 2H, H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 128.8 (C₃, C₄), 61.0 (C₂, C₅).

Synthesis of thioether 70

In a dry 250 mL round bottom flask, 3.5 g (30.0 mmol) of 4,7-dihydro-1,3,2-dioxathiepine 2-oxide were added to 15 mL of DMF (1.83 g, 26.1 mmol) of thiophenol and (X g, 26.1 mmol) DIPEA were added all at once. The reaction mixture was stirred for one hour at 100 °C. The reaction was quenched by adding 30 mL of a saturated ammonium chloride solution. The aqueous layer was extracted with diethyl ether and the organic layer was washed with water. After drying the organic layer with sodium sulfate it was concentrated under vacuum and purified by flash chromatography (cyclohexane/EtOAc).



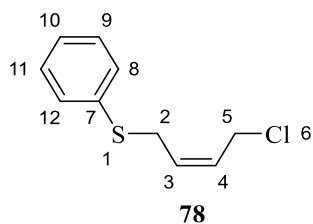
Yield: 93 %.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) 7.39-7.36 (m, 2H, H12, H8), 7.33-7.29 (m, 2H, H11, H9), 7.25-7.21 (m, 1H, HAro, H10), 6.07 -5.80 (m, 1H, H3), 5.41-31 (m, 2H, H4), 3.99 (m, 2H, H5), 3.62 (m, 2H, H2), 2.59 (t, ³J_{H6-H5} = 5.5 Hz, H6, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) 133.7 (C7), 130.6 (C8, C12), 129.8 (C9, C11), 129.1 (C10), 127.7 (C4), 126.8 (C3), 58.1 (C5), 31.4 (C2).

Synthesis of thioether 78

A 50mL schlenk was charged with 2,4,6-trichloro-[1, 3, 5]-triazine (TCT) (165 mg, 0.9 mmol) and dry DMF (2 mL) at 25°C. After the formation of a white solid, the reaction was monitored until complete disappearance of TCT. Then 20 mL of DCM was added, followed by **77** (0.8 mmol, 150 mg). The mixture was stirred at room temperature overnight. Water (20 mL) was added then the organic phase washed with 15 mL of saturated solution of Na₂CO₃ and brine. The organic layer was dried and the product was purified by flash column chromatography on silica (DCM/EtOAc). The desired product is obtained as a colorless oil. m=155 mg.



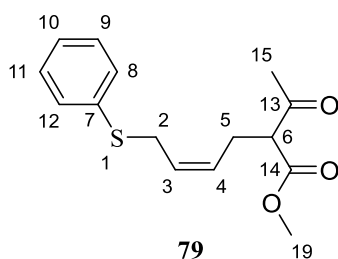
Yield: 98 %.

¹H (300 MHz, CD₃CN) 7.39-7.36 (m, 2H, H12, H8), 7.33-7.29 (m, 2H, H11, H9), 7.25-7.21 (m, 1H, H10), 5.73-5.66 (m, 2H, H3, H4), 4.04 (m, 2H, H5), 3.66 (m, 2H, H2).

¹³C (75 MHz, CD₃CN) 130.9 (C7), 130.6 (C12, C8), 129.9 (C11, C9), 129.1 (C10), 128.7 (C3), 127.5 (C4), 39.9 (C5), 31.0 (C2).

Synthesis of 79

Under nitrogen atmosphere, NaH (60% in oil, 2.0 eq.) was added into dried THF (150 mL), and the mixture was cooled to 0 °C. With magnetic stirring, methylacetoacetate (2.0 eq.) was added dropwise. When the vigorous generation of hydrogen gas ceased, the mixture was warmed to room temperature. Allyl chloride **78** (1.0 eq.) was then added dropwise, and the mixture was allowed to stirred for 12 h at room temperature. After NH₄Cl saturated solution (40 mL) was added to quench the reaction. The mixture was further diluted with water and extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo* to remove the volatile compounds. Purification of compound by flash chromatography. (Cyclohexane/EtOAc)



Yield: 5 %.

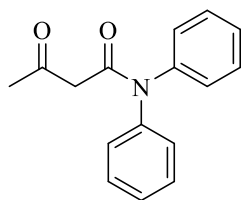
¹H (300 MHz, CD₃CN) 7.39 - 7.19 (m, 5H, H8 – H12), 5.62 - 5.51 (m, 1H, H3), 5.44 – 5.34 (m, 1H, H4), 3.67 (s, 3H, H19), 3.61 (m, 2H, H5), 3.44 (t_{app.}, ³J_{H6-H5} = 4.5 Hz, 1H, H6), 2.46 (m, 2H, H2), 2.15 (s, 3H, H7)

¹³C (75 MHz, CD₃CN) 130.9 (C7), 130.6 (C12, C8), 129.9 (C11, C9), 129.1 (C10), 128.7 (C3), 127.5 (C4), 39.9 (C5), 31.0 (C2).

FTIR (ν, cm⁻¹) 1739 (CO ketone), 1714 (CO ester).

Synthesis of β-keto-amide

N-phenylalanine (2.0 g, 11.8 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in toluene (100 mL) and diketene acetone adduct (2.36 mL, 17.7 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise over a period of 5 min. After complete addition, the reaction was stirred at room temperature for 15 min and then stirred under reflux for 12 h. After cooling to room temperature and removing the solvent *in vacuo*, the crude product was purified by flash chromatography to afford the 3-oxobutanamide as an isomeric mixture of the keto and enol isomer as a red oil.



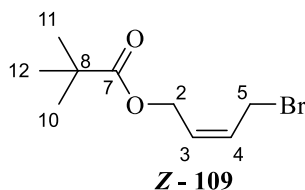
Yield: 40 %

Data analysis identical to the data reported by *Organic Letters* **2018**, 20 (24), 7933.

Ring opening of **92** with PivBr

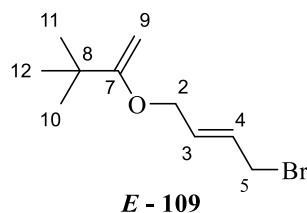
Pivaloyl bromide was prepared by addition of 1.2 eq. LiBr to the corresponding acid chlorides (1.0 eq.) in a 5 mL pear shaped flask and stirred for 10 min under closed vessel conditions at rt. When the acid chloride completely converted into acid bromides, the generated pivaloyl bromide was used without purification.

The reaction was carried out by addition of pivaloyl bromide (1.1 eq.) to dihydrofuran **92** (1.0 eq.) in a 10-mL round-bottomed flask under solvent free conditions at rt. The reaction mixture was stirred at room temperature and monitored by TLC. Upon completion, the reaction mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL). The resulting solution was extracted again with EtOAc (10 mL) and the combined organic layers were dried over MgSO₄. The mixture was then concentrated in vacuo to yield the corresponding product.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.85 (dt, ³J_{H3-H4} = 11.2 Hz, ³J_{H3-H2} = 6.4 Hz, 1H, H3), 5.61 (dt, ³J_{H3-H4} = 11.2 Hz, ³J_{H4-H5} = 7.2 Hz, 1H, H4), 4.67 (d, ³J_{H5-H4} = 7.2 Hz, 2H, H5), 4.26 (d, ³J_{H2-H3} = 6.4 Hz, 2H, H2), 1.19 (s, 9 H, H10-12).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 178.9 (C7), 133.3 (C3), 126.0 (C4), 60.2 (C2), 58.6 (C10-C12), 38.9 (C8), 27.3 (C5).

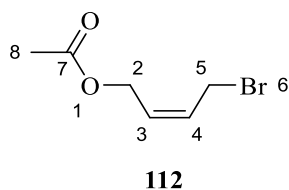


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.95 (dtd, ³J_{H3-H4} = 14.2 Hz, ³J_{H3-H2} = 7.3 Hz, ³J_{H3-H5} = 1.2 Hz, 1H, H3), 5.86 (dtd, ³J_{H3-H4} = 14.2 Hz, ³J_{H4-H5} = 5.4 Hz, ³J_{H4-H2} = 0.9 Hz, 1H, H4), 4.58 (dd, ³J_{H5-H4} = 5.4 Hz, ³J_{H3-H5} = 1.2 Hz, 2H, H5), 3.96 (dd, ³J_{H2-H3} = 7.3 Hz, ³J_{H4-H2} = 0.9 Hz, 2H, H2), 1.22 (s, 9H, H10-12).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 178.3 (C7), 129.5 (C3), 129.5 (C4), 63.5 (C10-C12), 39.0 (C8), 31.7 (C2), 27.4 (C5).

Synthesis of 112

A flame-dried flask was charged with 2,5-dihydrofuran (10 mL, 0.132 mol) and acetyl bromide (20 mL, 0.271 mol) under argon and fitted with a glass stopper. After stirring for 5 d, the reaction mixture was poured into saturated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with water, then brine and dried (MgSO₄). Concentration in vacuo and flash column purification (silica gel, 10 % EtOAc in hexanes) gave **112** as a colorless oil.



Yield : 97 %

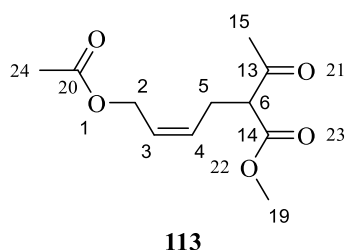
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.98 – 5.89 (dt, ³J_{H3-H4} = 13.7 Hz, ³J_{H2-H3} = 6.8 Hz, 1H, H3), 5.73 – 5.65 (dtt, ³J_{H3-H4} = 13.7 Hz, ³J_{H5-H4} = 8.4 Hz, ⁴J_{H2-H4} = 1.4 Hz, 1H, H4), 4.70 – 4.67 (dd, ³J_{H2-H3} = 6.8 Hz, ⁴J_{H2-H4} = 1.4 Hz, 2H, H2), 4.03 – 4.00 (d, ³J_{H5-H4} = 8.4 Hz, 2H, H5), 2.08 (s, 3H, H8).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 170.7 (C7), 129.8 (C3), 128.1 (C4), 59.1 (C8), 25.7 (C2), 20.9 (C5).

FTIR ν (cm⁻¹) 1735 (CO ester).

Synthesis of 113 and 114

Under nitrogen atmosphere, NaH (60% in oil, 2.0 eq.) was added into dried THF (150 mL), and the mixture was cooled to 0 °C. With magnetic stirring, corresponding keto-ester/amide (2.0 eq.) was added dropwise. When the vigorous generation of hydrogen gas ceased, the mixture was warmed to room temperature. Allyl bromide **112** (1.0 eq.) was then added dropwise, and the mixture was allowed to stirred for 12 h at room temperature. After NH₄Cl saturated solution (40 mL) was added to quench the reaction. The mixture was further diluted with water and extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo* to remove the volatile compounds. Purification of compound by FC or distillation.



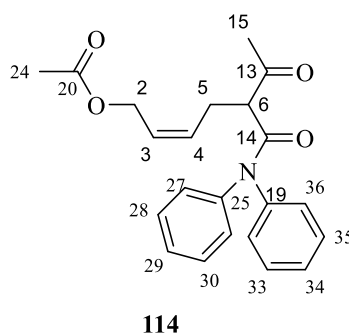
The residue was purified by distillation under reduce pressure (P= 0.06 mbar, T= 109°C) gave **113** (11.2 g, 92 % yield) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.63 - 5.46 (m, 2H, H3, H4), 4.67 - 4.55 (m, 2H, H2), 3.71 (s, 3H, H19), 3.53 - 3.48 (t, ³J_{H6-H5} = 7.3 Hz, 1H, H6), 2.65 - 2.60 (t, J= 7.3 Hz, 2H, H5), 2.22 (s, 3H, H15), 2.03 (s, 3H, H24).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 202.1 (C13), 170.9 (C20), 169.6 (C14), 130.0 (C3), 126.6 (C4), 60.1 (C2), 59.0 (C6), 52.6 (C19), 29.4 (C15), 26.2 (C5), 21.0 (C24).

FTIR ν (cm⁻¹) 1735 (CO acetate), 1716 (CO ketone), 1684 (CO ester).

MS (DCI - CH₄) : (MH⁺- Ac - H₂O) 169.0869



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.43-7.20 (m, 10H, H27, H28, H29, H30, H31, H32, H33, H34, H35, H36), 5.69 - 5.53 (m, 2H, H3, H4), 4.70 - 4.55 (m, 2H, H2), 3.66 - 3.61 (dd, J= 6.1 Hz, J=

8.6 Hz, 1H, H6), 2.85 - 2.76 (m, 1H, H5), 2.63 - 2.54 (m, 1H, H5), 2.11 (s, 3H, H15), 2.03 (s, 3H, H24).

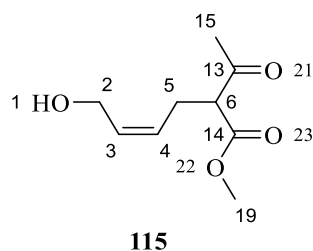
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 203.4 (C13), 170.9 (C20), 169.1 (C14), 130.7 (C3), 130.2 (C25, C19), 129.2 (C28, C30, C33, C335), 129.1 (C29, C34), 128.5 (C27, C36), 126.5 (C4), 60.1 (C2), 57.8 (C6), 28.7 (C15), 27.6 (C5), 21.0 (C24).

FTIR ν (cm⁻¹) 1735 (CO acetate), 1727 (CO ketone), 1662 (CO amide).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₂₂H₂₄NO₄ (MH⁺); 366.1705 found : 366.1702

Synthesis of 115 and 116 through deprotection of 113 and 114

Compound (**113** or **114**) in methanol was treated with potassium carbonate (1M solution or 2.0 eq.). The reaction was stirred at room temperature for 1 h where upon a more polar product was observed by TLC. (cyclohexane/EtOAc 60/40) The methanol was removed by evaporation and the resultant residue partitioned between water and ethyl acetate. The organic layer was separated, dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure to afford the crude product. Flash chromatography using cyclohexane–ethyl acetate mixtures afforded the pure alcohol **115** or **116** (quantitative)

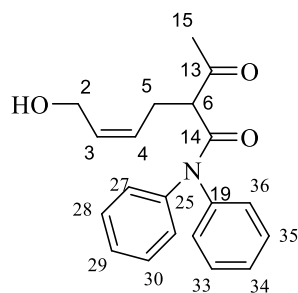


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.77 - 5.68 (m, 1H, H3), 5.45 - 5.36 (m, 1H, H4), 4.20 - 4.18 (d, J= 6.1 Hz, 2H, H2), 3.73 (s, 3H, H19), 3.57 - 3.52 (t, J= 7.4 Hz, 1H, H6), 2.72 - 2.55 (ddd, J= 14.6 Hz, 7.4 Hz, 1.8 Hz, 2H, H5), 2.24 (s, 3H, H15).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 202.5 (C13), 169.9 (C14), 131.7 (C3), 127.9 (C4), 59.1 (C2), 58.2 (C6), 52.7 (C19), 29.6 (C15), 26.2 (C5).

FTIR ν (cm⁻¹) 3453 (OH), 1716 (CO ketone), 1684 (CO ester).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₉H₁₃O₃ (MH⁺ - H₂O); 169.0865 found : 169.0869



116

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.43-7.20 (m, 10H, H27, H28, H29, H30, H31, H32, H33, H34, H35, H36), 5.69 - 5.53 (m, 2H, H3, H4), 4.70 - 4.55 (m, 2H, H2), 3.66 - 3.61 (dd, J= 6.1 Hz, J= 8.6 Hz, 1H, H6), 2.85 - 2.76 (m, 1H, H5), 2.63 - 2.54 (m, 1H, H5), 2.11 (s, 3H, H15), 2.03 (s, 3H, H24).

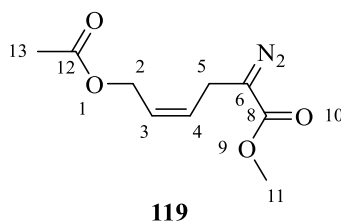
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 203.4 (C13), 169.1 (C14), 130.7 (C3), 130.2 (C25, C19), 129.2 (C28, C30, C33, C335), 129.1 (C29, C34), 128.5 (C27, C36), 126.5 (C4), 60.1 (C2), 57.8 (C6), 28.7 (C15), 27.6 (C5).

FTIR ν (cm⁻¹) 3386 (OH), 1727 (CO ketone), 1662 (CO amide).

ESI – MS: 324.16 (MH)⁺

Procedure for diazo transfer in acetonitrile

To a stirred suspension of **113 or 114 or 115 or 116** (1.0 eq.) and 4-acetoamidobenzenesulfonyl azide (*p*-ABSA) (2.0 eq.) in MeCN (50 mL) at 0°C, DBU (2.0 eq.) in MeCN (5 mL) was added under argon atmosphere. After stirring for 5h at 0°C to room temperature, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution and extracted with Et₂O. The organic phase was dried over MgSO₄ and evaporated to give crude product. Purification by column chromatography to give the diazo as yellow oil.



119

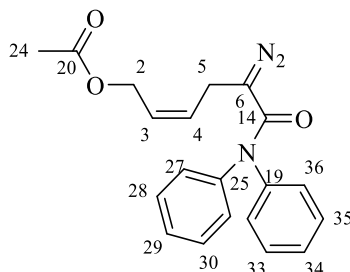
Yield: 72 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.75 - 5.64 (m, 2H, H3, H4), 4.64 - 4.63 (d, J= 6.6 Hz, 2H, H2), 3.77 (s, 3H, H11), 3.14 - 3.13 (d, J= 7.3 Hz, H5), 2.06 (s, 3H, H13).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 170.9 (C12), 167.5 (C8), 129.0 (C3), 126.9 (C4), 59.6 (C2), 54.9 (C6), 52.1 (C11), 21.5 (C5), 21.0 (C13).

FTIR ν (cm^{-1}) 2079 (N2), 1735 (CO acetate), 1684 (CO ester).

MS (DCI-CH4) 185.0775 (MH^+ - N_2)



Yield : 65 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 7.38 - 7.32 (m, 4H, H28, H30, H33, H35), 7.25 - 7.22 (m, 2H, H29, H34), 7.21 - 7.15 (m, 4H, H27, H31, H32, H36), 5.76 - 5.63 (m, 2H, H3, H4), 4.59 - 4.57 (d, J = 5.6 Hz, 2H, H2), 3.15 - 3.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H5), 2.02 (s 3H, H24).

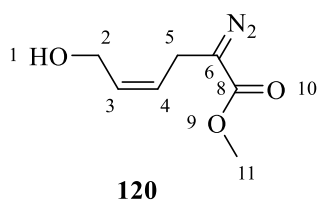
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 170.8 (C20), 166.9 (C14), 143.4 (C25, C19), 129.6 (C27, C36), 129.1 (C3), 126.9 (C29, C34), 126.8 (C28, C35), 126.6 (C4), 59.7 (C2), 57.9 (C6), 23.3 (C5), 21.0 (C24).

