

Les vinylcyclopropanes électro-appauvris en catalyse organométallique – des molécules aux réactivités plurielles

The electron-poor vinylcyclopropanes in organometallic catalysis: interesting skeletons with various reactivities

Maxime Laugeois¹, Maxime Vitale¹, Véronique Michelet², Virginie Ratovelomanana-Vidal¹

¹ PSL Université, Chimie ParisTech, CNRS, Institute of Chemistry for Life and Health Sciences (i-CLeHS), 75005 Paris, France, maxime.laugeois@gmail.com, maxime.vitale@chimie-paristech.fr, virginie.vidal@chimie-paristech.fr

² University Côte d'Azur, University Nice Sophia-Antipolis, Institut de Chimie de Nice, 06100, Nice, France, veronique.michelet@unice.fr

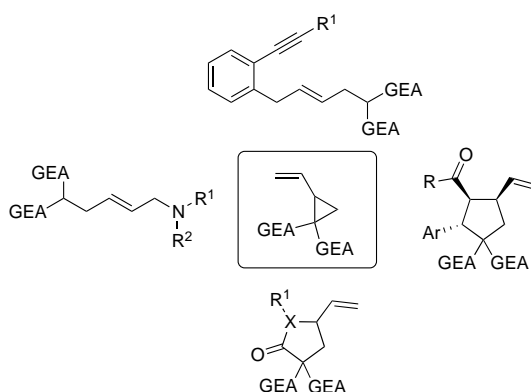
RÉSUMÉ. Les vinylcyclopropanes sont des molécules possédant une réactivité extrêmement riche et parmi ceux-ci, les vinylcyclopropanes électro-appauvris possèdent une polarisation de type « donneurs-accepteurs » qui leur confère une réactivité particulière. Cet article présente d'une part les principales voies de synthèse de vinylcyclopropanes électro-appauvris en version stœchiométrique et catalytique. D'autre part, la réactivité des vinylcyclopropanes est présentée en présence de catalyseurs métalliques homogènes: les processus de réarrangement, de réactions de fonctionnalisation par ouverture stricte de cycle puis les réactions de cycloaddition (3+2) catalytiques.

ABSTRACT. Vinylcyclopropanes are molecules with extremely rich reactivity and among these, the electron-deficient vinylcyclopropanes have a "donor-acceptor" type polarization which gives them a particular reactivity. This article presents on the one hand the main routes of synthesis of electron-deficient vinylcyclopropanes under stoichiometric and catalytic conditions. On the other hand, the reactivity of the vinylcyclopropanes is presented in the presence of homogeneous organometallic catalysts: the rearrangement processes, functionalization reactions via ring opening and catalytic (3 + 2) cycloaddition reactions.

MOTS-CLÉS. vinylcyclopropane, électro-appauvri, catalyse, réarrangement, cycloaddition.

KEYWORDS. vinylcyclopropane, electron-deficient, catalysis, rearrangement, cycloaddition.

GRAPHICAL ABSTRACT.



1. Les vinylcyclopropanes électro-appauvris – des molécules aux réactivités plurielles

Les vinylcyclopropanes sont des molécules possédant une réactivité extrêmement riche et variée dont l'étude a commencé dès le début des années 1950. Depuis, ces composés sont devenus des synthons incontournables, et leurs réactivités diverses sont désormais ancrées comme des outils puissants pour les chimistes de synthèse. Au sein de cette famille, nous pouvons distinguer trois types

de cyclopropanes en fonction des caractères donneurs ou accepteurs des substituants portés par le carbocycle à 3 chaînons: les vinylcyclopropanes neutres, électro-enrichis et électro-appauvris (Figure 1.1).^[1]

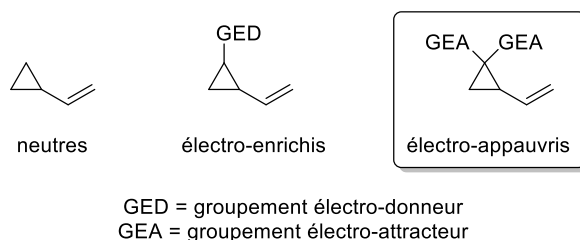


Figure 1.1.