FTIR ν (cm^{-1}) 2063 (N2), 1735 (CO acetate), 1627 (CO amide).

HRMS (DCI-CH4) calcd for: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ (MH^+ - N_2); 322.1443 found: 322.1437

Synthesis of 120 and 127

113 or **114** (1.0 eq.) was added to MeOH (50 mL), and 4-acetamidobenzenesulfonyl azide (2.0 eq) was added. With magnetic stirring, DBU (2.0 eq.) was added dropwise, and the mixture was stirred at room temperature for 1h30. The mixture was then concentrated *in vacuo* to give a yellow solution which was diluted in water. The solution is then neutralized with NH_4Cl sat and extracted with Et_2O (3x20 mL). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and evaporated *in vacuo* to remove the volatile compounds. The residue was purified by FC (silica gel, eluting with cyclohexane/ EtOAc) to give the corresponding α -diazo ester **120** and **127** as a bright yellow oil.



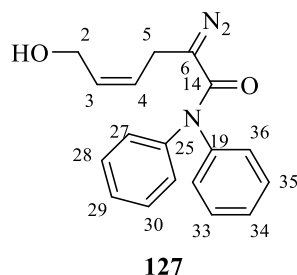
Yield: 70 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.85 - 5.80 (m, 1H, H4), 5.59 - 5.54 (m, 1H, H3), 4.22 - 4.18 (d, J= 7.1 Hz, 2H, H2), 3.76 (s, 3H, H11), 3.12 - 3.09 (dd, J= 1.2 Hz, J= 7.8 Hz, 2H, H5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 167.9 (C8), 131.8 (C3), 126.5 (C4), 57.9 (C2), 54.7 (C6), 52.2 (C11), 21.7 (C5).

FTIR v (cm⁻¹) 3453 (OH), 2083 (N₂), 1684 (CO ester).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for: C₇H₉O₃ (M⁺-N₂); 141.0552 found: 141.0562



Yield : 62 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.32 (m, 4H, H28, H30, H33, H35), 7.24 - 7.20 (m, 2H, H29, H34), 7.18 - 7.15 (m, 4H, H27, H31, H32, H36), 5.88 - 5.79 (m, 1H, H3), 5.61 - 5.53 (m, 1H, H4), 4.20 - 4.15 (t, J= 6.1 Hz, 2H, H2), 3.16 - 3.13 (dd, J= 1.06 Hz, J= 7.6 Hz, H5), 2.50 - 2.46 (t, J= 6.1 Hz, 1H, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 167.1 (C14), 143.3 (C25, C19), 131.9 (C27, C36), 129.6 (C3), 126.8 (C29, C34), 126.7 (C28, C35), 126.5 (C4), 58.0 (C2), 57.5 (C6), 23.7 (C5).

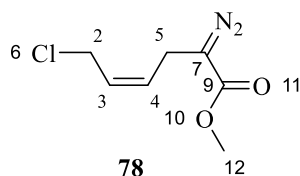
FTIR v (cm⁻¹) 3386 (OH), 2063 (N₂), 1617 (CO amide).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for: C₁₈H₁₈NO₂ (MH⁺-N₂); 280.1338 found: 280.1336

Synthesis of chloro diazo 128

A 50mL schlenk was charged with 2,4,6-trichloro-[1, 3, 5]-triazine (TCT) (520.0 mg, 2.7 mmol) and dry DMF (2 mL) at 25°C. After the formation of a white solid, the reaction was monitored

until complete disappearance of TCT. Then 20 mL of DCM was added, followed by DBU (2.7 mmol, 0.40 mL) and diazo alcohol **120** (307.0 mg, 1.80 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2h30. Water (20 mL) was added then the organic phase washed with 15 mL of saturated solution of Na₂CO₃ and brine. The organic layer were dried and the product was purified by flash column chromatography on silica (DCM/EtOAc). The desired product is obtained as a yellow oil.



Yield: 15 %

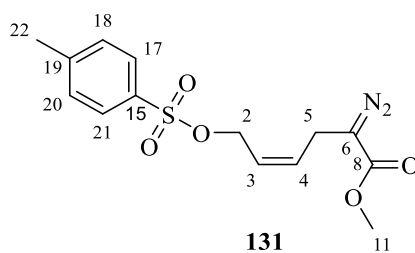
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.89 - 5.79 (m, 1H, H₄), 5.70 - 5.61 (m, 1H, H₃), 4.12 - 4.10 (m, 2H, H₂), 3.77 (s, 3H, H₁₂), 3.15- 3.12 (m, 2H, H₅)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 168.2 (C₉), 128.7 (C₃), 128.6 (C₄), 55.8 (C₇) 52.2 (C₁₂), 38.5 (C₂), 21.2 (C₅)

FTIR ν (cm⁻¹) 2079 (N₂), 1684 (CO ester).

Synthesis of allyl tosylate α -diazo ester **131**

To a dry 250 mL round-bottom flask were charged a stir bar and 70 mL dry ether and α -diazo ester **120** (1.0 equiv). TsCl (1.5 equiv) was added in one portion. The reaction flask was then cooled to 0 °C (ice bath), followed by addition of KOH (8.3 equiv) in portions. The reaction was then warmed up to the room temperature and stirred for 2 hours. The reaction crude was then quenched by addition of brine, followed by extraction with Et₂O three times. The combined organic layer was then dried by MgSO₄ and concentrated in vacuo to afford **131** as a yellow oil (NMR pure, quant. yield), which can be used directly without further purification.



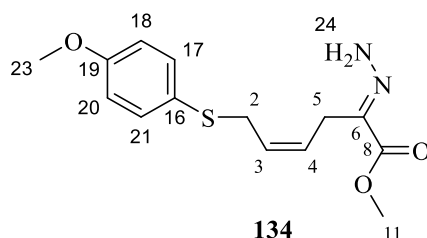
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.81 -7.78 (m, 2H, H20, H18), 7.36 - 7.33(m, 2H, H21, H17), 5.74 - 5.61 (m, 2H, H3, H4), 4.65 - 4.63 (d, ³J_{H2-H3} = 5.8 Hz, 2H, H2), 3.75 (s, 3H), 3.02 - 3.00 (d, ³J_{H5-H4} = 6.4 Hz, 2H, H5), 2.45 (s, 3H, H22).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 166.2 (C8), 145.0 (C19), 133.3 (C21, C17), 131.0 (C3), 130.0 (C15), 128.0 (C20, C18), 124.8 (C4), 65.0 (C2), 55.0 (C6), 52.2 (C11), 21.8 (C22), 21.6 (C5).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for: C₁₄H₁₇O₅S (MH⁺-N₂); 297.0797 found: 297.0789

Procedure for synthesis of hydrazone **134**

Under nitrogen atmosphere, NaH (60% in oil, 34 mg, 0.8 mmol) was added into dried THF (30 mL), and the mixture was cooled to 0 °C. With magnetic stirring, paramethoxythiophenol (0.1 mL, 0.8 mmol) was added dropwise. When the vigorous generation of hydrogen gas ceased, the mixture was warmed to room temperature and allyl tosyl **131** (197 mg, 0.6 mmol) was added, and the mixture was allowed to stirred for 1 h at room temperature. After NH₄Cl saturated solution (40 mL) was added to quench the reaction. The mixture was further diluted with water and extracted with EtOAc twice. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, and evaporated *in vacuo* to remove the volatile compounds. Purification of compound by flash chromatography. (cyclohexane/EtOAc).



Yield : 44 %

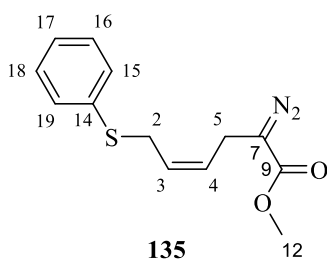
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.37 (m, 2H, H18, H20), 6.84 - 6.82 (m, 2H, H17, H21), 6.09 (s, 2H, H24), 5.71 - 5.65 (dt, ³J_{H3-H4} = 14.0 Hz, ³J_{H3-H2} = 8.0 Hz, ³J_{H3-H5} = 2.0 Hz, 1H, H3), 5.33 - 5.29 (dt, ³J_{H3-H4} = 14.0 Hz, ³J_{H4-H5} = 7.0 Hz, 1H, H4), 3.79 (s, 3H, H11), 3.78 (s, 3H, H23), 3.54 - 3.53 (d, ³J_{H2-H3} = 7.8 Hz, 2H, H2), 3.13 - 3.11 (dd, ³J_{H5-H4} = 7.7 Hz, ⁴J_{H5-H3} = 1.8 Hz, 2H, H5).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 165.2 (C8), 159.6 (C19), 136.5 (C6), 134.9 (C21, C17), 128.7 (C3), 125.2 (C16), 125.1 (C4), 114.7 (C20, C18), 55.4 (C23), 52.5 (C11), 33.3 (C2), 23.0 (C5).

MS –ESI (+): 295.1 (MH)⁺, 589.1 (2MH)⁺

Procedure for synthesis of α -diazo methylester thioether 135 - 146

To a 250 ml round-bottomed -flask fitted with a magnetic stirrer bar was added acetone (30 ml), allyl tosylate **131** (1.0 eq.), NaOH (1.0 eq.), and the desired thiol (1.0 eq.). The mixture was stirred at room temperature until completion of the reaction (TLC). The mixture was diluted with water and extracted three times with Et₂O. The combined organic layer was then dried by MgSO₄ and concentrated under reduced pressure on a rotary evaporator. The resulting residue was purified on a silica gel column (cyclohexane/EtOAc) to give the α -diazo ester.



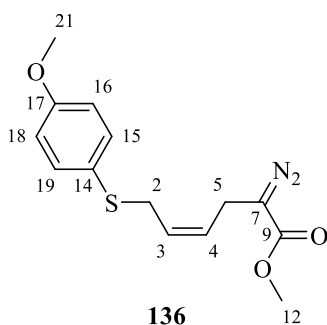
Yield : 90 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.18 (m, 5H, H15, H16, H17, H18, H19), 5.76 - 5.67 (m, 1H, H3), 5.55 - 5.45 (m, 1H, H4), 3.72 (s, 3H, H12), 3.67 (m, 2H, H2), 2.93 (m, 2H, H5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 167.5 (C9), 159.6 (C17), 134.9 (C15, C19), 128.9 (C3), 125.4 (C14), 126.2 (C4), 114.6 (C16, C18), 54.5 (C7), 52.1 (C12), 33.3 (C2), 20.7 (C5).

FTIR ν (cm⁻¹) 2079 (N₂), 1686 (CO ester).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for: C₁₃H₁₅O₂S (MH⁺-N₂); 235.0793 found: 235.0790

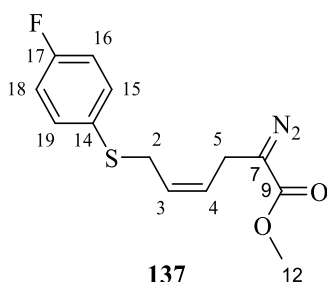


Yield : 90 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.35 (m, 2H, H16, H18), 6.84 - 6.81 (m, 2H, H15, H19), 5.70 - 5.65 (m, 1H, H3), 5.48 - 5.43 (m, 1H, H4), 3.79 (s, 3H, H21), 3.74 (s, 3H, H12), 3.45 - 3.44 (d, J= 8.2 Hz, 2H, H2), 2.81 - 2.80 (d, J= 7.7 Hz, 2H, H5).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 167.5 (C9), 159.6 (C17), 134.9 (C15, C19), 128.9 (C3), 125.4 (C14), 126.2 (C4), 114.6 (C16, C18), 55.4 (C21), 54.5 (C7), 52.1 (C12), 33.3 (C2), 20.7 (C5).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for: C₁₄H₁₇O₃S (MH⁺-N₂); 265.0898 found: 265.0888



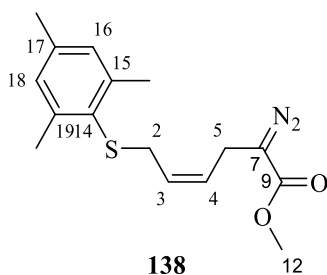
Yield : 89 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.39 - 7.37 (m, 2H, H16, H18), 7.00 - 6.98 (m, 2H, H15, H19), 5.71 - 5.66 (m, 1H, H3), 5.53 - 5.47 (m, 1H, H4), 3.75 (s, 3H, H12), 3.52 - 3.50 (d, J= 8.5 Hz, 2H, H2), 2.88 - 2.86 (dd, J= 1.7 Hz, J= 8.0 Hz, 2H, H5).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 167.7 (C9), 146.9 (C17), 145.5 (C14), 128.5 (C3), 127.1 (C15, C19), 126.7 (C4), 124.1 (C16, C18), 54.8 (C7), 52.1 (C12), 32.6 (C2), 20.8 (C5).

¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) -114.4.

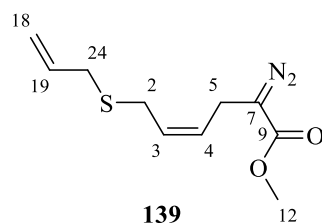
HRMS (DCI-CH₄) calcd for: C₁₃H₁₄O₂FS (MH⁺-N₂); 253.0699 found: 253.0689



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 6.92 (m, 2H, H16, H18), 5.61 - 5.52 (m, 1H, H3), 5.30 - 5.20 (m, 1H, H4), 3.70 (s, 3H, H12), 3.28 (m, 2H, H2), 2.49 (s, 6H, CH₃-Mes-orto), 2.33-2.27 (m, 2H, H5), 2.25 (s, 3H, CH₃-Mes-para).

FTIR ν (cm⁻¹) 2079 (N₂), 1686 (CO ester).

MS (DCI-CH₄) C₁₆H₂₁O₂S (MH⁺-N₂) 277.1252



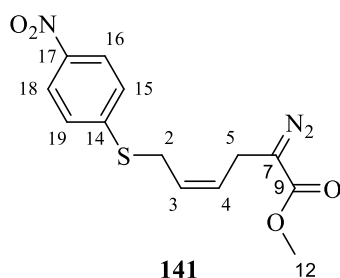
Yield : 60 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.87-5.73 (m, 1H, H19), 5.72 - 5.61 (m, 1H, H4), 5.59 - 5.49 (m, 1H, H3), 5.14 - 5.11 (m, 2H, H18), 5.10 – 5.08 (m, 1H, H4), 3.77 (s, 3H, H12), 3.15 - 3.07 (m, 6H, H24, H2, H5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 168.3 (C9), 134.4 (C19), 129.3 (C4), 126.3 (C3), 117.3 (C18), 55.9 (C7), 52.1 (C12), 34.5 (C2), 27.1 (C24), 21.1 (C5).

FTIR v (cm⁻¹) 2078 (N₂), 1684 (CO ester).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₂₀H₂₉N₂O₄S₂ (2MH⁺-N₂); 425.1569 found : 425.1566



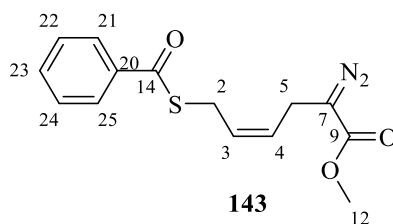
Yield : 90 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.15 – 8.11 (m, 2H, H16, H18), 7.36 – 7.33 (m, 2H, H15, H19), 5.76 – 5.70 (m, 1H, H3), 5.68 – 5.63 (m, 1H, H4), 3.78 (s, 3H, H12), 3.75 – 3.72 (d, J= 8.3 Hz, 2H, H2), 3.14 – 3.12 (dd, J= 1.1 Hz, J= 7.4 Hz, 2H, H5).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 167.5 (C9), 146.9 (C17), 145.5 (C14), 128.7 (C3), 127.1 (C15, C19), 126.7 (C4), 124.1 (C16, C18), 54.7 (C7), 52.2 (C12), 29.3 (C2), 21.4 (C5).

FTIR v (cm⁻¹) 2085 (N₂), 1686 (CO ester).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₁₃H₁₄NO₄S (MH⁺-N₂); 280.0644 found : 280.0634

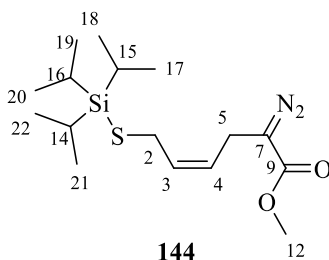


Yield : 55 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.96 - 7.93 (m, 2H, H21, H25), 7.61 - 7.55 (m, 1H, H23), 7.47 - 7.42 (m, 2H, H22, H24), 5.75 - 5.66 (m, 1H, H4), 5.63 - 5.54 (m, 1H, H3), 3.78 (s, 3H, H12), 3.78 - 3.77 (dd, J= 7.7 Hz, J= 0.8 Hz, 2H, H2), 3.26 - 3.24 (dd, J= 1.3 Hz, J= 7.5 Hz, 2H, H5).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 191.4 (C14), 167.8 (C9), 136.9 (C20), 133.6 (C23), 128.8 (C22, C24), 127.7 (C4), 127.5 (C3), 127.4 (C21, C25), 55.2 (C7), 52.1 (C12), 25.8 (C2), 21.3 (C5).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₁₄H₁₅O₃S (MH⁺-N₂); 263.0742 found : 263.0739



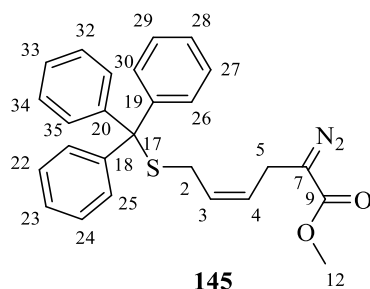
Yield : 44 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.78 - 5.69 (m, 1H, H3), 5.51 - 5.41 (m, 1H, H4), 3.74 (s, 3H, H12), 3.22 - 3.19 (dd, J= 1.2 Hz, J= 7.8 Hz, 2H, H2), 3.09 - 3.06 (dd, J= 1.4 Hz, J= 7.5 Hz, 2H, H5), 1.32 - 1.20 (m, 3H, H14, H15, H16), 1.13 (s, 10H), 1.10 (s, 8H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 167.6 (C9), 132.0 (C4), 125.1 (C3), 54.6 (C7), 52.2 (C12), 22.2 (C2), 21.1 (C5), 18.7 (C17 - C22), 13.1 (C14 - C16).