Les vinylcyclopropanes neutres et électro-enrichis possèdent des profils de réactivité très différents des vinylcyclopropanes électro-appauvris et l'étude de leur réactivité ne sera donc pas présentée dans ce manuscrit. Pour seul exemple, ce type de partenaire peut donner lieu à des réactions rhodocatalysées de cycloaddition [5+2] comme l'a décrit le groupe de Wender dès 1995 dans le cadre de la cycloisomérisation d'énynes **1** en hexahydroazulènes **2** (Schéma 1.1).^[2]

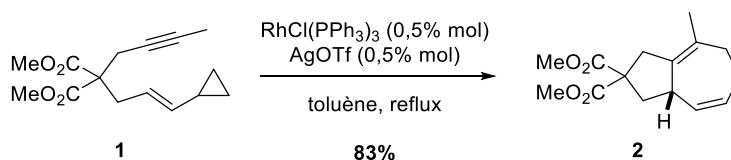


Schéma 1.1.

Les vinylcyclopropanes électro-appauvris possèdent quant à eux une réactivité très particulière, du fait de l'effet « push-pull » établi par la présence d'un substituant électro-donneur (la double liaison C=C) en position vicinale à celle de substituants attracteurs. Ces composés présentent de plus une très forte tension de cycle typique des cyclopropanes. Ces deux facteurs induisent une forte polarisation de la liaison C-C située entre la double liaison et les groupements électro-attracteurs et c'est cette polarisation, que l'on peut également retrouver dans la famille des cyclopropanes dits « donneurs-accepteurs »,^[3] qui est la source des nombreuses réactivités dont peuvent faire preuve les vinylcyclopropanes électro-appauvris. La dénomination simplifiée de « vinylcyclopropane » ou son abréviation « VCP » sera utilisée pour désigner un vinylcyclopropane électro-appauvri.

Dans les paragraphes suivants, nous décrirons les principales voies de synthèse de vinylcyclopropanes électro-appauvris en version stœchiométrique, puis nous détaillerons l'apport de la catalyse métallique pour leur préparation. Nous nous intéresserons ensuite aux diverses réactivités de ces composés en présence de catalyseurs métalliques homogènes, comme par exemple des processus de réarrangement et de réactions de fonctionnalisation par ouverture stricte de cycle. Finalement, nous détaillerons l'emploi des vinylcyclopropanes dans des réactions de cycloaddition (3+2) catalysées par des métaux de transition.

2. Synthèse des vinylcyclopropanes électro-appauvris

2.1. Versions stœchiométriques

La première synthèse de vinylcyclopropanes a été décrite par le groupe de Skinner en 1950.^[4] Selon les conditions décrites par les auteurs, le *trans*-1,4-dibromobut-2-ène a réagi avec le malonate de diéthyle en présence d'une base telle que l'éthanolate de sodium au reflux de l'éthanol pour fournir le vinylcyclopropane **3** avec un rendement de 76% (Schéma 2.1). Cette méthode a par la suite été adaptée par les groupes de Kierstead^[5] et de Burgess.^[6]

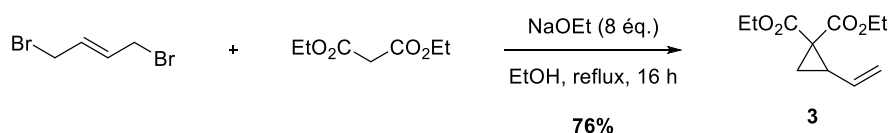


Schéma 2.1.

La nature de l'espèce diélectrophile est particulièrement importante dans cette réaction : l'emploi du *cis*-1,4-dichlorobut-2-ène à la place du *trans*-1,4-dibromobut-2-ène, comme décrit par Murdock, mène à l'obtention d'un mélange 1/1 du vinylcyclopropane **3** et du cyclopentène **4**, avec un rendement global de 67% (Schéma 2.2).^[7]

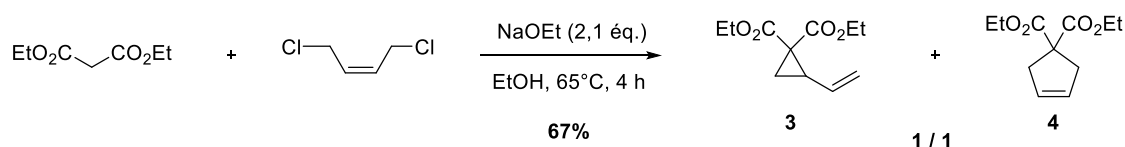


Schéma 2.2.

Le vinylcyclopropane **3** serait obtenu selon une séquence de S_N2 intermoléculaire / S_N' intramoléculaire pour former le cyclopropane attendu, alors que le cyclopentène **4** proviendrait d'une séquence S_N2 intermoléculaire suivie d'une S_N intramoléculaire favorisée par la stéréochimie (*Z*) de l'oléfine et impossible dans le cas de l'oléfine de stéréochimie (*E*) (Schéma 2.3).

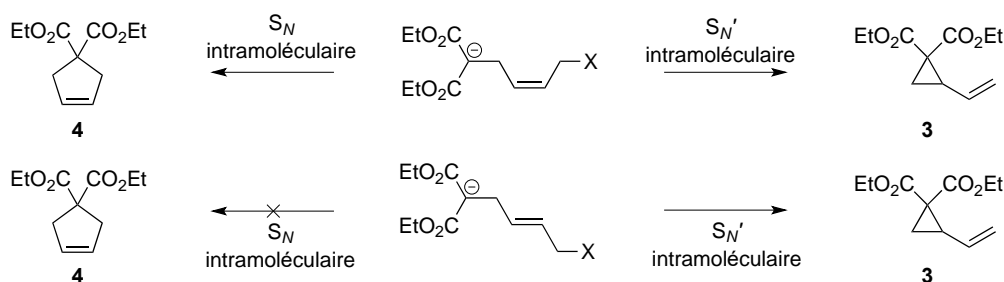


Schéma 2.3.

Cette stratégie d'accès aux vinylcyclopropanes électro-appauvris s'est depuis imposée comme la plus rapide et la plus performante et a pu être appliquée à la préparation d'une large gamme de ces substrats, quelle que soit la nature des groupements électro-attracteurs souhaités (esters, cétones, cyanos, sulfonyles, phosphonates). De même, les vinylcyclopropanes spirocycliques dérivés de l'acide diméthylbarbiturique, de l'acide de Meldrum ou encore de l'indane-1,3-dione, ainsi que des vinylcyclopropanes dissymétriques portant deux groupements électro-attracteurs différents ont pu être préparés selon cette approche générale en employant diverses bases (Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , NaH) et solvants (THF, DMF, acétone, MeOH) en fonction de la substitution visée (Schéma 2.4).^{[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15]}