FTIR v (cm⁻¹) 2079 (N₂), 1690 (CO ester).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₁₆H₃₁O₂SiS (MH⁺-N₂); 315.1814 found : 315.1807



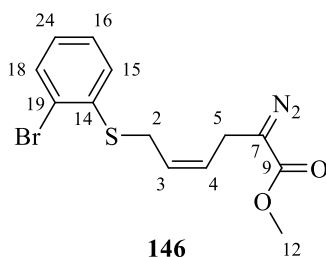
Yield : 40 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.45 - 7.40 (m, 5H, H_{Aro}), 7.34 - 7.20 (m, 10H, H_{Aro}), 5.55 - 5.39 (m, 2H, H₃, H₄), 3.71 (s, 3H, H₁₂), 2.88 - 2.85 (d, J= 6.3 Hz, 2H, H₂), 2.80 - 2.77 (d, J= 7.1 Hz, 2H, H₅).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 167.2 (C₉), 145.0, 130.4, 129.9, 128.3, 128.1, 127.7, 127.4, 127.2, 127.1, 55.4 (C₇), 39.6, 29.1, 27.3 (C₂), 21.1 (C₅).

FTIR ν (cm⁻¹) 2079 (N₂), 1690 (CO ester).

MS (DCI-CH₄) 271.15 (MH⁺-N₂ - 2Ph)



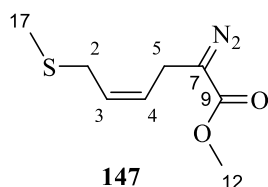
Yield : 90 %

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.56 - 7.55 (m, 1H, H₁₈), 7.31 - 7.28 (m, 2H, H₂₄, H₁₆), 7.08 - 7.05 (m, 1H, H₁₅), 5.77 - 5.71 (m, 1H, H₃), 5.61 - 5.55 (m, 1H, H₄), 3.76 (s, 3H, H₁₂), 3.63 - 3.62 (d, J= 7.2 Hz, 2H, H₂), 3.05 - 3.03 (d, J= 7.2 Hz, 2H, H₅).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) 167.6 (C₉), 137.1 (C₁₄), 133.2 (C₁₈), 130.2 (C₁₅), 127.9 (C₄), 127.8 (C₁₆), 127.6 (C₂₄) 127.3 (C₃), 124.9 (C₁₉) 54.8 (C₇), 52.2 (C₁₂), 30.3 (C₂), 21.4 (C₅).

FTIR ν (cm⁻¹) 2079 (N₂), 1684 (CO ester).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₁₃H₁₄O₂SBr (MH⁺-N₂); 312.9898 found : 312.9891



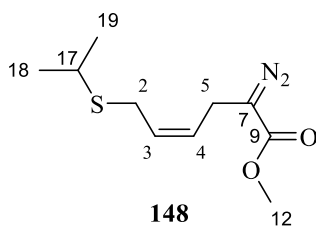
Yield : 60 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.70 - 5.52 (m, 2H, H3, H4), 3.76 (s, 3H, H12), 3.18 - 3.15 (m, 2H, H2), 3.10-3.07 (m, 2H, H5), 2.04 (s, 3H, H17)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 167.6 (C8), 129.1 (C3), 126.1 (C4), 55.0 (C7), 52.1 (C12), 30.0 (C2), 20.9 (C5), 14.8 (C17).

FTIR ν (cm⁻¹) 2079 (N₂), 1684 (CO ester).

MS (DCI-CH₄) C₈H₁₃O₂S (MH⁺-N₂) 173.0638



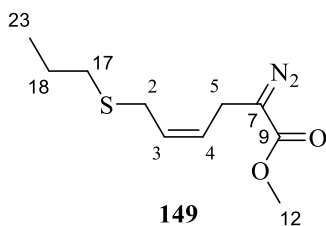
Yield : 30 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.75 - 5.65 (m, 1H, H3), 5.56 - 5.47 (m, 1H, H4), 3.77 (s, 3H, H12), 3.23 - 3.20 (dd, J= 1.16 Hz, J= 7.8 Hz, 2H, H2), 3.12 - 3.09 (dd, J= 1.3 Hz, J= 7.5 Hz, 2H, H5), 2.93, 2.84 (m, 1H, H17), 1.27 (s, 3H, H-iPr), 1.25 (s, 3H, H-iPr).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 167.9 (C9), 129.8 (C3), 125.7 (C4), 55.3 (C7), 52.1 (C12), 34.8 (C17), 23.5 (C2), 22.7 (C18, C19), 20.9 (C5).

FTIR ν (cm⁻¹) 2079 (N₂), 1684 (CO ester).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₁₀H₁₆O₂S (M⁺-N₂); 200.0871 found : 200.0878



Yield : 59 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 5.73 - 5.63 (m, 1H, H3), 5.58 - 5.49 (m, 1H, H4), 3.77 (s, 3H, H12), 3.20 - 3.17 (dd, J= 1.1 Hz, J= 7.7 Hz, 2H, H2), 3.10 - 3.07 (dd, J= 1.4 Hz, J= 7.5 Hz, 2H, H5), 2.48 - 2.43 (t, J= 6.7 Hz, 2H, H17), 1.66 - 1.53 (qt, J= 6.7 Hz, J= 7.3 Hz, 2H, H14), 1.00 - 0.95 (t, J= 7.3 Hz, 3H, H23).

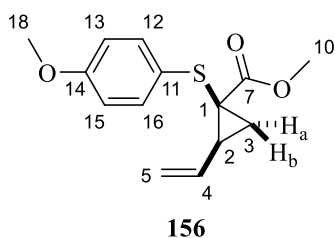
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 167.6 (C9), 129.7 (C3), 125.8 (C4), 55.2 (C7), 52.1 (C12), 33.6 (C17), 28.2 (C2), 22.9 (C14), 20.9 (C5), 13.6 (C23).

FTIR v (cm⁻¹) 2079 (N₂), 1684 (CO ester).

MS (DCI-CH₄) C₁₀H₁₇O₂S (MH⁺-N₂) 201.0945.

General Procedure for intramolecular Doyle-Kirmse reaction

In a Schlenk equipped with magnetic stir bar, Rh₂(OAc)₄ (0.1 mol%) was dissolved in DCM. A solution of DCM and (1.0 eq.) diazo compound was added dropwise. After addition, the middle was stirred at room temperature until decoloration of this latter. The middle was reduced under pressure then diluted with pentane. The mixture was washed with water/acetonitrile solution. Organic phase was washed with brine and dried over MgSO₄. The product was recovered clean after solvent evaporation.

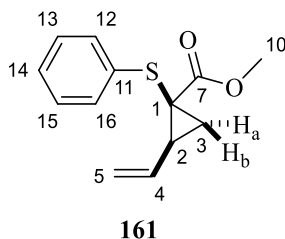


¹H (300MHz, CD₂Cl₂) 7.32 -7.27 (m, 2H, H13, H15), 6.85 - 6.80 (m, 2H, H12, H16), 5.89 - 5.77 (ddd, ³J_{trans} = 17.2 Hz, ³J_{cis} = 10.4 Hz, ³J_{H4-H2} = 9.4 Hz, 1H, H4), 5.35 - 5.28 (ddd, ³J_{trans} = 17.2 Hz, ⁴J_{H5-H2} = 0.7 Hz, ¹J_{H5-H5} = 1.6 Hz, 1H, H5), 5.19 - 5.15 (ddd, ³J_{cis} = 10.4 Hz, ⁴J_{H5-H2} = 0.6 Hz, ¹J_{H5-H5} = 1.7 Hz, 1H, H5), 3.77 (s, 3H, H18), 3.67 (s, 3H, H10), 2.67 - 2.58 (dddd, ³J_{H4-H2} = 9.4 Hz, ³J_{Hb-H2} = 9.1 Hz, ³J_{Ha-H2} = 7.4 Hz, ⁴J_{H5-H2} = 0.7 Hz, ⁴J_{H5-H2} = 0.6 Hz, 1H, H2), 1.96

- 1.91 (dd, $^3J_{\text{Hb-H2}} = 9.1$ Hz, $^1J_{\text{Hb-Ha}} = 4.8$ Hz, 1H, Hb), 1.33 - 1.29 (dd, $^3J_{\text{Ha-H2}} = 7.4$ Hz, $^1J_{\text{Ha-Hb}} = 4.8$ Hz, 1H, Ha).

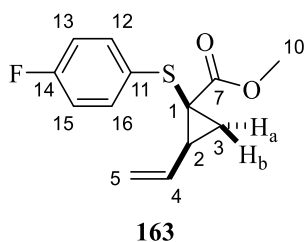
^{13}C NMR (75MHz, CD_2Cl_2) 172.8 (C7), 159.2 (C14), 135.9 (C4), 131.7(C13, C14), 126.4 (C11), 118.2 (C5), 114.7 (C12, C16), 55.6 (C18), 53.2 (C10), 35.3 (C1), 34.6 (C2), 25.4 (C3).

IR ν (cm^{-1}) 1714 (CO ester).



^1H (300MHz, CD_2Cl_2) 7.29 - 7.20 (m, 5H, HAro), 5.89 - 5.77 (ddd, $J = 18.9$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 9.4$ Hz, 1H, H4), 5.35 - 5.28 (m, 1H, H5), 5.19-5.15 (m, 1H, H5), 3.77 (s, 3H, H10), 2.67 - 2.58 (m, 1H, H5), 1.96 - 1.91 (dd, $J = 9.1$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, Ha), 1.33 - 1.29 (dd, $J = 7.4$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H, Hb).

^{13}C NMR (75MHz, CD_2Cl_2) 172.6 (C7), 159.2 (C14), 135.8 (C4), 131.7 (C13, C15), 126.4 (C11), 118.2 (C5), 114.7 (C12, C16), 53.2 (C10), 35.3 (C1), 34.6 (C2), 25.4 (C3).

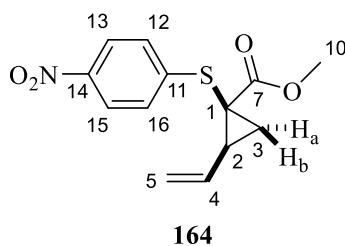


^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) 7.32 - 7.25 (m, 2H, H13, H15), 7.02 - 6.94 (m, 2H, H12, H16), 5.83 - 5.71 (ddd, $^3J_{\text{trans}} = 19.5$ Hz, $^3J_{\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{H4-H2}} = 9.0$ Hz, 1H, H4), 5.35 - 5.29 (ddd, $^3J_{\text{trans}} = 19.5$ Hz, $^4J_{\text{H5-H2}} = 0.8$ Hz, $^1J_{\text{H5-H5}} = 1.5$ Hz, 1H, H5), 5.17 - 5.13 (ddd, $^3J_{\text{cis}} = 10.5$ Hz, $^4J_{\text{H5-H2}} = 0.4$ Hz, $^1J_{\text{H5-H5}} = 1.4$ Hz, 1H, H5), 3.66 (s, 3H, H10), 2.73 - 2.64 (dddd, $^3J_{\text{H4-H2}} = 9.0$ Hz, $^3J_{\text{Hb-H2}} = 8.0$ Hz, $^3J_{\text{Ha-H2}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{H5-H2}} = 0.8$ Hz, $^4J_{\text{H5-H2}} = 0.4$ Hz, 1H, H2), 2.02 - 1.97 (dd, $^3J_{\text{Hb-H2}} = 8.0$ Hz, $^1J_{\text{Hb-Ha}} = 4.5$ Hz, 1H, Hb), 1.36 - 1.31 (dd, $^3J_{\text{Ha-H2}} = 7.3$ Hz, $^1J_{\text{Ha-Hb}} = 4.5$ Hz, 1H, Ha).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) 172.5 (C7), 163.5 (C14), 160.2 (C11), 135.4 (C4), 130.5 - 130.4 (d, J_{C-F} = 8.0 Hz, C13, C15), 118.7 (C5), 116.2 - 115.9 (d, J_{C-F} = 21.0 Hz, C12, C16), 53.3 (C10), 34.5 (C1), 34.3 (C2), 25.5 (C3).

¹⁹F NMR (282 MHz, CD₂Cl₂) -117.2.

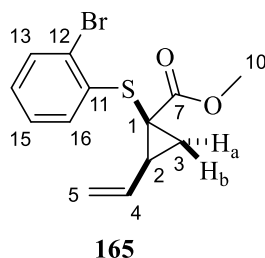
FTIR v (cm⁻¹) 1735 (CO ester).



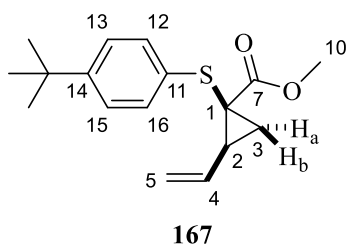
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 8.11 - 8.08 (m, 2H, H13, H15), 7.30 - 7.27 (m, 2H, H12, H16), 5.72 - 5.60 (ddd, J = 17.1 Hz, J = 10.5 Hz, J = 8.5 Hz, 1H, H4), 5.39 - 5.33 (m, 1H, H5), 5.18 - 5.14 (m, 1H, H5), 3.71 (s, 3H, H10), 2.87 - 2.79 (m, 1H, H2), 2.18 - 2.13 (dd, J = 9.8 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, Hb), 1.43 - 1.39 (dd, J = 7.4 Hz, J = 5.1 Hz, 1H, Ha).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) 171.6 (C7), 146.6 (C14), 145.3, 133.7 (C4), 125.6, 123.8, 119.8 (C5), 53.5 (C10), 34.1 (C1), 31.9 (C2), 25.2 (C3).

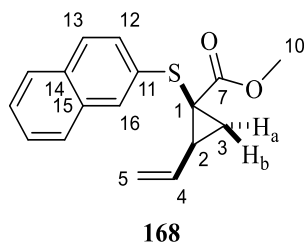
HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₁₃H₁₄NO₄S (MH⁺) 280.0644 found : 280.0623



¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) 7.55 - 7.52 (m, 1H, H13), 7.31 - 7.18 (m, 2H, H14, H15), 7.08 - 7.03 (m, 1H, H16), 5.82 - 5.70 (m, 1H, H4), 5.43 - 5.36 (m, 1H, H5), 5.20 - 5.16 (m, 1H, H5), 3.73 (s, 3H, H10), 2.90 - 2.82 (m, 1H, H2), 2.19 - 2.14 (m, 1H, Ha), 1.49 - 1.44 (m, 1H, Hb).



¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) 7.33 - 7.27 (m, 2H, H13, H15), 7.21 - 7.16 (m, 2H, H12, H16), 5.85 - 5.73 (m, 1H, H4), 5.37 - 5.33 (m, 1H, H5), 5.18 - 5.14 (m, 1H, H5), 3.67 (s, 3H, H10), 2.74 - 2.67 (m, 1H, H2), 2.04 - 1.99 (m, 1H, Ha), 1.36 - 1.28 (m, 1H, Hb), 1.25 (s, 9H, HtBu).

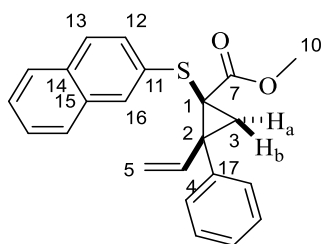


¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) 7.81 - 7.66 (m, 4H), 7.50 - 7.35 (m, 3H), 5.88 - 5.76 (ddd, ³J_{trans} = 19.6 Hz, ³J_{cis} = 10.9 Hz, ³J_{H4-H2} = 8.9 Hz, 1H, H4), 5.40 - 5.34 (ddd, ³J_{trans} = 19.6 Hz, ⁴J_{H5-H2} = 0.7 Hz, ¹J_{H5-H5} = 1.6 Hz, 1H, H5), 5.17 - 5.12 (ddd, ³J_{cis} = 10.9 Hz, ⁴J_{H5-H2} = 0.5 Hz, ¹J_{H5-H5} = 1.6 Hz, 1H, H5), 3.68 (s, 3H, H10), 2.84 - 2.75 (dddd, ³J_{H2-Hb} = 9.8 Hz, ³J_{H2-Ha} = 7.4 Hz, ³J_{H2-H4} = 8.9 Hz, ⁴J_{H2-H5} = 0.7 Hz, ⁴J_{H5-H2} = 0.5 Hz, 1H, H2), 2.14 - 2.09 (dd, ³J_{Hb-H2} = 9.8 Hz, ¹J_{Hb-Ha} = 5.1 Hz, 1H, Hb), 1.44 - 1.40 (dd, ³J_{Ha-H2} = 7.4 Hz, ¹J_{Ha-Hb} = 5.1 Hz, 1H, Ha).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) 172.6 (C7), 135.5 (C4), 134.4 (Cq Ar), 134.1 (Cq Ar), 131.9 (Cq Ar), 128.5 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 125.9 (CH Ar), 125.8 (CH Ar), 125.1 (CH Ar), 118.7 (C5), 53.4 (C10), 34.6 (C2), 33.1 (C1), 25.6 (C3).

FTIR v (cm⁻¹) 1705 (CO ester).

HRMS (DCI-CH₄) calcd for : C₁₇H₁₆O₂S (M⁺) 284.0871 found : 284.0862



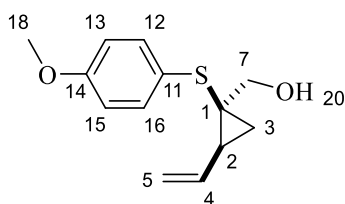
159

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) 7.83 - 7.75 (m, 4H, HAro), 7.51 - 7.44 (m, 3H, HAro), 7.37 - 7.25 (m, 5H, HAro), 6.34 - 6.25 (dd, ³J_{trans} = 17.1 Hz, ³J_{cis} = 10.4 Hz, 1H, H4), 5.23 - 5.19 (dd, ³J_{cis} = 10.4 Hz, ¹J_{H5-H5} = 1.2 Hz, 1H, H5), 4.82 - 4.76 (dd, ³J_{trans} = 17.0 Hz, ¹J_{H5-H5} = 1.2 Hz, 1H, H5), 3.28 (s, 3H, H10), 2.82 - 2.81 (d, ¹J_{Hb-Ha} = 5.6 Hz, 1H, Hb), 1.77 - 1.75 (d, ¹J_{Ha-Hb} = 5.2 Hz, 1H, Ha).

¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) 170.1 (C7), 140.1 (C4), 133.6 (2Cq Ar), 133.5 (Cq Ar), 131.6 (Cq Ar), 130.2 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 128.7 (2CH Ar), 128.1 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 118.3 (C5), 52.8 (C10), 45.5 (C2), 41.4 (C1), 28.0 (C3).

VCP reduction through LiAlH₄

LiAlH₄ (4.4 mg, 0.1 mmol) was added to a solution of VCP (16.4 mg, 0.06 mmol) in Et₂O (15 mL) at 0 °C under argon atmosphere. After addition, the mixture was warmed to rt, and the mixture was stirred for 16 h. Then, worked up by precipitation with 0.5 mL of water and 0.5 mL of 15% NaOH and 1.5 mL of water at 0 °C, and filtration through celite and washed thoroughly with Et₂O. The resulting solution was washed with brine and solvent was reduced under vacuum to afford the clean product as a colorless oil.



157

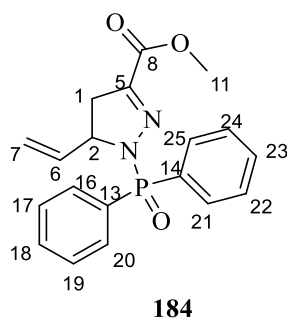
¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) 7.40 - 7.37 (m, 2H, H13, H15), 6.86 - 6.83 (m, 2H, H12, H16), 5.97 - 5.84 (ddd, J = 20.1 Hz, 10.6 Hz, 9.7 Hz, 1H, H4), 5.29 - 5.23 (ddd, J_{H5trans-H4} = 17.2 Hz, J_{H5-H5} = 1.8 Hz, J_{H5-H2} = 0.6 Hz, 1H, H5), 5.14 - 5.09 (ddd, J_{H5cis-H4} = 10.3 Hz, J_{H5-H5} = 1.8 Hz, J_{H5-H2} = 0.5 Hz, 1H, H5), 3.78 (s, 3H, H18), 3.54 - 3.47 (ddd, J_{H7-H7} = 11.7, J_{H7-H20} = 5.9 Hz,

$J_{H7-H3} = 1.0$ Hz, 1H, H7), 3.35 - 3.29 (dd, $J_{H7-H7} = 11.7$, $J_{H7-H20} = 6.6$ Hz, 1H, H7), 2.09 - 2.05 (dd, $J_{H7-H20} = 6.6$ Hz, $J_{H7-H20} = 6.0$ Hz, 1H, H20), 1.90 - 1.82 (dddd, $J_{H2-H3} = 8.6$ Hz, $J_{H2-H3} = 6.2$ Hz, $J_{H2-H5} = 0.6$ Hz, $J_{H2-H5} = 0.5$ Hz, 1H, H2), 1.27 - 1.22 (dd, $J_{H3-H2} = 8.6$ Hz, $J_{H3-H3} = 5.4$ Hz, 1H, H3), 1.01 - 0.97 (ddd, $J_{H3-H2} = 6.2$ Hz, $J_{H3-H3} = 5.4$ Hz, $J_{H3-H7} = 1.0$ Hz, 1H, H3).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) 159.6 (C14), 138.1 (C4), 133.4 (C13, C15), 124.5 (C11), 115.9 (C5), 114.9 (C12, C16), 67.5 (C7), 55.7 (C18), 37.9 (C1), 28.7 (C2), 19.7 (C3).

Synthesis of vinyl 1 – phosphine oxide – 2 – pyrazoline

In a Schlenk equipped with magnetic stir bar, alcohol diazo (205 mg; 1.20 mmol) was dissolved in DCM, then 2.0 eq. of chlorodiphenylphosphine (0.52 mL; 2.88 mmol) and 2.0 eq. of Et_3N (0.40 mL; 2.88 mmol) was added in the reaction mixture. After addition, stirring was prolonged overnight at room temperature. Then, the mixture was washed with water solution and extracted with EtOAc (x3). Organic phase was washed with brine and dried over MgSO_4 . The crude mixture was purified by flash chromatography (DCM/MeOH) to afford isolated product. **184** is obtained as white solid with 70 % yield (296 mg). The product has been recrystallised in toluene to afford suitable crystals for X-ray diffraction analysis.



Yield : 70 %

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.89 - 7.84 (m, 4H, H16, H20, H21, H25), 7.59 - 7.54 (m, 2H, H18, H23), 7.51 - 7.46 (m, 4H, H17, H19, H22, H24), 5.87 - 5.81 (ddd, $J = 17.5$ Hz, 10.0 Hz, 7.7 Hz, 1H, H6), 5.00 - 4.99 (ddd, $^3J_{trans} = 17.0$ Hz, 1.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, H7), 4.97 - 4.96 (ddd, $J = 10.0$ Hz, 1.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, H7), 4.89 - 4.83 (dddddd, $^3J_{cis} = 12.0$ Hz, 8.0 Hz, 7.0 Hz, 2.0 Hz, 1.0 Hz, 1.0 Hz, 1H, H2), 3.81 (s, 3H, H11), 3.35 - 3.29 (dd, $J = 18.0$ Hz, 12.0 Hz, 1H, H1), 2.95 - 2.90 (ddd, $J = 18.0$ Hz, Hz, 7.0 Hz, $J_{H-P} = 2.0$ Hz, 1H, H1).

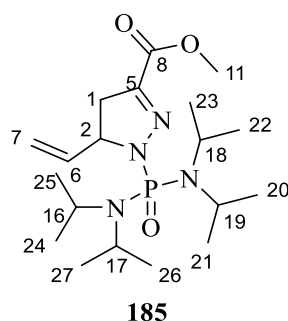
^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 162.5 (C8), 146.0 (d, $J_{\text{P-C}} = 13.0$ Hz, C5), 136.7 (C6), 132.5 (d, $J_{\text{P-C}} = 8.0$ Hz, C16, C20, C21, C25), 132.4 (d, $J_{\text{P-C}} = 7.0$ Hz, C18), 132.4 (d, $J_{\text{P-C}} = 8.0$ Hz, C23), 131.6 (d, $J_{\text{P-C}} = 62.0$ Hz, C13), 130.6 (d, $J_{\text{P-C}} = 60.0$ Hz, C14), 128.6 (dd, $J = 12.8$ Hz, 10.5 Hz, C17, C19, C22, C24), 117.2 (C7), 63.5 (d, $J = 4.2$ Hz, C2), 52.4 (C11), 39.0 (d, $J = 3.4$ Hz, C1).

^{31}P { ^1H } NMR (202 MHz, CDCl_3) 26.6.

HRMS (DCI- CH_4) calcd for: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{P}$ (MH^+) 355.1212 found: 355.1214

FTIR ν (cm^{-1}) 1707 (ester), 1569 (C=N).

MP : 142.1 $^\circ\text{C}$.



Yield : 72 % (colorless oil)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 6.15 - 6.03 (ddd, $J = 7.2$ Hz, 10.4 Hz, 17.2 Hz, 1H, H6), 5.25 - 5.18 (dt_{ap}, $J = 17.2$ Hz, 1.1 Hz, 1H, H7), 5.13 - 5.09 (dt_{ap}, $J = 10.4$ Hz, 1.0 Hz, 1H, H7), 4.93 - 4.83 (m, 1H, H2), 3.80 (s, 3H, H11), 3.74 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.44 (m, 2H), 3.17 - 3.11 (dd, $J = 17.7$ Hz, 12.6 Hz, 1H, H1), 2.89 - 2.80 (ddd, $J = 17.7$ Hz, 7.9 Hz, $J_{\text{H-P}} = 2.3$ Hz, 1H, H1), 1.30 - 1.15 (m, 24H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) 163.4 (C8), 140.9 - 140.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 13.9$ Hz, C5), 137.8 (C6), 116.1 (C7), 64.6 - 64.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 7.6$ Hz, C2), 52.1 (C11), 46.9 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.3$ Hz, C16, C17), 46.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, C18, C19), 36.8 - 36.7 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.9$ Hz, C1), 23.4 (*CiPr*), 23.3 (*CiPr*), 23.2 (*CiPr*), 22.9 (*CiPr*).

^{31}P { ^1H } NMR (202 MHz, CDCl_3) 14.6.

FTIR ν (cm^{-1}) 1707 (ester), 1559 (C=N).

ESI - MS (+) 401.26 (MH^+).

Asymmetric unit and crystal data for VCP 159

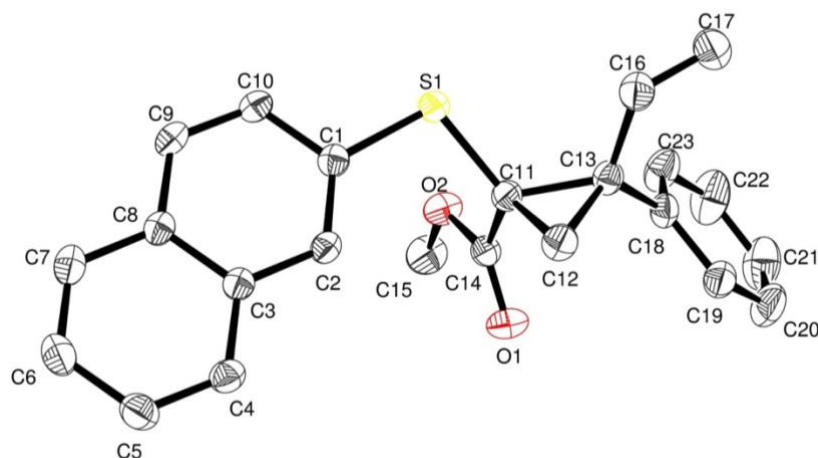


Figure 1 : Asymmetric Unit

Table 1. Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$C_{23}H_{20}O_2S$
Formula weight	360.45
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 6.3266(5) Å alpha = 90 deg. b = 7.6837(5) Å beta = 90 deg. c = 38.551(3) Å gamma = 90 deg.
Volume	1874.0(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.278 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.187 mm ⁻¹
F(000)	760
Crystal size	0.200 x 0.100 x 0.040 mm
Theta range for data collection	2.854 to 30.110 deg.
Limiting indices	-8 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 10, -54 ≤ l ≤ 54

Reflections collected / unique 45252 / 5484 [R(int) = 0.0676]

Completeness to theta = 25.242 99.9 %

Refinement method Full-matrix least-squares on F²

Data / restraints / parameters 5484 / 0 / 236

Goodness-of-fit on F² 1.019

Final R indices [I > 2σ(I)] R1 = 0.0387, wR2 = 0.0719

R indices (all data) R1 = 0.0655, wR2 = 0.0811

Absolute structure parameter -0.01(3)

Largest diff. peak and hole 0.238 and -0.201 e.Å⁻³

Asymmetric unit and crystal data for 2-pyrazoline 184

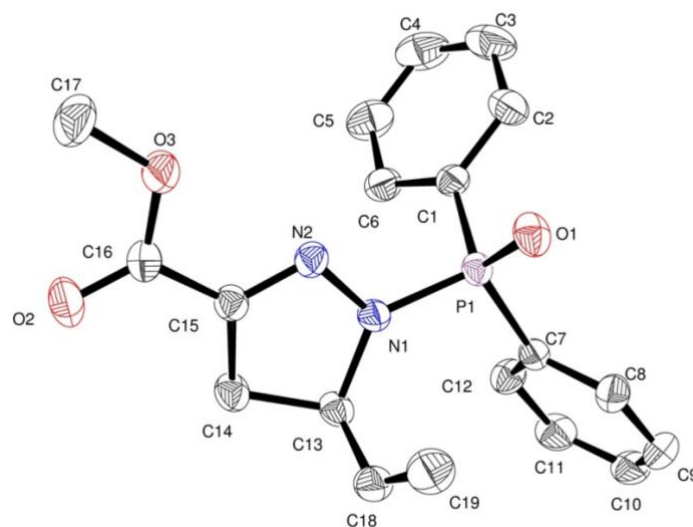


Figure 1 : Asymmetric Unit

Table 1. Crystal data and structure refinement.

Empirical formula	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₃ P
Formula weight	354.33
Temperature	193(2) K
Wavelength	0.71073 Å

Crystal system, space group Monoclinic, P 21/c

Unit cell dimensions $a = 17.9266(11) \text{ \AA}$ $\alpha = 90 \text{ deg.}$
 $b = 9.1395(5) \text{ \AA}$ $\beta = 99.448(2) \text{ deg.}$
 $c = 10.9929(6) \text{ \AA}$ $\gamma = 90 \text{ deg.}$

Volume $1776.65(18) \text{ \AA}^3$

Z, Calculated density 4, 1.325 Mg/m³

Absorption coefficient 0.175 mm^{-1}

F(000) 744

Crystal size $0.190 \times 0.100 \times 0.060 \text{ mm}$

Theta range for data collection 2.915 to 30.530 deg.

Limiting indices $-25 \leq h \leq 25$, $-12 \leq k \leq 13$,
 $-15 \leq l \leq 14$

Reflections collected / unique 29073 / 5418 [R(int) = 0.0669]

Completeness to theta = 25.242 99.9 %

Refinement method Full-matrix least-squares on F²

Data / restraints / parameters 5418 / 0 / 227

Goodness-of-fit on F² 1.027

Final R indices [I > 2sigma(I)] R1 = 0.0487, wR2 = 0.1020

R indices (all data) R1 = 0.0924, wR2 = 0.1202

Largest diff. peak and hole 0.428 and -0.309 e. \AA^{-3}

Références bibliographiques

- (1) Huang, J.; Quest, A.; Cruz-Morales, P.; Deng, K.; Pereira, J. H.; Van Cura, D.; Kakumanu, R.; Baidoo, E. E. K.; Dan, Q.; Chen, Y.; Petzold, C. J.; Northen, T. R.; Adams, P. D.; Clark, D. S.; Balskus, E. P.; Hartwig, J. F.; Mukhopadhyay, A.; Keasling, J. D. Complete Integration of Carbene-Transfer Chemistry into Biosynthesis. *Nature* **2023**, *617* (7960), 403–408. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06027-2>.
- (2) Davis, H. J.; Ward, T. R. Artificial Metalloenzymes: Challenges and Opportunities. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5* (7), 1120–1136. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.9b00397>.
- (3) Van Stappen, C.; Deng, Y.; Liu, Y.; Heidari, H.; Wang, J.-X.; Zhou, Y.; Ledray, A. P.; Lu, Y. Designing Artificial Metalloenzymes by Tuning of the Environment beyond the Primary Coordination Sphere. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (14), 11974–12045. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00106>.
- (4) Schwizer, F.; Okamoto, Y.; Heinisch, T.; Gu, Y.; Pellizzoni, M. M.; Lebrun, V.; Reuter, R.; Köhler, V.; Lewis, J. C.; Ward, T. R. Artificial Metalloenzymes: Reaction Scope and Optimization Strategies. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (1), 142–231. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00014>.
- (5) Köhler, V.; Wilson, Y. M.; Dürrenberger, M.; Ghislieri, D.; Churakova, E.; Quinto, T.; Knörr, L.; Häussinger, D.; Hollmann, F.; Turner, N. J.; Ward, T. R. Synthetic Cascades Are Enabled by Combining Biocatalysts with Artificial Metalloenzymes. *Nat. Chem.* **2013**, *5* (2), 93–99. <https://doi.org/10.1038/nchem.1498>.
- (6) Zhou, Z.; Roelfes, G. Synergistic Catalysis in an Artificial Enzyme by Simultaneous Action of Two Abiological Catalytic Sites. *Nat. Catal.* **2020**, *3* (3), 289–294. <https://doi.org/10.1038/s41929-019-0420-6>.
- (7) Whitesides, G. M.; Wilson, M. E. Conversion of a Protein to a Homogeneous Asymmetric Hydrogenation Catalyst by Site-Specific Modification with a Diphosphinerhodium(I) Moiety. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 306–307.
- (8) Green, M. N. Avidin. *Advances in Protein Chemistry* **1975**, *29*, 85–133. [https://doi.org/10.1016/S0065-3233\(08\)60411-8](https://doi.org/10.1016/S0065-3233(08)60411-8).
- (9) Roelfes, G.; Boersma, A. J.; Feringa, B. L. Highly Enantioselective DNA-Based Catalysis. *Chem. Comm.* **2006**, *6* (6), 635–637. <https://doi.org/10.1039/b516552k>.

- (10) Leveson-Gower, R. B.; Roelfes, G. Biocatalytic Friedel-Crafts Reactions. *Chem. Cat. Chem.* **2022**, *14* (18), e202200636. <https://doi.org/10.1002/cctc.202200636>.
- (11) Guo, J.; Wang, D.; Pantatosaki, E.; Kuang, H.; Papadopoulos, G. K.; Tsapatsis, M.; Kokkoli, E. A Localized Enantioselective Catalytic Site on Short DNA Sequences and Their Amphiphiles. *J. Am. Chem. Soc. Au* **2022**, *2* (2), 483–491. <https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00513>.
- (12) Mansot, J.; Lauberteaux, J.; Lebrun, A.; Mauduit, M.; Vasseur, J.-J.; Marcia de Figueiredo, R.; Arseniyadis, S.; Campagne, J.-M.; Smietana, M. DNA-Based Asymmetric Inverse Electron-Demand Hetero-Diels–Alder. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26* (16), 3519–3523. <https://doi.org/10.1002/chem.202000516>.
- (13) Rufo, C. M.; Moroz, Y. S.; Moroz, O. V.; Stöhr, J.; Smith, T. A.; Hu, X.; DeGrado, W. F.; Korendovych, I. V. Short Peptides Self-Assemble to Produce Catalytic Amyloids. *Nat. Chem.* **2014**, *6* (4), 303–309. <https://doi.org/10.1038/nchem.1894>.
- (14) Zozulia, O.; Korendovych, I. V. Semi-Rationally Designed Short Peptides Self-Assemble and Bind Hemin to Promote Cyclopropanation. *Angewandte Chemie - International Edition* **2020**, *59* (21), 8108–8112. <https://doi.org/10.1002/anie.201916712>.
- (15) Koebke, K. J.; Pinter, T. B. J.; Pitts, W. C.; Pecoraro, V. L. Catalysis and Electron Transfer in De Novo Designed Metalloproteins. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (14), 12046–12109. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c01025>.
- (16) Kaiser, E. T.; Lawrence, D. S. Chemical Mutation of Enzyme Active Sites. *Science* **1984**, *226*, 505–511.
- (17) Mayer, C.; Gillingham, D. G.; Ward, T. R.; Hilvert, D. An Artificial Metalloenzyme for Olefin Metathesis. *Chem. Comm.* **2011**, *47* (44), 12068–12070. <https://doi.org/10.1039/c1cc15005g>.
- (18) Sauer, D. F.; Himiyama, T.; Tachikawa, K.; Fukumoto, K.; Onoda, A.; Mizohata, E.; Inoue, T.; Bocola, M.; Schwaneberg, U.; Hayashi, T.; Okuda, J. A Highly Active Biohybrid Catalyst for Olefin Metathesis in Water: Impact of a Hydrophobic Cavity in a β -Barrel Protein. *ACS Catalysis* **2015**, *5* (12), 7519–7522. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b01792>.
- (19) Davies, R. R.; Distefano, M. D. A Semisynthetic Metalloenzyme Based on a Protein Cavity That Catalyzes the Enantioselective Hydrolysis of Ester and Amide Substrates. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (48), 11643–11652.