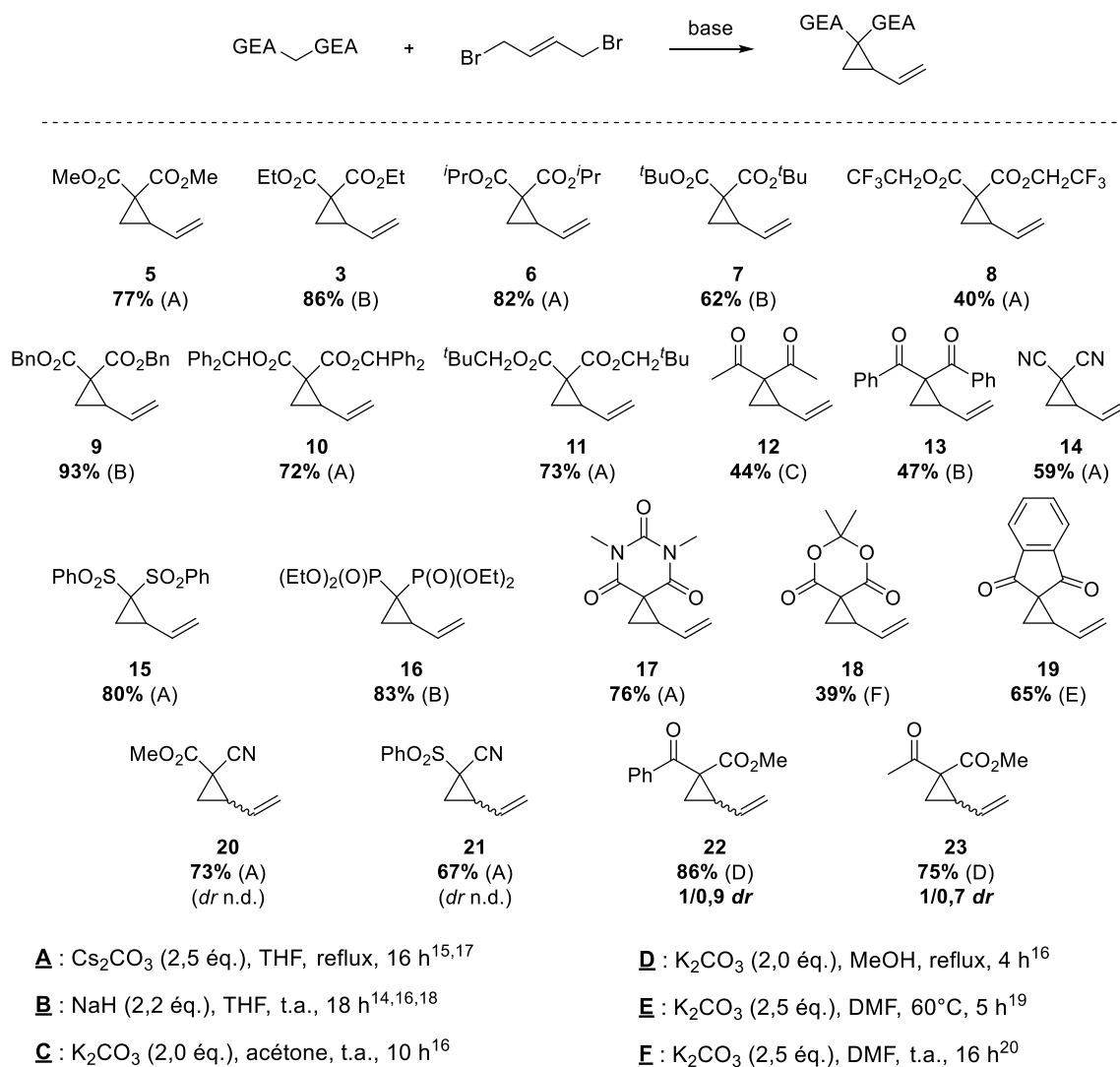


Schéma 2.4.

2.1.1. Versions métallocatalysées

En plus des méthodes stœchiométriques, le développement de méthodes catalytiques employant des métaux de transition a également été étudié pour accéder aux vinylcyclopropanes électro-appauvris. Le premier exemple de la synthèse de vinylcyclopropanes électro-appauvris employant la catalyse au palladium(0) a été décrit par le groupe de Genêt en 1981.^[16a] Dans le cadre de la synthèse de dérivés de l'acide chrysanthémique, Genêt *et al.* ont préparé l'ester **26** à partir de l'acétate allylique **24**. L'étape clé de cette séquence réactionnelle est l'alkylation allylique intramoléculaire palladocatalysée de l'intermédiaire **25** qui permet de former le cyclopropane **26** de façon diastérosélective avec un rendement de 70% (Schéma 2.5).

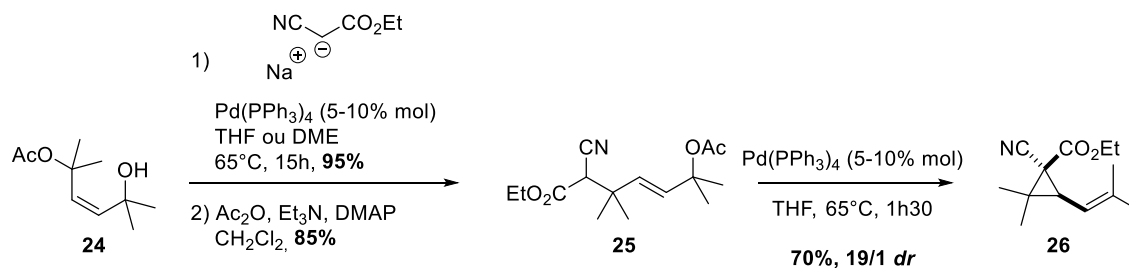


Schéma 2.5.

A la suite des travaux de Ficini et Genêt, des approches palladocatalysées plus directes pour accéder aux VCPs ont été étudiées. En particulier, en 1985, les groupes de Tsuji^[17] et de Burgess^[6] ont indépendamment développé une synthèse palladocatalysée du vinylcyclopropane **5** à partir du biscarbonate de méthyle **27a** dérivé du (Z)-but-2-ène-1,4-diol (Schéma 2.6).

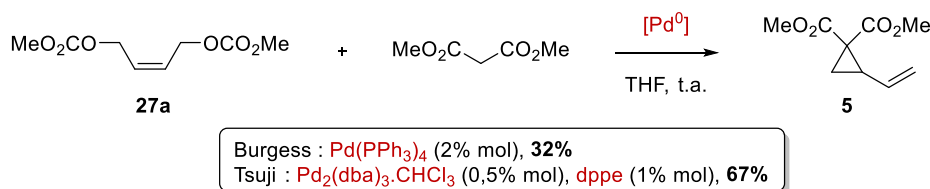


Schéma 2.6.

La variation des rendements obtenus par les équipes de Tsuji et de Burgess est due à la nature du ligand phosphoré employé. En effet, l'emploi de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ décrit par Burgess a mené à la formation de **5** avec un rendement de 32%, alors que l'utilisation du ligand dppe décrite par Tsuji *et al.* a permis d'obtenir ce composé avec un rendement de 67%.

Un mécanisme expliquant la formation de **5** a été proposé par Tsuji *et al.* (Schéma 2.7)

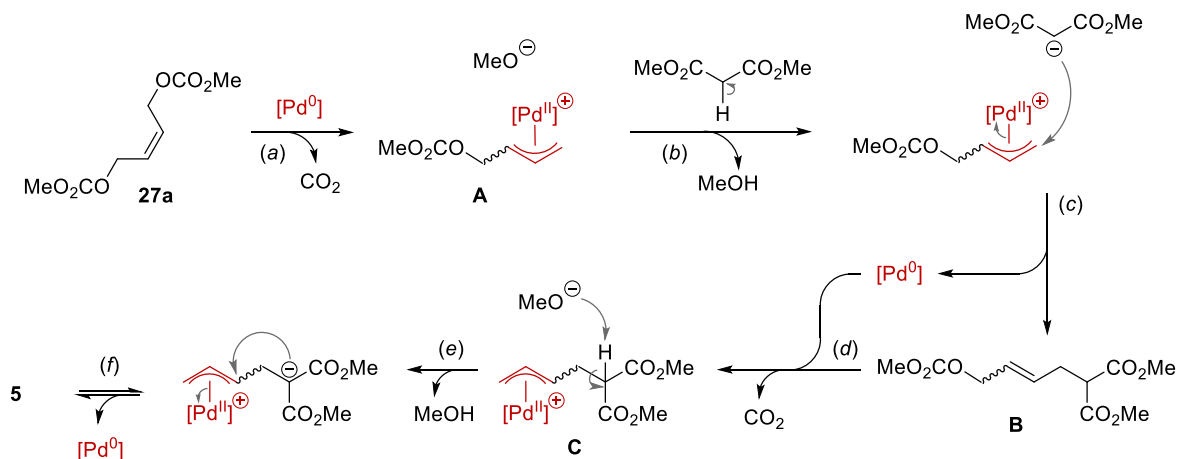


Schéma 2.7.

Une première étape d'addition oxydante du biscarbonate **27a** sur le complexe de palladium(0) permettrait de générer le complexe π -allylique **A** qui existerait sous deux formes (*syn* et *anti*) en interconversion selon un équilibre π - σ - π (étape *a*). Cette étape s'accompagnerait du dégagement d'un équivalent de dioxyde de carbone et de la formation d'un anion méthanolate qui pourrait déprotoner le malonate de diméthyle (étape *b*). L'alkylation allylique régiosélective de cet énolate mènerait à l'obtention de l'intermédiaire monocarbonate **B** et à la régénération du catalyseur de palladium(0) (étape *c*). Cet intermédiaire pourrait former un nouveau complexe π -allylique par addition oxydante sur le complexe de palladium(0) et ainsi former **C** (étape *d*). Une nouvelle étape de déprotonation (étape *e*) puis d'alkylation allylique intramoléculaire selon un processus de type 3-*exo* (étape *f*) permettrait alors de former le cyclopropane **6** attendu.

Alors que les méthodes de synthèse catalytiques représentent une alternative viable pour la synthèse des VCPs, l'un des avantages majeurs de cette approche est que l'utilisation de ligand chiraux peut rendre possible la préparation énantiosélective de ces composés.

Le premier exemple d'une telle transformation asymétrique a été décrit par Ito et Hayashi en 1988.^[18] Dans des conditions réactionnelles proches de celles employées par Tsuji, mais basées sur l'utilisation du ligand chiral (*R*)-(*S*)-BPPFA **28** dérivé du ferrocène, les auteurs ont décrit l'obtention majoritaire de l'énantiomère (*R*) du vinylcyclopropane **5** avec un excès énantiomérique de 67% et un rendement de 24% après 2h de réaction à 0°C dans le THF (Tableau 1, entrée 1). Un temps de réaction prolongé a entraîné une baisse significative de l'excès énantiomérique : après 24 h à 0°C, la pureté énantiomérique de **5** n'était plus que de 30% (Tableau 1, entrée 2).