- (20) Heeten, R. den; Munoz, B. K.; Popa, G.; Laan, W.; Kamer, P. C. J. Synthesis of Hybrid Transition-Metalloproteins via Thiol-Selective Covalent Anchoring of Rh-Phosphine and Ru-Phenanthroline Complexes. *Dalton Trans.* **2010**, No. 39, 8477–8483. <https://doi.org/10.1039/c0dt00239a>.
- (21) Yang, H.; Srivastava, P.; Zhang, C.; Lewis, J. C. A General Method for Artificial Metalloenzyme Formation through Strain-Promoted Azide-Alkyne Cycloaddition. *ChemBioChem - A European Journal of Chemical Biology* **2014**, *15* (2), 223–227. <https://doi.org/10.1002/cbic.201300661>.
- (22) Collot, J.; Gradinaru, J.; Humbert, N.; Skander, M.; Zocchi, A.; Ward, T. R. Artificial Metalloenzymes for Enantioselective Catalysis Based on Biotin-Avidin. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (30), 9030–9031. <https://doi.org/10.1021/ja035545i>.
- (23) Zhang, J. L.; Garner, D. K.; Liang, L.; Chen, Q.; Lu, Y. Protein Scaffold of a Designed Metalloenzyme Enhances the Chemoselectivity in Sulfoxidation of Thioanisole. *Chem. Comm.* **2008**, No. 14, 1665–1667. <https://doi.org/10.1039/b718915j>.
- (24) Rousselot-Pailley, P.; Bochet, C.; Marchi-Delapierre, C.; Jorge-Robin, A.; Martin, L.; Fontecilla-Camps, J. C.; Cavazza, C.; Ménage, S. The Protein Environment Drives Selectivity for Sulfide Oxidation by an Artificial Metalloenzyme. *ChemBioChem - A European Journal of Chemical Biology* **2009**, *10* (3), 545–552. <https://doi.org/10.1002/cbic.200800595>.
- (25) Rosati, F.; Boersma, A. J.; Klijin, J. E.; Meetsma, A.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. A Kinetic and Structural Investigation of DNA-Based Asymmetric Catalysis Using First-Generation Ligands. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (37), 9596–9605. <https://doi.org/10.1002/chem.200900456>.
- (26) Yamaguchi, H.; Hirano, T.; Kiminami, H.; Taura, D.; Harada, A. Asymmetric Hydrogenation with Antibody-Achiral Rhodium Complex. *Org. Bio. Chem.* **2006**, *4* (19), 3571–3573. <https://doi.org/10.1039/b609242j>.
- (27) Boersma, A. J.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. Enantioselective Friedel-Crafts Reactions in Water Using a DNA*based Catalyst. *Angewandte Chemie - International Edition* **2009**, *48* (18), 3346–3348. <https://doi.org/10.1002/anie.200900371>.
- (28) Boersma, A. J.; Klijin, J. E.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. DNA-Based Asymmetric Catalysis: Sequence-Dependent Rate Acceleration and Enantioselectivity. *J. Am. Chem. S.* **2008**, *130* (35), 11783–11790. <https://doi.org/10.1021/ja803170m>.
- (29) Pordea, A.; Creusa, M.; Panek, J.; Duboc, C.; Mathis, D.; Novic, M.; Ward, T. R. Artificial Metalloenzyme for Enantioselective Sulfoxidation Based on Vanadyl-Loaded

- Streptavidin. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (25), 8085–8088. <https://doi.org/10.1021/ja8017219>.
- (30) Porai-Koshits, M. A.; Antsyshkina, A. S. The Structure of Rhodium Acetate Complexes. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1962**, *146* (5), 1102–1105.
- (31) Wu, R.; Zhu, D.; Zhu, S. Dirhodium: Carbene Transformations and Beyond. *Organic Chemistry Frontiers* **2023**, *10*, 2849–2878. <https://doi.org/10.1039/d3qo00400g>.
- (32) Davies, H. M. L.; Morton, D. Guiding Principles for Site Selective and Stereoselective Intermolecular C–H Functionalization by Donor/Acceptor Rhodium Carbenes. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (4), 1857–1869. <https://doi.org/10.1039/c0cs00217h>.
- (33) Dequirez, G.; Pons, V.; Dauban, P. Nitrene Chemistry in Organic Synthesis: Still in Its Infancy? *Angewandte Chemie - International Edition* **2012**, *51* (30), 7384–7395. <https://doi.org/10.1002/anie.201201945>.
- (34) Davies, H. M. L.; Liao, K. Dirhodium Tetracarboxylates as Catalysts for Selective Intermolecular C–H Functionalization. *Nature Reviews Chemistry* **2019**, *3* (6), 347–360. <https://doi.org/10.1038/s41570-019-0099-x>.
- (35) Keipour, H.; Carreras, V.; Ollevier, T. Recent Progress in the Catalytic Carbene Insertion Reactions into the Silicon-Hydrogen Bond. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2017**, *15* (26), 5441–5456. <https://doi.org/10.1039/c7ob00807d>.
- (36) Reddy, A. C. S.; Anbarasan, P. Rhodium-Catalyzed Rearrangement of S/Se-Ylides for the Synthesis of Substituted Vinylogous Carbonates. *Organic Letters* **2019**, *21* (24), 9965–9969. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03852>.
- (37) Zeghida, W.; Besnard, C.; Lacour, J. Rhodium(II)-Catalyzed One-Pot Four-Component Synthesis of Functionalized Polyether Macrocycles at High Concentration. *Angewandte Chemie - International Edition* **2010**, *49* (40), 7253–7256. <https://doi.org/10.1002/anie.201003559>.
- (38) Zaykov, A. N.; MacKenzie, K. R.; Ball, Z. T. Controlling Peptide Structure with Coordination Chemistry: Robust and Reversible Peptide-Dirhodium Ligation. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15* (36), 8961–8965. <https://doi.org/10.1002/chem.200901266>.
- (39) Zaykov, A. N.; Popp, B. V.; Ball, Z. T. Helix Induction by Dirhodium: Access to Biocompatible Metallopeptides with Defined Secondary Structure. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16* (22), 6651–6659. <https://doi.org/10.1002/chem.200903092>.

- (40) Sambasivan, R.; Ball, Z. T. Metallopeptides for Asymmetric Dirhodium Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (27), 9289–9291. <https://doi.org/10.1021/ja103747h>.
- (41) Kundu, R.; Cushing, P. R.; Popp, B. V.; Zhao, Y.; Madden, D. R.; Ball, Z. T. Hybrid Organic-Inorganic Inhibitors of a PDZ Interaction That Regulates the Endocytic Fate of CFTR. *Angewandte Chemie - International Edition* **2012**, *51* (29), 7217–7220. <https://doi.org/10.1002/anie.201202291>.
- (42) Vohidov, F.; Coughlin, J. M.; Ball, Z. T. Rhodium(II) Metallopeptide Catalyst Design Enables Fine Control in Selective Functionalization of Natural SH3 Domains. *Angewandte Chemie - International Edition* **2015**, *54*, 4587–4591. <https://doi.org/10.1002/anie.201411745>.
- (43) Vohidov, F.; Knudsen, S. E.; Leonard, P. G.; Ohata, J.; Wheadon, M. J.; Popp, B. V.; Ladbury, J. E.; Ball, Z. T. Potent and Selective Inhibition of SH3 Domains with Dirhodium Metalloinhibitors. *Chemical Science* **2015**, *6*, 4778–4783. <https://doi.org/10.1039/C5SC01602A>.
- (44) Popp, B. V.; Ball, Z. T. Structure-Selective Modification of Aromatic Side Chains with Dirhodium Metallopeptide Catalysts. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (19), 6660–6662. <https://doi.org/10.1021/ja101456c>.
- (45) He, Y.; Huang, Z.; Wu, K.; Ma, J.; Zhou, Y.-G.; Yu, Z. Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Carbene Insertion to C–H Bonds. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51* (7), 2759–2852. <https://doi.org/10.1039/D1CS00895A>.
- (46) Martin, S. C.; Vohidov, F.; Wang, H.; Knudsen, S. E.; Marzec, A. A.; Ball, Z. T. Designing Selectivity in Dirhodium Metallopeptide Catalysts for Protein Modification. *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28* (2), 659–665. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.6b00716>.
- (47) Ohata, J.; Martin, S. C.; Ball, Z. T. Metal-Mediated Functionalization of Natural Peptides and Proteins: Panning for Bioconjugation Gold. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (19), 6176–6199. <https://doi.org/10.1002/anie.201807536>.
- (48) Upp, D. M.; Huang, R.; Li, Y.; Bultman, M. J.; Roux, B.; Lewis, J. C. Engineering Dirhodium Artificial Metalloenzymes for Diazo Coupling Cascade Reactions**. *Angewandte Chemie - International Edition* **2021**, *60* (44), 23672–23677. <https://doi.org/10.1002/anie.202107982>.
- (49) Yang, H.; Swartz, A. M.; Park, H. J.; Srivastava, P.; Ellis-Guardiola, K.; Upp, D. M.; Lee, G.; Belsare, K.; Gu, Y.; Zhang, C.; Moellering, R. E.; Lewis, J. C. Evolving

- Artificial Metalloenzymes via Random Mutagenesis. *Nature Chem* **2018**, *10* (3), 318–324. <https://doi.org/10.1038/nchem.2927>.
- (50) Belsare, K. D.; Andorfer, M. C.; Cardenas, F. S.; Chael, J. R.; Park, H. J.; Lewis, J. C. A Simple Combinatorial Codon Mutagenesis Method for Targeted Protein Engineering. *ACS Synth. Biol.* **2017**, *6* (3), 416–420. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.6b00297>.
- (51) Minus, M. B.; Liu, W.; Vohidov, F.; Kasembeli, M. M.; Long, X.; Krueger, M. J.; Stevens, A.; Kolosov, M. I.; Tweardy, D. J.; Sison, E. A. R.; Redell, M. S.; Ball, Z. T. Rhodium(II) Proximity-Labeling Identifies a Novel Target Site on STAT3 for Inhibitors with Potent Anti-Leukemia Activity. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (44), 13085–13089. <https://doi.org/10.1002/anie.201506889>.
- (52) Minus, M. B.; Kang, M. K.; Knudsen, S. E.; Liu, W.; Krueger, M. J.; Smith, M. L.; Redell, M. S.; Ball, Z. T. Assessing the Intracellular Fate of Rhodium(II) Complexes. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (78), 11685–11688. <https://doi.org/10.1039/C6CC05192H>.
- (53) Ohata, J.; Ball, Z. T. A Hexa-Rhodium Metallopeptide Catalyst for Site-Specific Functionalization of Natural Antibodies. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (36), 12617–12622. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b06428>.
- (54) Buchner, E.; Curtius, Th. Ueber Die Einwirkung von Diazoessigäther Auf Aromatische Kohlenwasserstoffe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1885**, *18* (2), 2377–2379. <https://doi.org/10.1002/cber.188501802119>.
- (55) Staudinger, H.; Kupfer, O. Uber Reaktionen Des Methylens. Diazomethan. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1912**, *45* (1), 501–509.
- (56) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F.; Bertrand, G. Stable Carbenes. *Chemical Reviews* **2000**, *100* (1), 39–92. <https://doi.org/10.1021/cr940472u>.
- (57) Moss, G. P.; Smith, P. A. S.; Tavernier, D. Glossary of Class Names of Organic Compounds and Reactive Intermediates Based on Structure. *Pure and Applied Chemistry* **1995**, *67* (8/9), 1307–1375.
- (58) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. Stereoselective Cyclopropanation Reactions. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (4), 977–1050. <https://doi.org/10.1021/cr010007e>.
- (59) Wang, Y.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. Gold Carbene or Carbenoid: Is There a Difference? *Chemistry - A European Journal* **2015**, *21* (20), 7332–7339. <https://doi.org/10.1002/chem.201406318>.
- (60) Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. Metal Carbene or Carbenoid Complexes? A Theoretical Study of the Active Form of Transition Metal Catalysts in Cyclopropanation

- and Olefin Metathesis Reactions. *Organometallics* **2000**, *19* (25), 5529–5532. <https://doi.org/10.1021/om000225i>.
- (61) Schrock, R. R. Alkylcarbene Complex of Tantalum by Intramolecular α -Hydrogen Abstraction. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (21), 6796–6797. <https://doi.org/10.1021/ja00828a061>.
- (62) Fischer, E. O.; Maasböl, A. On the Existence of a Tungsten Carbonyl Carbene Complex. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1964**, *3* (8), 580–581. <https://doi.org/10.1002/anie.196405801>.
- (63) Silberrad, O.; Roy, C. S. Gradual Decomposition of Ethyl Diazoacetate. *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1906**, 179–182.
- (64) Buchner, E.; von der Heide, C. Eine Neue Condensation Des Diazoessigsäureesters. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, *34* (1), 345–348. <https://doi.org/10.1002/cber.19010340153>.
- (65) Röske, A.; Alt, I.; Plietker, B. Scope and Limitations of TBA[Fe]-Catalyzed Carbene Transfer to X–H-Bonds – Indication of a Mechanistic Dichotomy. *ChemCatChem* **2019**, *11* (21), 5260–5263. <https://doi.org/10.1002/cctc.201900459>.
- (66) Mix, K. A.; Aronoff, M. R.; Raines, R. T. Diazo Compounds: Versatile Tools for Chemical Biology. *ACS Chemical Biology* **2016**, *11* (12), 3233–3244. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.6b00810>.
- (67) Biletskyi, B.; Colonna, P.; Masson, K.; Parrain, J. L.; Commeiras, L.; Chouraqui, G. Small Rings in the Bigger Picture: Ring Expansion of Three- And Four-Membered Rings to Access Larger All-Carbon Cyclic Systems. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50* (13), 7513–7538. <https://doi.org/10.1039/d0cs01396j>.
- (68) Aggarwal, V. K.; Fulton, R. J.; Sheldon, C. G.; De Vicente, J. Generation of Phosphanes Derived from Phosphites. A New Class of Phosphorus Ylides Leading to High E Selectivity with Semi-Stabilizing Groups in Wittig Olefinations. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (20), 6034–6035. <https://doi.org/10.1021/ja029573x>.
- (69) Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A. Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (18), 9981–10080. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00121>.
- (70) Doyle, M. P.; Forbes, D. C. Recent Advances in Asymmetric Catalytic Metal Carbene Transformations. *Chem. Rev.* **1998**, *98* (2), 911–936. <https://doi.org/10.1021/cr940066a>.

- (71) Wang, H.; Guptill, D. M.; Varela-Alvarez, A.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L. Rhodium-Catalyzed Enantioselective Cyclopropanation of Electron-Deficient Alkenes. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (7), 2844–2850. <https://doi.org/10.1039/C3SC50425E>.
- (72) Wei, Y.; Tinoco, A.; Steck, V.; Fasan, R.; Zhang, Y. Cyclopropanations via Heme Carbenes: Basic Mechanism and Effects of Carbene Substituent, Protein Axial Ligand, and Porphyrin Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (5), 1649–1662. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b09171>.
- (73) Keipour, H.; Ollevier, T. Iron-Catalyzed Carbene Insertion Reactions of α -Diazoesters into Si–H Bonds. *Org. Lett.* **2017**, *19* (21), 5736–5739. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02488>.
- (74) Chen, D.; Zhu, D.-X.; Xu, M.-H. Rhodium(I)-Catalyzed Highly Enantioselective Insertion of Carbenoid into Si–H: Efficient Access to Functional Chiral Silanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (5), 1498–1501. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b12960>.
- (75) Swenson, A. K.; Higgins, K. E.; Brewer, M. G.; Brennessel, W. W.; Coleman, M. G. Highly Selective Synthesis of Tetra-Substituted Furans and Cyclopropenes: Copper(I)-Catalyzed Formal Cycloadditions of Internal Aryl Alkynes and Diazoacetates. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (37), 7483–7486. <https://doi.org/10.1039/C2OB26295A>.
- (76) Gillingham, D.; Fei, N. Catalytic X–H Insertion Reactions Based on Carbenoids. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (12), 4918–4931. <https://doi.org/10.1039/C3CS35496B>.
- (77) Curtius, T. Ueber Die Einwirkung von Salpetriger Säure Auf Salzsäuren Glycocoläther. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1883**, *16* (2), 2230–2231. <https://doi.org/10.1002/cber.188301602136>.
- (78) Holzwarth, M. S.; Alt, I.; Plietker, B. Catalytic Activation of Diazo Compounds Using Electron-Rich, Defined Iron Complexes for Carbene-Transfer Reactions. *Angewandte Chemie - International Edition* **2012**, *51* (22), 5351–5354. <https://doi.org/10.1002/anie.201201409>.
- (79) Yates, P. The Copper-Catalyzed Decomposition of Diazoketones. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (21), 5376–5381. <https://doi.org/10.1021/ja01141a047>.
- (80) Maxwell, J. L.; Brown, K. C.; Bartley, D. W.; Kodacek, T. Mechanism of the Rhodium Porphyrin-Catalyzed Cyclopropanation of Alkenes. *Science* **1992**, *256*, 1544–1547.
- (81) Abshire, A.; Moore, D.; Courtney, J.; Darko, A. Heteroleptic Dirhodium(II,II) Paddlewheel Complexes as Carbene Transfer Catalysts. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2021**, *19* (41), 8886–8905. <https://doi.org/10.1039/d1ob01414e>.

- (82) Bolt, D. A.; Curran, D. P. 1-Butyl-3-Methylimidazol-2-Ylidene Borane: A Readily Available, Liquid N-Heterocyclic Carbene Borane Reagent. *Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82* (24), 13746–13750. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02730>.
- (83) Qin, C.; Davies, H. M. L. Enantioselective Synthesis of 2-Arylbicyclo[1.1.0]Butane Carboxylates. *Organic Letters* **2013**, *15* (2), 310–313. <https://doi.org/10.1021/ol303217s>.
- (84) Caló, F. P.; Fürstner, A. A Heteroleptic Dirhodium Catalyst for Asymmetric Cyclopropanation with α -Stannyl α -Diazoacetate. “Stereoretentive” Stille Coupling with Formation of Chiral Quarternary Carbon Centers. *Angewandte Chemie - International Edition* **2020**, *59* (33), 13900–13907. <https://doi.org/10.1002/anie.202004377>.
- (85) Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Anciaux, A. J.; Teyssié, P. Rhodiul (II) Carboxylates : Novel Highly Efficient Catalysts for the Cyclopropanation of Alkenes with Alkyl Diazoacetates. *Synthesis* **1976**, 600–602.
- (86) Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. Transition-Metal-Catalysed Reactions of Diazoesters. Insertion into C-H Bonds of Paraffins by Carbenoids. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1981**, 688–689.
- (87) Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. Transition Metal Catalysed Reactions of Diazocompounds - II Insertion in the Hydroxylic Bond. *Tetrahedron Letters* **1973**, No. 24, 2233–2236.
- (88) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. Catalytic C-H Functionalization by Metal Carbenoid and Nitrenoid Insertion. *Nature* **2008**, *451* (7177), 417–424. <https://doi.org/10.1038/nature06485>.
- (89) Werlé, C.; Goddard, R.; Philipps, P.; Farès, C.; Fürstner, A. Structures of Reactive Donor/Acceptor and Donor/Donor Rhodium Carbenes in the Solid State and Their Implications for Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (11), 3797–3805. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b13321>.
- (90) Deng, Y.; Qiu, H.; D. Srinivas, H.; P. Doyle, M. Chiral Dirhodium(II) Catalysts for Selective Metal Carbene Reactions. *Current Organic Chemistry* **2016**, *20* (1), 61–81. <https://doi.org/10.2174/1385272819666150714182732>.
- (91) Powers, I. G.; Uyeda, C. Metal-Metal Bonds in Catalysis. *ACS Catalysis* **2017**, *7* (2), 936–958. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b02692>.
- (92) Berry, J. F. The Role of Three-Center/Four-Electron Bonds in Superelectrophilic Dirhodium Carbene and Nitrene Catalytic Intermediates. *Dalton Transactions* **2012**, *41* (3), 700–713. <https://doi.org/10.1039/c1dt11434d>.

- (93) Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M. Mechanism of C-H Bond Activation/C-C Bond Formation Reaction between Diazo Compound and Alkane Catalyzed by Dirhodium Tetracarboxylate. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (24), 7181–7192. <https://doi.org/10.1021/ja017823o>.
- (94) Wong, F. M.; Wang, J.; Hengge, A. C.; Wu, W. Mechanism of Rhodium-Catalyzed Carbene Formation from Diazo Compounds. *Organic Letters* **2007**, *9* (9), 1663–1665. <https://doi.org/10.1021/ol070345n>.
- (95) Qu, Z.; Shi, W.; Wang, J. A Kinetic Study on the Pairwise Competition Reaction of α -Diazo Esters with Rhodium(II) Catalysts: Implication for the Mechanism of Rh(II)-Carbene Transfer. *Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66* (24), 8139–8144. <https://doi.org/10.1021/jo0107352>.
- (96) Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. Jr. Saturation Kinetics in Dirhodium(II) Carboxylate-Catalyzed Decompositions of Diazo Compounds. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118* (34), 8162–8163.
- (97) Nowlan, D. T.; Gregg, T. M.; Davies, H. M. L.; Singleton, D. A. Isotope Effects and the Nature of Selectivity in Rhodium-Catalyzed Cyclopropanations. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125* (51), 15902–15911. <https://doi.org/10.1021/ja036025q>.
- (98) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. Expanding the Scope of C-H Amination through Catalyst Design. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (47), 15378–15379. <https://doi.org/10.1021/ja0446294>.
- (99) Hong, B.; Shi, L.; Li, L.; Zhan, S.; Gu, Z. Paddlewheel Dirhodium(II) Complexes with N-Heterocyclic Carbene or Phosphine Ligand: New Reactivity and Selectivity. *Green Synthesis and Catalysis* **2022**, *3* (2), 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2022.03.001>.
- (100) Laconsay, C. J.; Pla-Quintana, A.; Tantillo, D. J. Effects of Axial Solvent Coordination to Dirhodium Complexes on the Reactivity and Selectivity in C-H Insertion Reactions: A Computational Study. *Organometallics* **2021**, *40* (24), 4120–4132. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.1c00574>.
- (101) Trindade, A. F.; Coelho, J. A. S.; Afonso, C. A. M.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. Fine Tuning of Dirhodium(II) Complexes: Exploring the Axial Modification. *ACS Catalysis* **2012**, *2* (3), 370–383. <https://doi.org/10.1021/cs200597a>.
- (102) Sheffield, W.; Abshire, A.; Darko, A. Effect of Tethered, Axial Thioether Coordination on Rhodium(II)-Catalyzed Silyl-Hydrogen Insertion. *European Journal of Organic Chemistry* **2019**, *2019* (37), 6347–6351. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201900977>.

- (103) Cressy, D.; Zavala, C.; Abshire, A.; Sheffield, W.; Darko, A. Tuning Rh(Ii)-Catalysed Cyclopropanation with Tethered Thioether Ligands. *Dalton Transactions* **2020**, 49 (44), 15779–15787. <https://doi.org/10.1039/d0dt03019h>.
- (104) Sambasivan, R.; Zheng, W.; Burya, S. J.; Popp, B. V.; Turro, C.; Clementi, C.; Ball, Z. T. A Tripodal Peptide Ligand for Asymmetric Rh(Ii) Catalysis Highlights Unique Features of on-Bead Catalyst Development. *Chemical Science* **2014**, 5 (4), 1401–1407. <https://doi.org/10.1039/c3sc53354a>.
- (105) Sarkar, M.; Daw, P.; Ghatak, T.; Bera, J. K. Amide-Functionalized Naphthyridines on a RhII-RhII Platform: Effect of Steric Crowding, Hemilability, and Hydrogen-Bonding Interactions on the Structural Diversity and Catalytic Activity of Dirhodium(II) Complexes. *Chemistry - A European Journal* **2014**, 20 (50), 16537–16549. <https://doi.org/10.1002/chem.201402936>.
- (106) Anderson, B. G.; Cressy, D.; Patel, J. J.; Harris, C. F.; Yap, G. P. A.; Berry, J. F.; Darko, A. Synthesis and Catalytic Properties of Dirhodium Paddlewheel Complexes with Tethered, Axially Coordinating Thioether Ligands. *Inorganic Chemistry* **2019**, 58 (3), 1728–1732. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.8b02627>.
- (107) Gomes, L. F. R.; Trindade, A. F.; Candeias, N. R.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. Cyclization of Diazoacetamides Catalyzed by N-Heterocyclic Carbene Dirhodium(II) Complexes. *Synthesis* **2009**, No. 20, 3519–3526. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1217005>.
- (108) Gomes, L. F. R.; Trindade, A. F.; Candeias, N. R.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. Intramolecular C–H Insertion Using NHC–Di-Rhodium(II) Complexes: The Influence of Axial Coordination. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49 (52), 7372–7375. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.10.054>.
- (109) Zavala, C.; Darko, A. Effect of Tethered, Axially Coordinated Ligands (TACLs) on Dirhodium(II,II) Catalyzed Cyclopropanation: A Linear Free Energy Relationship Study. *Journal of Organic Chemistry* **2022**. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c00020>.
- (110) McCann, A. E.; Sampson, N. S. A C6-Flavin Adduct Is the Major Product of Irreversible Inactivation of Cholesterol Oxidase by 2 α ,3 α -Cyclopropano-5 α -Cholestan-3 β -Ol. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122 (1), 35–39. <https://doi.org/10.1021/ja992053q>.
- (111) Wang, H.-B.; Wang, X.-Y.; Liu, L.-P.; Qin, G.-W.; Kang, T.-G. Tigliane Diterpenoids from the Euphorbiaceae and Thymelaeaceae Families. *Chem. Rev.* **2015**, 115 (9), 2975–3011. <https://doi.org/10.1021/cr200397n>.

- (112) Parry, R. J.; Mafoti, Robson. Biosynthesis of Coronatine, a Novel Polyketide. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (15), 4681–4682. <https://doi.org/10.1021/ja00275a087>.
- (113) Yadav, R. N.; Srivastava, A. K.; Banik, B. K. 10 - One-Pot Strategy: A Highly Economical Tool in Organic Synthesis and Medicinal Chemistry. In *Green Approaches in Medicinal Chemistry for Sustainable Drug Design*; Banik, B. K., Ed.; Advances in Green and Sustainable Chemistry; Elsevier, 2020; pp 353–425. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817592-7.00010-1>.
- (114) Barnes-Seeman, D.; Jain, M.; Bell, L.; Ferreira, S.; Cohen, S.; Chen, X. H.; Amin, J.; Snodgrass, B.; Hatsis, P. Metabolically Stable Tert-Butyl Replacement. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2013**, *4* (6), 514–516. <https://doi.org/10.1021/ml400045j>.
- (115) Augustin, A. U.; Werz, D. B. Exploiting Heavier Organochalcogen Compounds in Donor–Acceptor Cyclopropane Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54* (6), 1528–1541. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00023>.
- (116) Cohen, Y.; Cohen, A.; Marek, I. Creating Stereocenters within Acyclic Systems by C–C Bond Cleavage of Cyclopropanes. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (1), 140–161. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00167>.
- (117) Ebner, C.; Carreira, E. M. Cyclopropanation Strategies in Recent Total Syntheses. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11651–11679. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00798>.
- (118) McDonald, T. R.; Mills, L. R.; West, M. S.; Rousseaux, S. A. L. Selective Carbon–Carbon Bond Cleavage of Cyclopropanols. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (1), 3–79. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00346>.
- (119) Caillé, J.; Robiette, R.; Caillé, J. Cycloaddition of Cyclopropanes for the Elaboration of Medium-Sized Carbocycles. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2021**, *19* (26), 5702–5724. <https://doi.org/10.1039/d1ob00838b>.
- (120) Pirenne, V.; Muriel, B.; Waser, J. Catalytic Enantioselective Ring-Opening Reactions of Cyclopropanes. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (1), 227–263. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00109>.
- (121) Wiberg, K. B. The Concept of Strain in Organic Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1986**, *25* (4), 312–322. <https://doi.org/10.1002/anie.198603121>.
- (122) Walsh, A. D. The Structures of Ethylene Oxide, Cyclopropane, and Related Molecules. *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45* (0), 179–190. <https://doi.org/10.1039/TF9494500179>.
- (123) Panish, R. A.; Chintala, S. R.; Fox, J. M. A Mixed-Ligand Chiral Rhodium(II) Catalyst Enables the Enantioselective Total Synthesis of Piperarborenine B. *Angewandte Chemie*

- International Edition* **2016**, *55* (16), 4983–4987.
<https://doi.org/10.1002/anie.201600766>.
- (124) Cormier, M.; de la Torre, A.; Marek, I. Total Synthesis of C30 Botryococcene and Epi-Botryococcene by a Diastereoselective Ring Opening of Alkenylcyclopropanes. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (40), 13237–13241.
<https://doi.org/10.1002/anie.201808709>.
- (125) Xiao, Y.-Q.; Li, M.-M.; Zhou, Z.-X.; Li, Y.-J.; Cao, M.-Y.; Liu, X.-P.; Lu, H.-H.; Rao, L.; Lu, L.-Q.; Beauchemin, A. M.; Xiao, W.-J. Taming Chiral Quaternary Stereocenters via Remote H-Bonding Stereinduction in Palladium-Catalyzed (3+2) Cycloadditions. *Angewandte Chemie International Edition* **2023**, *62* (3), e202212444.
<https://doi.org/10.1002/anie.202212444>.
- (126) Ortega, A.; Manzano, R.; Uria, U.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Tejero, T.; Merino, P.; Vicario, J. L. Catalytic Enantioselective Cloke–Wilson Rearrangement. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (27), 8225–8229.
<https://doi.org/10.1002/anie.201804614>.
- (127) Apel, C.; Christmann, M. Cyclopropanes in Organocatalytic Transformations. *Tetrahedron* **2021**, *82*, 131760. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131760>.
- (128) Freund, A. Über Trimethylen. *Monatshefte für Chemie* **1882**, *3* (1), 625–635.
<https://doi.org/10.1007/BF01516828>.
- (129) Gustavson, G. Ueber Eine Neue Darstellungsmethode Des Trimethylens. *Journal für Praktische Chemie* **1887**, *36* (1), 300–303. <https://doi.org/10.1002/prac.18870360127>.
- (130) Papageorgiou, C. D.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. Organic-Catalyst-Mediated Cyclopropanation Reaction. *Angewandte Chemie* **2003**, *115* (7), 852–855.
<https://doi.org/10.1002/ange.200390191>.
- (131) Johansson, C. C. C.; Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Owen, D. R.; Smith, S. C.; Gaunt, M. J. Enantioselective Catalytic Intramolecular Cyclopropanation Using Modified Cinchona Alkaloid Organocatalysts. *Angewandte Chemie* **2006**, *118* (36), 6170–6175.
<https://doi.org/10.1002/ange.200602129>.
- (132) Bisag, G. D.; Pecchini, P.; Mancinelli, M.; Fochi, M.; Bernardi, L. Sulfoxonium Ylides in Aminocatalysis: An Enantioselective Entry to Cyclopropane-Fused Chromanol Structures. *Org. Lett.* **2022**, *24* (29), 5468–5473.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02204>.

- (133) Simmons, H. E.; Smith, R. D. A NEW SYNTHESIS OF CYCLOPROPANES FROM OLEFINS. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (19), 5323–5324. <https://doi.org/10.1021/ja01552a080>.
- (134) Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. Reaction Pathways of the Simmons–Smith Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (8), 2341–2350. <https://doi.org/10.1021/ja026709i>.
- (135) Charette, A. B.; Lebel, H. Diastereoselective Cyclopropanation of Chiral Allylic Alcohols: A More Efficient Reagent for the Relative Stereocontrol. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (10), 2966–2967. <https://doi.org/10.1021/jo00115a008>.
- (136) Yan, J.; Xu, D.; Zhou, Z.; He, L.; Gao, J.-M.; Wei, H.; Xie, W. A Formal Synthesis of (–)-Erinacine B Enabled by Asymmetric Organocatalysis. *Chem. Commun.* **2023**, *59* (46), 7092–7095. <https://doi.org/10.1039/D3CC01935G>.
- (137) Fournier, J.-F.; Mathieu, S.; Charette, A. B. Diastereoselective Zinco-Cyclopropanation of Chiral Allylic Alcohols with Gem-Dizinc Carbenoids. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (38), 13140–13141. <https://doi.org/10.1021/ja054328+>.
- (138) Goudreau, S. R.; Charette, A. B. In Situ Generation of Zinc Carbenoids from Diazo Compounds and Zinc Salts: Asymmetric Synthesis of 1,2,3-Substituted Cyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (43), 15633–15635. <https://doi.org/10.1021/ja9074776>.
- (139) Delion, L.; Poisson, T.; Jubault, P.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B. Synthesis of Fluorocyclopropanes via the Enantioselective Cyclopropanation of Fluoro-Substituted Allylic Alcohols Using Zinc Carbenoids. *Can. J. Chem.* **2020**, *98* (9), 516–523. <https://doi.org/10.1139/cjc-2020-0036>.
- (140) Miyazawa, T.; Suzuki, T.; Kumagai, Y.; Takizawa, K.; Kikuchi, T.; Kato, S.; Onoda, A.; Hayashi, T.; Kamei, Y.; Kamiyama, F.; Anada, M.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. Chiral Paddle-Wheel Diruthenium Complexes for Asymmetric Catalysis. *Nat Catal* **2020**, *3* (10), 851–858. <https://doi.org/10.1038/s41929-020-00513-w>.
- (141) Hansen, J.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. Computational Study on the Selectivity of Donor/Acceptor-Substituted Rhodium Carbenoids. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (17), 6555–6563. <https://doi.org/10.1021/jo9009968>.
- (142) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Harn, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Loh, K. L. Exceptionally High Trans (Anti) Stereoselectivity in Catalytic Cyclopropanation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (5), 1906–1912. <https://doi.org/10.1021/ja00161a040>.

- (143) DeAngelis, A.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. Chiral Crown Conformation of Rh₂(S-PTTL)₄: Enantioselective Cyclopropanation with α -Alkyl- α -Diazoesters. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (21), 7230–7231. <https://doi.org/10.1021/ja9026852>.
- (144) Liu, Z.; Sivaguru, P.; Zaroni, G.; Bi, X. N-Triftosylhydrazones: A New Chapter for Diazo-Based Carbene Chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55* (12), 1763–1781. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.2c00186>.
- (145) Srivastava, P.; Yang, H.; Ellis-Guardiola, K.; Lewis, J. C. Engineering a Dirhodium Artificial Metalloenzyme for Selective Olefin Cyclopropanation. *Nature Communications* **2015**, *6*. <https://doi.org/10.1038/ncomms8789>.
- (146) Kirmse, W.; Kapps, M. Reaktionen Des Diazomethans Mit Diallylsulfid Und Allyläthern Unter Kupfersalz-Katalyse. *Chemische Berichte* **1968**, *101* (3), 994–1003. <https://doi.org/10.1002/cber.19681010333>.
- (147) Doyle, M. P.; Tamblyn, W. H.; Bagheri, V. Highly Effective Catalytic Methods for Ylide Generation from Diazo Compounds. Mechanism of the Rhodium- and Copper-Catalyzed Reactions with Allylic Compounds. *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (25), 5094–5102.
- (148) Tyagi, V.; Sreenilayam, G.; Bajaj, P.; Tinoco, A.; Fasan, R. Biocatalytic Synthesis of Allylic and Allenyl Sulfides through a Myoglobin-Catalyzed Doyle-Kirmse Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, No. 55, 13562–13566. <https://doi.org/10.1002/anie.201607278>.
- (149) Wang, K.; Li, S.-S.; Wang, J. Cu(I)/Chiral Bisoxazoline-Catalyzed Enantioselective Doyle-Kirmse Reaction of Allenyl Sulfides with α -Diazoesters. *Chemistry – A European Journal* **2022**, *28* (21), e202200170. <https://doi.org/10.1002/chem.202200170>.
- (150) Li, Z.; Boyarskikh, V.; Hansen, J. H.; Autschbach, J.; Musaev, D. G.; Davies, H. M. L. Scope and Mechanistic Analysis of the Enantioselective Synthesis of Allenes by Rhodium-Catalyzed Tandem Ylide Formation/[2,3]-Sigmatropic Rearrangement between Donor/Acceptor Carbenoids and Propargylic Alcohols. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (37), 15497–15504. <https://doi.org/10.1021/ja3061529>.
- (151) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. The Conservation of Orbital Symmetry. *Accounts of Chemical Research* **1968**, *1*, 17–22.
- (152) Fleming, I. *Pericyclic Reactions*; Oxford University Press, 2015.
- (153) Liu, Y.; Liu, X.; Feng, X. Recent Advances in Metal-Catalysed Asymmetric Sigmatropic Rearrangements. *Chemical Science* **2022**. <https://doi.org/10.1039/d2sc03806d>.

- (154) Hommelsheim, R.; Guo, Y.; Yang, Z.; Empel, C.; Koenigs, R. M. Blue-Light-Induced Carbene-Transfer ReactionsofDiazoalkanes. *Angewandte Chemie* **2019**, 1203–1207. <https://doi.org/10.1002/anie.201811991>.
- (155) Giddings, P. J.; John, I. D.; Thomas, E. J.; Williams, D. J. Preparation of 6a-Monosubstituted and 6,6- Disubstituted Penicillanates from 6-Diazopenicillanates : Reactions of 6-Diazopenicillanates with Alcohols, Thiols, Phenylseleninyl Compounds, and Allylic Sulphides, and Their Analogues. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I* **1982**, 2757–2766.
- (156) Kido, F.; Abiko, T.; Kato, M. Spiroannulation by the [2,3]Sigmatropic Rearrangement via the Cyclic Allylsulfonium Ylide. A Stereoselective Synthesis of (+)-Acorenone B. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I* **1992**, 1, 229–233.
- (157) Zhang, Z.; Sheng, Z.; Yu, W.; Wu, G.; Zhang, R.; Chu, W. D.; Zhang, Y.; Wang, J. Catalytic Asymmetric Trifluoromethylthiolation via Enantioselective [2,3]-Sigmatropic Rearrangement of Sulfonium Ylides. *Nature Chemistry* **2017**, 9 (10), 970–976. <https://doi.org/10.1038/nchem.2789>.
- (158) Hock, K. J.; Koenigs, R. M. Enantioselective [2,3]-Sigmatropic Rearrangements: Metal-Bound or Free Ylides as Reaction Intermediates? *Angewandte Chemie - International Edition* **2017**, No. 56, 13566–13568. <https://doi.org/10.1002/anie.201707092>.
- (159) Zhang, X.; Qu, Z.; Ma, Z.; Shi, W.; Jin, X.; Wang, J. Catalytic Asymmetric [2,3]-Sigmatropic Rearrangement of Sulfur Ylides Generated from Copper(I) Carbenoids and Allyl Sulfides. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67 (16), 5621–5625. <https://doi.org/10.1021/jo025687f>.
- (160) Trost, B. M.; Hammen, R. F. New Synthetic Methods. Transfer of Chirality from Sulfur to Carbon. *Journal of the American Chemical Society* **1973**, 95 (3), 962–964.
- (161) Trost, B. M.; Biddlecom, W. G. Asymmetric Induction in a [2,3] Sigmatropic Rearrangement. Biogenetic Model. *Journal of Organic Chemistry* **1973**, 38 (19), 3438–3439. <https://doi.org/10.1021/jo00959a055>.
- (162) Fukudat, T.; Katsuki, T. Co(III)-Salen Catalyzed Carbenoid Reaction: Stereoselective [2,3]Sigmatropic Rearrangement of S-Ylides Derived from Allyl Aryl Sulfides. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38 (19), 3435–3438.
- (163) Bentley, R. Role of Sulfur Chirality in the Chemical Processes of Biology. *Chemical Society Reviews* **2005**, 34 (7), 609–624. <https://doi.org/10.1039/b418284g>.
- (164) Nishibayashi, Y.; Ohe, K.; Uemura, S. The First Example of Enantioselective Carbenoid Addition to Organochalcogen Atoms: Application to [2,3]Sigmatropic Rearrangement of

- Allylic Chalcogen Ylides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1995**, 1245–1246.
- (165) Ma, M.; Peng, L.; Li, C.; Zhang, X.; Wang, J. Highly Stereoselective [2,3]-Sigmatropic Rearrangement of Sulfur Ylide Generated through Cu(I) Carbene and Sulfides. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (43), 15016–15017. <https://doi.org/10.1021/ja055021d>.
- (166) Lin, X.; Tang, Y.; Yang, W.; Tan, F.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. Chiral Nickel(II) Complex Catalyzed Enantioselective Doyle-Kirmse Reaction of α -Diazo Pyrazoleamides. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (9), 3299–3305. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b12486>.
- (167) Kido, F.; Yamaji, T. K.; Sinha, S. C.; Abiko, T.; Kate, M. Carbocyclic Construction by the [2,3]Sigmatropic Rearrangement of Cyclic Sulfonium Ylides. A New Entry for the Stereoselective Synthesis of Substituted Cyclohexanones. *Tetrahedron* **1995**, *51* (28), 7697–7714.
- (168) Kido, F.; Sinha, S. C.; Abiko, T.; Watanabe, M.; Yoshikoshi, A. Stereoselectivity in the Sigmatropic Rearrangement of Eight- and Nine-Membered Cyclic Allylsulfonium Ylides. Synthesis of Vinyl-Substituted Butyrolactones and Valerolactones. *Tetrahedron* **1990**, *46* (13), 4887–4906.
- (169) Enßle, M.; Buck, S.; Werz, R.; Maas, G. Intramolecular Carbenoid Ylide Forming Reactions of 2-Diazo-3-Keto-4-Phthalimidocarboxylic Esters Derived from Methionine and Cysteine. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2012**, *8*, 433–440. <https://doi.org/10.3762/bjoc.8.49>.
- (170) Liu, X.; Liu, L. G.; Chen, C. M.; Li, X.; Xu, Z.; Lu, X.; Zhou, B.; Ye, L. W. Copper-Catalyzed Enantioselective Doyle–Kirmse Reaction of Azide-Ynamides via α -Imino Copper Carbenes. *Angewandte Chemie - International Edition* **2023**, *62* (10). <https://doi.org/10.1002/anie.202216923>.
- (171) Yang, F. Y.; Han, T. J.; Jia, S. K.; Wang, M. C.; Mei, G. J. Catalytic [2,3]-Sigmatropic Rearrangement of Sulfonium Ylides Derived from Azoalkenes: Non-Carbenoid Doyle-Kirmse Reaction. *Chemical Communications* **2023**, No. 59, 3107–3110. <https://doi.org/10.1039/d3cc00160a>.
- (172) Chakraborty, P.; Bera, S.; Mickel, P.; Paul, A.; Shimon, L. J. W.; Arnon, Z. A.; Segal, D.; Král, P.; Gazit, E. Inhibitor-Mediated Structural Transition in a Minimal Amyloid Model. *Angewandte Chemie - International Edition* **2022**, *61* (3). <https://doi.org/10.1002/anie.202113845>.

- (173) Knowles, T. P. J.; Vendruscolo, M.; Dobson, C. M. The Amyloid State and Its Association with Protein Misfolding Diseases. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2014**, *15* (6), 384–396. <https://doi.org/10.1038/nrm3810>.
- (174) Bernardim, B.; Matos, M. J.; Ferhati, X.; Compañón, I.; Guerreiro, A.; Akkapeddi, P.; Burtoloso, A. C. B.; Jiménez-Osés, G.; Corzana, F.; Bernardes, G. J. L. Efficient and Irreversible Antibody–Cysteine Bioconjugation Using Carbonylacrylic Reagents. *Nature Protocols* **2019**, *14* (1), 86–99. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0083-9>.
- (175) Wang, C.; Abegg, D.; Hoch, D. G.; Adibekian, A. Chemoproteomics-Enabled Discovery of a Potent and Selective Inhibitor of the DNA Repair Protein MGMT. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (8), 2911–2915. <https://doi.org/10.1002/anie.201511301>.
- (176) Chaikuad, A.; Koch, P.; Laufer, S. A.; Knapp, S. The Cysteinome of Protein Kinases as a Target in Drug Development. *Angewandte Chemie - International Edition* **2018**, *57* (16), 4372–4385. <https://doi.org/10.1002/anie.201707875>.
- (177) Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L. Advances in Chemical Protein Modification. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (5), 2174–2195. <https://doi.org/10.1021/cr500399p>.
- (178) Marks, J. R.; Placone, J.; Hristova, K.; Wimley, W. C. Spontaneous Membrane-Translocating Peptides by Orthogonal High-Throughput Screening. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (23), 8995–9004. <https://doi.org/10.1021/ja2017416>.
- (179) Krall, N.; da Cruz, F. P.; Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L. Site-Selective Protein-Modification Chemistry for Basic Biology and Drug Development. *Nature Chemistry* **2016**, *8*, 103–113. <https://doi.org/10.1038/nchem.2393>.
- (180) Hoch, D. G.; Abegg, D.; Adibekian, A. Cysteine-Reactive Probes and Their Use in Chemical Proteomics. *Chemical Communications* **2018**, *54* (36), 4501–4512. <https://doi.org/10.1039/c8cc01485j>.
- (181) Hu, G.; Jia, H.; Zhao, L.; Cho, D. H.; Fang, J. Small Molecule Fluorescent Probes of Protein Vicinal Dithiols. *Chinese Chemical Letters* **2019**, *30* (10), 1704–1716. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2019.06.039>.
- (182) Shen, M. H.; Wang, Y. J.; Wang, Y.; Zhou, Y.; Gu, J.; Liu, X. Q.; Guo, J.; Ouyang, M.; Deng, L.; Xu, H. D. α -Vinyl Azide-Cysteine Click Coupling Reaction Enabled Bioorthogonal Peptide/Protein Modification. *Organic Chemistry Frontiers* **2022**, *9* (17), 4654–4662. <https://doi.org/10.1039/d2qo00736c>.

- (183) Xu, L.; Silva, M. J. S. A.; Gois, P. M. P.; Kuan, S. L.; Weil, T. Chemoselective Cysteine or Disulfide Modification via single Atom Substitution in Chloromethyl Acryl Reagents. *Chemical Science* **2021**, *12* (40), 13321–13330. <https://doi.org/10.1039/d1sc03250j>.
- (184) Verdoliva, V.; Digilio, G.; Saviano, M.; De Luca, S. Microwave Heating Promotes the S-Alkylation of Aziridine Catalyzed by Molecular Sieves: A Post-Synthetic Approach to Lanthionine-Containing Peptides. *Molecules* **2021**, *26* (20), 6135–6143. <https://doi.org/10.3390/molecules26206135>.
- (185) Wang, D.; Yu, M.; Liu, N.; Lian, C.; Hou, Z.; Wang, R.; Zhao, R.; Li, W.; Jiang, Y.; Shi, X.; Li, S.; Yin, F.; Li, Z. A Sulfonium Tethered Peptide Ligand Rapidly and Selectively Modifies Protein Cysteine in Vicinity. *Chemical Science* **2019**, *10* (19), 4966–4972. <https://doi.org/10.1039/c9sc00034h>.
- (186) Calce, E.; De Luca, S. The Cysteine S-Alkylation Reaction as a Synthetic Method to Covalently Modify Peptide Sequences. *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23* (2), 224–233. <https://doi.org/10.1002/chem.201602694>.
- (187) Means, G. E.; Feeney, R. E. Cysteine Alkylation in Unprotected Peptides. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (6), 3146–3149.
- (188) Perrey, D. A.; Uckun, F. M. An Improved Method for Cysteine Alkylation. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 1859–1861.
- (189) Calce, E.; Leone, M.; Monfregola, L.; De Luca, S. Chemical Modifications of Peptide Sequences via S-Alkylation Reaction. *Organic Letters* **2013**, *15* (20), 5354–5357. <https://doi.org/10.1021/ol402637d>.
- (190) Monfregola, L.; Leone, M.; Calce, E.; De Luca, S. Postsynthetic Modification of Peptides via Chemoselective N-Alkylation of Their Side Chains. *Organic Letters* **2012**, *14* (7), 1664–1667. <https://doi.org/10.1021/ol300437w>.
- (191) Weinstock, L. M.; Karady, S.; Roberts, F. E.; Hoinowski, A. M.; Brenner, G. S.; Lee, T. B. K.; Lemma, W. C.; Sletzing, M. THE CHEMISTRY OF CEPHAMYCINS. IV. ACYLATION OF AMIDES IN THE PRESENCE OF NEUTRAL ACID SCAVENGERS. *Tetrahedron Letters* **1975**, *46*, 3979–3982.
- (192) Hrdina, R. Dirhodium(II,II) Paddlewheel Complexes. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2021**, *2021* (6), 501–528. <https://doi.org/10.1002/ejic.202000955>.
- (193) Lou, Y.; Horikawa, M.; Kloster, R. A.; Hawryluk, N. A.; Corey, E. J. A New Chiral Rh(II) Catalyst for Enantioselective [2 + 1]-Cycloaddition. Mechanistic Implications and Applications. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (29), 8916–8918. <https://doi.org/10.1021/ja047064k>.

- (194) Lou, Y.; Remarchuk, T. P.; Corey, E. J. Catalysis of Enantioselective [2+1]-Cycloaddition Reactions of Ethyl Diazoacetate and Terminal Acetylenes Using Mixed-Ligand Complexes of the Series Rh₂(RCO₂)_n (L*_{4-n}). Stereochemical Heuristics for Ligand Exchange and Catalyst Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127* (41), 14223–14230. <https://doi.org/10.1021/ja052254w>.
- (195) Bear, J. L.; Kitchens, J.; Willcott, M. R. A Kinetic Study of the Reaction of Rhodium (II) Acetate with Trifluoroacetic Acid. *J. Inorg. Nucl. Chem* **1971**, *33*, 3479–3486.
- (196) Tocco, G.; Elo, K.; Sasanelli, N.; Caboni, P. Electron-Deficient Alkynes as Powerful Tools against Root-Knot Nematode *Meloidogyne Incognita*: Nematicidal Activity and Investigation on the Mode of Action. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2020**, *68* (40), 11088–11095. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00835>.
- (197) Fevre, M.; Vignolle, J.; Heroguez, V.; Taton, D. Tris(2,4,6-Trimethoxyphenyl)Phosphine (TTMPP) as Potent Organocatalyst for Group Transfer Polymerization of Alkyl (Meth)Acrylates. *Macromolecules* **2012**, *45* (19), 7711–7718. <https://doi.org/10.1021/ma301412z>.
- (198) Martin, S. C.; Minus, M. B.; Ball, Z. T. Chemical Posttranslational Modification with Designed Rhodium(II) Catalysts. In *Methods in Enzymology*; Academic Press Inc., 2016; Vol. 580, pp 1–19. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2016.04.016>.
- (199) Staudinger, H.; Ruzicka, L. Insektentötende Stoffe I. Über Isolierung Und Konstitution Des Wirksamen Teiles Des Dalmatinischen Insektenpulvers. *Helvetica Chimica Acta* **1924**, *7* (1), 177–201. <https://doi.org/10.1002/hlca.19240070124>.
- (200) Quadbeck-Seeger, H.-J.; Faust, R.; Knaus, G.; Siemeling, U. *World Records in Chemistry*; Wiley/VCH: Weinheim, Germany, 1999.
- (201) Pietruszka, J. Synthesis and Properties of Oligocyclopropyl-Containing Natural Products and Model Compounds. *Chemical Reviews* **2003**, *103* (4), 1051–1070. <https://doi.org/10.1021/cr010027g>.
- (202) McCauley, J. A.; Rudd, M. T. Hepatitis C Virus NS3/4a Protease Inhibitors. *Current Opinion in Pharmacology* **2016**, *30*, 84–92. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.015>.
- (203) Trost, B. M.; Hu, Y.; Horne, D. B. Total Synthesis of (+)-Fronodosin A. Application of the Ru-Catalyzed [5+2] Cycloaddition. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129* (38), 11781–11790. <https://doi.org/10.1021/ja073272b>.
- (204) Pitaval, A.; Leboeuf, D.; Ceccon, J.; Echavarren, A. M. Access to the Protoilludane Core by Gold-Catalyzed Allene-Vinylcyclopropane Cycloisomerization. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4580–4583. <https://doi.org/10.1021/ol402188b>.

- (205) Bartoli, A.; Chouraqui, G.; Parrain, J.-L. Collective Domino Approach toward the Core of Molecules Isolated from the Genus Schisandra. *Org. Lett.* **2012**, *14* (1), 122–125. <https://doi.org/10.1021/ol2029146>.
- (206) Li, M. M.; Xiong, Q.; Qu, B. L.; Xiao, Y. Q.; Lan, Y.; Lu, L. Q.; Xiao, W. J. Utilizing Vinylcyclopropane Reactivity: Palladium-Catalyzed Asymmetric [5+2] Dipolar Cycloadditions. *Angewandte Chemie - International Edition* **2020**, *59* (40), 17429–17434. <https://doi.org/10.1002/anie.202006366>.
- (207) Cohen, A.; Chagneau, J.; Marek, I. Stereoselective Preparation of Distant Stereocenters (1,5) within Acyclic Molecules. *ACS Catalysis* **2020**, *10* (13), 7154–7161. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c01762>.
- (208) Siddaraju, Y.; Sabbatani, J.; Cohen, A.; Marek, I. Preparation of Distant Quaternary Carbon Stereocenters by Double Selective Ring-Opening of 1,1-Biscyclopropyl Methanol Derivatives. *Angewandte Chemie* **2022**, *134* (28), e202203652. <https://doi.org/10.1002/ange.202203652>.
- (209) Wang, J.; Blaszczyk, S. A.; Li, X.; Tang, W. Transition Metal-Catalyzed Selective Carbon-Carbon Bond Cleavage of Vinylcyclopropanes in Cycloaddition Reactions. *Chemical Reviews* **2021**, *121* (1), 110–139. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00160>.
- (210) Chandu, P.; Srinivasu, V.; Gupta, S.; Sureshkumar, D. Photoinduced Cascade Difluoroalkylative Ring-Opening of Vinyl Cyclopropanes. *Org. Lett.* **2023**, *25* (16), 2857–2862. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.3c00820>.
- (211) Khoury, P. R.; Goddard, J. D.; Tam, W. Ring Strain Energies: Substituted Rings, Norbornanes, Norbornenes and Norbornadienes. *Tetrahedron* **2004**, *60* (37), 8103–8112. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.06.100>.
- (212) Hari, D. P.; Abell, J. C.; Fasano, V.; Aggarwal, V. K. Ring-Expansion Induced 1,2-Metalate Rearrangements: Highly Diastereoselective Synthesis of Cyclobutyl Boronic Esters. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142* (12), 5515–5520. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c00813>.
- (213) Zhang, F.; Dai, X.; Dai, L.; Zheng, W.; Chan, W.-L.; Tang, X.; Zhang, X.; Lu, Y. Phosphine-Catalyzed Enantioselective (3+2) Annulation of Vinylcyclopropanes with Imines for the Synthesis of Chiral Pyrrolidines. *Angewandte Chemie* **2022**, *134* (24), e202203212. <https://doi.org/10.1002/ange.202203212>.
- (214) Masson, K.; Dousset, M.; Biletskyi, B.; Chentouf, S.; Naubron, J.-V.; Parrain, J.-L.; Commeiras, L.; Nava, P.; Chouraqui, G. Designing Donor-Acceptor Cyclopropane for

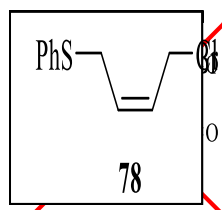
- the Thermal Synthesis of Carbocyclic Eight-Membered Rings. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2023**, *365* (7), 1002–1011. <https://doi.org/10.1002/adsc.202300015>.
- (215) Gao, Y.; Mao, Y.; Miao, Z. Enantioselective 1,3-Dipolar (5+3) Cycloadditions of Oxidopyrylium Ylides and Vinylcyclopropanes toward 9-Oxabicyclononanes. *Organic Letters* **2022**, *24* (16), 3064–3068. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c01037>.
- (216) Demjanow, N. J.; Dojarenko, M. Über Vinylcyclopropan, einige Derivate des Methylcyclopropyl-carbinols und die Isomerisation des Cyclopropan-Ringes. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft* **1922**, 2718–2727.
- (217) Schaumann, E.; Kirschning, A.; Narjes, F. Synthesis of Vinylcyclopropanes from Epoxides. *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (2), 717–723.
- (218) Robiette, Dr.; Marchand-Brynaert, J. Diastereoselective Synthesis of Vinylcyclopropanes from Dienes and Sulfur Ylides. *New York* **2008**, No. 4.
- (219) Aggarwal, V. K.; Grange, E. Asymmetric Sulfonium Ylide Mediated Cyclopropanation: Stereocontrolled Synthesis of (+)-LY354740. *Chemistry - A European Journal* **2005**, *12* (2), 568–575. <https://doi.org/10.1002/chem.200500693>.
- (220) Herlé, B.; Holstein, P. M.; Echavarren, A. M. Stereoselective Cis-Vinylcyclopropanation via a Gold(I)-Catalyzed Retro-Buchner Reaction under Mild Conditions. *ACS Catalysis* **2017**, *7* (5), 3668–3675. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00737>.
- (221) Chepiga, K. M.; Feng, Y.; Brunelli, N. A.; Jones, C. W.; Davies, H. M. L. Silica-Immobilized Chiral Dirhodium(II) Catalyst for Enantioselective Carbenoid Reactions. *Organic Letters* **2013**, *15* (24), 6136–6139. <https://doi.org/10.1021/ol403006r>.
- (222) Solorio-Alvarado, C. R.; Wang, Y.; Echavarren, A. M. Cyclopropanation with Gold(I) Carbenes by Retro-Buchner Reaction from Cycloheptatrienes. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (31), 11952–11955. <https://doi.org/10.1021/ja205046h>.
- (223) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. Catalytic Enantioselective Hydroboration of Cyclopropenes.
- (224) Chawner, S. J.; Cases-Thomas, M. J.; Bull, J. A. Divergent Synthesis of Cyclopropane-Containing Lead-Like Compounds, Fragments and Building Blocks through a Cobalt Catalyzed Cyclopropanation of Phenyl Vinyl Sulfide. *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, *2017* (34), 5015–5024. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201701030>.
- (225) Jerhaoui, S.; Poutrel, P.; Djukic, J. P.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. Stereospecific C-H Activation as a Key Step for the Asymmetric Synthesis of Various Biologically Active Cyclopropanes. *Organic Chemistry Frontiers* **2018**, *5* (3), 409–414. <https://doi.org/10.1039/c7qo00737j>.

- (226) Cohen, A.; Kaushansky, A.; Marek, I. Mechanistic Insights on the Selectivity of the Tandem Heck-Ring-Opening of Cyclopropylidol Derivatives. *Journal of the American Chemical Society* **2022**, *2* (3), 687–696. <https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00547>.
- (227) Mendel, M.; Gnägi, L.; Dabranskaya, U.; Schoenebeck, F. Rapid and Modular Access to Vinyl Cyclopropanes Enabled by Air-Stable Palladium(I) Dimer Catalysis. *Angewandte Chemie - International Edition* **2023**, *62* (7). <https://doi.org/10.1002/anie.202211167>.
- (228) Hewitt, K. A.; Xie, P. P.; Thane, T. A.; Hirbawi, N.; Zhang, S. Q.; Matus, A. C.; Lucas, E. L.; Hong, X.; Jarvo, E. R. Nickel-Catalyzed Domino Cross-Electrophile Coupling Dicarbofunctionalization Reaction to Afford Vinylcyclopropanes. *ACS Catalysis* **2021**, *11* (23), 14369–14380. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c04235>.
- (229) Müller, D. S.; Werner, V.; Akyol, S.; Schmalz, H.-G.; Marek, I. Tandem Hydroalumination/Cu-Catalyzed Asymmetric Vinyl Metalation as a New Access to Enantioenriched Vinylcyclopropane Derivatives. *Org. Lett.* **2017**.
- (230) Nemoto, T.; Tsuruda, K.; Yoshida, M.; Kono, M.; Hamada, Y. Diastereoselective Synthesis of Trisubstituted Cyclopropanes by Palladium-Catalyzed Intramolecular Allylic Alkylation of α -Aryl Esters. *Syn thesis* **2015**.
- (231) Erickson, L. W.; Lucas, E. L.; Tollefson, E. J.; Jarvo, E. R. Nickel-Catalyzed Cross-Electrophile Coupling of Alkyl Fluorides: Stereospecific Synthesis of Vinylcyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**.
- (232) Bruffaerts, J.; Pierrot, D.; Marek, I. Efficient and Stereodivergent Synthesis of Unsaturated Acyclic Fragments Bearing Contiguous Stereogenic Elements. *Nature Chem* **2018**, *10* (11), 1164–1170. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0123-7>.
- (233) Craig, D.; Gore, S. J.; Lansdell, M. I.; Lewis, S. E.; Mayweg, A. V. W.; White, A. J. P. Transannular, Decarboxylative Claisen Rearrangement Reactions for the Synthesis of Sulfur-Substituted Vinylcyclopropanes. *Chemical Communications* **2010**, *46* (27), 4991–4993. <https://doi.org/10.1039/c0cc00976h>.
- (234) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. The Ester Enolate Claisen Rearrangement. Stereochemical Control through Stereoselective Enolate Formation. *Journal of the American Chemical Society* **1976**, *98* (10), 2868–2877.
- (235) Ishibashi, * H.; Kitano, Y.; Nakatani, H.; Okada, M.; Ikeda, M.; Okura, M.; Tamura, Y. A [2++4] POLAR CYCLOADDITION OF α -CHLOROSULFIDES WITH CONJUGATED DIENES: ONE-POT SYNTHESIS OF 1-ACYL-AND 1-CYANO-1-METHYLTHIO-2-VINYLCYCLOPROPANES. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (38), 4231–4232.

- (236) Ishibashi, H.; Motofumi, O.; Nakatani, H.; Masazumi, I.; Tamura, Y. A [2+4] Polar Cycloaddition of α -Thiocarbocations with 1,3-Dienes: Synthesis and Thermal Reaction of 1-Acyl- α -Methylthio-2-Vinylcyclopropanes. *Journal of the Chemical Society Perkin Transactions I* **1986**, 1763–1767.
- (237) Zhang, J.; Chen, Z.-X.; Du, T.; Li, B.; Gu, Y.; Tian, S.-K. Aryne-Mediated [2,3]-Sigmatropic Rearrangement of Tertiary Allylic Amines. *Org. Lett.* **2016**.
- (238) Taber, D. F.; Jason Herr, R.; Pack, S. K.; Geremia, J. M. A Convenient Method for the Preparation of (Z)- α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61* (8), 2908–2910.
- (239) Zhou, F.; Zhu, L.; Pan, B. W.; Shi, Y.; Liu, Y. L.; Zhou, J. Catalytic Enantioselective Construction of Vicinal Quaternary Carbon Stereocenters. *Chemical Science* **2020**, *11* (35), 9341–9365. <https://doi.org/10.1039/d0sc03249b>.
- (240) Gene, J. P.; Balabane, M. Alkylations Catalysées Par Le Palladium Des Monoacétates Du Butène-2 Diol-1,4 et de l'hexène-3 Diol-2,5. Synthèse d'hydroxy-6 Alkénates (E) Ou (Z). *Tetrahedron Letters* **1982**, *23* (3), 331–334.
- (241) Chaudhari, S. S.; Akamanchi, K. G. Thionyl Chloride-Benzotriazole in Methylene Chloride: A Convenient Solution for Conversion of Alcohols and Carboxylic Acids Expeditiously into Alkyl Chlorides and Acid Chlorides by Simple Titration. *Synlett* **1999**, No. 11, 1763–1765.
- (242) Grandjean, J. M. M.; Nicewicz, D. A. Synthesis of Highly Substituted Tetrahydrofurans by Catalytic Polar-Radical-Crossover Cycloadditions of Alkenes and Alkenols. *Angewandte Chemie - International Edition* **2013**, *52* (14), 3967–3971. <https://doi.org/10.1002/anie.201210111>.
- (243) De Luca, L.; Giacomelli, G.; Porcheddu, A. An Efficient Route to Alkyl Chlorides from Alcohols Using the Complex TCT/DMF. *Organic Letters* **2002**, *4* (4), 553–555. <https://doi.org/10.1021/ol017168p>.
- (244) Weiss, R.; Seubert, J.; Hampel, F. α -Aryliodonio Diazo Compounds: S_N Reactions at the α -C Atom as a Novel Reaction Type for Diazo Compounds. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1994**, *33* (19), 1952–1953. <https://doi.org/10.1002/anie.199419521>.
- (245) Vignolle, J.; Gornitzka, H.; Maron, L.; Schoeller, W. W.; Bourissou, D.; Bertrand, G. Transient Palladadiphosphanycarbenes: Singlet Carbenes with an “Inverse” Electronic Configuration ($P\pi^2$ Instead of Σ^2) and Unusual Transannular Metal–Carbene

- Interactions ($\pi\text{C}\rightarrow\text{Pd}$ Donation and $\sigma\text{Pd}\rightarrow\text{C}$ Back-Donation). *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (4), 978–985. <https://doi.org/10.1021/ja066738j>.
- (246) Dawande, S. G.; Kanchupalli, V.; Kalepu, J.; Chennamsetti, H.; Lad, B. S.; Katukojvala, S. Rhodium Enalcarbenoids: Direct Synthesis of Indoles by Rhodium(II)-Catalyzed [4+2] Benzannulation of Pyrroles. *Angewandte Chemie - International Edition* **2014**, *53* (16), 4076–4080. <https://doi.org/10.1002/anie.201400161>.
- (247) Wu, J. Q.; Yang, Z.; Zhang, S. S.; Jiang, C. Y.; Li, Q.; Huang, Z. S.; Wang, H. From Indoles to Carbazoles: Tandem $\text{Cp}^*\text{Rh(III)}$ -Catalyzed C-H Activation/Brønsted Acid-Catalyzed Cyclization Reactions. *ACS Catalysis* **2015**, *5* (11), 6453–6457. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5b01801>.
- (248) Venkatesham, K.; Chanti Babu, D.; Bharadwaj, T. V.; Bunce, R. A.; Rao, C. B.; Venkateswarlu, Y. Synthesis of N-Alkyl Terminal Halohydrin Esters from Acid Halides and Cyclic Ethers or Thioethers under Solvent- and Catalyst-Free Conditions. *RSC Advances* **2014**, *4* (94), 51991–51994. <https://doi.org/10.1039/c4ra10499d>.
- (249) Mitchell, M.; Qaio, L.; Wong, C. H. Chemical-Enzymatic Synthesis of Iminocyclitol Phosphonic Acids. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2001**, *343* (6–7), 596–599. [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200108\)343:6/7<596::aid-adsc596>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200108)343:6/7<596::aid-adsc596>3.0.co;2-v).
- (250) Hussain, Y.; Empel, C.; Koenigs, R. M.; Chauhan, P. Carbene Formation or Reduction of the Diazo Functional Group? An Unexpected Solvent-Dependent Reactivity of Cyclic Diazo Imides. *Angewandte Chemie International Edition* *n/a* (n/a), e202309184. <https://doi.org/10.1002/anie.202309184>.
- (251) Babaahmadi, R.; Dasgupta, A.; Hyland, C. J. T.; Yates, B. F.; Melen, R. L.; Ariafard, A. Understanding the Influence of Donor-Acceptor Diazo Compounds on the Catalyst Efficiency of $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ Towards Carbene Formation. *Chemistry – A European Journal* **2022**, *28* (11), e202104376. <https://doi.org/10.1002/chem.202104376>.
- (252) Stefkova, K.; Guerzoni, M. G.; van Ingen, Y.; Richards, E.; Melen, R. L. $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ -Catalyzed Diastereoselective and Divergent Reactions of Vinyldiazo Esters with Nitrones: Synthesis of Highly Functionalized Diazo Compounds. *Org. Lett.* **2023**, *25* (3), 500–505. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c04198>.
- (253) Dasgupta, A.; Richards, E.; Melen, R. L. Triarylborane Catalyzed Carbene Transfer Reactions Using Diazo Precursors. *ACS Catalysis* **2022**, *12*, 442–452. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c04746>.

- (254) Rao, S.; Ashwathappa, P. K. S.; Prabhu, K. R. Boron-Catalyzed Carbonate Functionality Transfer Reaction. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2019**, 8 (3), 320–323. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800751>.
- (255) Dasgupta, A.; Pahar, S.; Babaahmadi, R.; Gierlichs, L.; Yates, B. F.; Ariaifard, A.; Melen, R. L. Borane Catalyzed Selective Diazo Cross-Coupling Towards Pyrazoles. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2022**, 364 (4), 773–780. <https://doi.org/10.1002/adsc.202101312>.



Titre : Catalyse au Rhodium et Biomolécules: Synthèse, Structures et Applications

Mots clés : Vinylcyclopropanes, Métallo-peptides Rh(II), Réarrangement [2.3]-sigmatropique, Cyclopropanation, Cystéine

Résumé : Les travaux de thèse effectués se sont intéressés à la synthèse de catalyseurs au dirhodium (II) comportant un environnement peptidique et l'emploi de la catalyse au dirhodium (II) pour l'accès à des cyclopropanes impliquant des approches non conventionnelles. D'une part, nous avons à travers les travaux effectués, cherché à accéder à un catalyseur au dirhodium (II) inséré dans des peptides pouvant former des structures amyloïdes. L'accès à une telle espèce a été exploré sur la base d'un dipeptide formant des structures de type amyloïdes mais présentant néanmoins une structure cristalline. Deux approches d'ancrage du complexe métallique sur le peptide ont été envisagées. Une première approche d'ancrage covalent par réaction de substitution nucléophile entre un résidu cystéine et un ligand iodoalcane d'un complexe de dirhodium (II) précurseur. Une seconde approche d'accès a été mise en œuvre par réaction d'échange de ligand. Cette dernière nous a permis de valider l'accès à de telle structure. Un second pan de ce travail a consisté en une étude d'une réaction sigmatropique promue par la formation d'un carbène catalysé par le Rh(II) et la formation subséquente d'un ylure. Celle-ci conduite sur des substrats originaux nous a donné accès à des cyclopropanes polysubstitués. Pour cela, nous avons développé une voie d'accès convergente permettant la synthèse de dérivés α -diaz ester possédant un fragment allyle thioéther. La réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire mise en jeu a permis un accès chimiosélectif et diastéréospécifique à une gamme de vinylcyclopropanes. Nous avons montré que cette réaction est robuste et permet l'accès à des fragments cyclopropyles habillés de deux carbones quaternaires vicinaux. Toutefois, il a été observé une cinétique de réaction rapide qui ne nous a pas permis un accès énantiosélectif aux cyclopropanes. Cet aspect de la méthode nécessite une étude supplémentaire. Les travaux de thèse menés permettent d'entrevoir des développements à poursuivre autour de l'accès à de petits cycles substitués par des chalcogènes via une réaction de Doyle-Kirmse intramoléculaire. Par ailleurs, il semblerait que cette réaction puisse être étendue à l'obtention d'autres squelettes carbonés présentant un système cyclique tendu. Des résultats préliminaires nous ont permis de valider la faisabilité de ces approches.

Title: Rhodium catalysis and Biomolecules: Synthesis, Structures and Applications

Key words: Vinylcyclopropanes, Metallo-peptides Rh(II), [2.3]-sigmatropic rearrangement, Cyclopropanation, Cysteine

Abstract: The work carried out during this PhD has been divided in two topics. A first part has focused on integrating a dirhodium (II) complex within a peptidic environment; the second part was dedicated to the use of dirhodium (II) catalysis to access cyclopropanes by unconventional approaches. On the one hand, through the work carried out, we sought to access a dirhodium (II) catalyst designed around peptides known to form amyloid-type fibrils; after unsuccessful preliminary experiment on bio-based peptides, we turned our attention to a dipeptide known to form amyloid-type assemblies while retaining a crystalline structure. Access to this catalyst was explored via two peptide anchoring approaches. A first approach aimed at a covalent linkage achieved by nucleophilic substitution reaction between a cysteine residue and an iodoalkane ligand carried by a precursor dirhodium (II) complex. A second access approach was implemented by ligand exchange reaction. The latter allowed us to assess the generation of the desired adduct. On the other hand, we also focused on access to cyclopropanes presenting significant functionalization by exploiting a [2,3]-sigmatropic rearrangement reaction promoted by the activation of a diazo derivative by a complex of dirhodium (II). For this, we have developed a convergent access route allowing the synthesis of α -diazo ester derivatives possessing an allyl thioether moiety. The intramolecular Doyle-Kirmse reaction involved allowed chemoselective and diastereospecific access to vinylcyclopropanes. We have shown that this reaction is robust and allows access to cyclopropyl fragments dressed with two vicinal quaternary carbons. However, rapid reaction kinetics were observed which did not allow us to enantioselectively prepare the cyclopropanes. Based on our first observations, this topic requires further study to potentially achieve this desired and challenging stereoselection. The research we have performed, including some late stage preliminary results, open perspectives of development of original synthetic route to small strained cycles substituted by a range of chalcogens atoms via an intramolecular Doyle-Kirmse reaction.