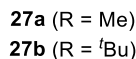
^a 6% molaire de Pd₂(dba)₃•CHCl₃ et 12% molaire de ligand

Tableau 1

De même, réaliser cette réaction à 40°C pendant 1 h a mené à un rendement de 42% et un excès énantiomérique plus faible de 43% (**Tableau 1**, entrée 3) alors qu'après 20 h dans ces conditions un mélange racémique a été obtenu (0% *ee*, **Tableau 1**, entrée 4). En partant du bis-di-*tert*-butylcarbonate **27b**, un rendement de 26% et un excès énantiomérique de 70% ont été observés pour **5** après 1 h (**Tableau 1**, entrée 5). De la même manière, l'excès énantiomérique obtenu n'était que de 36% après 1 h dans le cas d'un chauffage à 40°C (**Tableau 1**, entrée 6).

Ces résultats semblent indiquer que dans des conditions cinétiques (basse température, temps de réaction courts), il est possible d'obtenir **5** avec de bons excès énantiomériques, alors que l'emploi de conditions thermodynamiques (chauffage, temps de réactions plus longs) a tendance à favoriser la réversibilité de l'étape de cyclisation et contribue à la diminution de l'énantiosélectivité de la réaction.

Le caractère réversible de l'étape de fermeture de cycle est un aspect fondamental de la réactivité des vinylcyclopropanes. En effet, s'il est possible de synthétiser les VCPs selon des méthodes palladocatalysées, il est également possible de réaliser l'ouverture de ces composés en présence d'un complexe métallique et de piéger l'intermédiaire π -allylique zwitterionique ainsi obtenu. Ces réactivités diverses feront l'objet d'une étude approfondie dans la suite de cet article.

Une méthode alternative de synthèse énantiosélective de vinylcyclopropanes reposant sur l'alkylation allylique intramoléculaire du malonate **29** a été développée par le groupe de Helmchen en 2007.^[19] En employant le complexe dimérique d'iridium(I) [Ir(cod)Cl]₂, le ligand phosphoramidite **30** développé par Alexakis^[20] et une quantité catalytique de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-5-ène (TBD), le vinylcyclopropane (**R**)-**5** a pu être obtenu avec un rendement de 56% et un excès énantiomérique de 97% (Schéma 2.8).

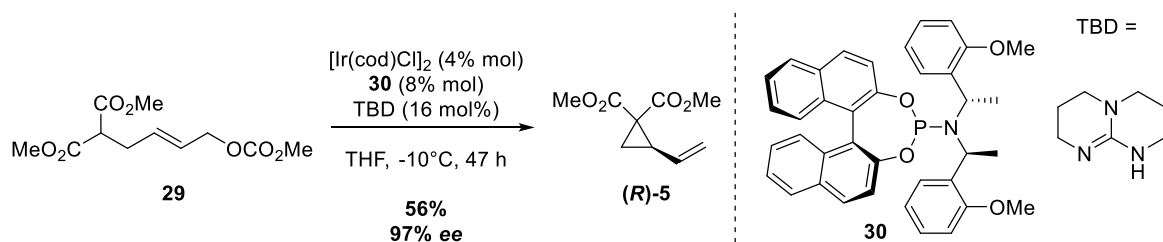


Schéma 2.8.

Les auteurs ont noté que cette réaction était également réversible : le traitement aqueux de celle-ci ayant impérativement dû être réalisé à basse température afin de conserver un bon excès énantiomérique. De plus, lorsque les auteurs ont soumis un échantillon énantioenrichi (91% *ee*) du

vinylcyclopropane **5** aux mêmes conditions réactionnelles en présence de l'énantiomère du ligand **30** et à température ambiante, une forte diminution de l'excès énantiomérique a été observée, avec un *ee* de 39% après 19 h de réaction.

En résumé, les méthodes catalytiques sont préférables si l'on veut réaliser la synthèse énantiosélective de vinylcyclopropanes, mais elles restent relativement peu développées en raison des processus de racémisation liés à la réversibilité de l'étape finale de fermeture de cycle. A ce jour, la méthode stœchiométrique racémique développée en 1950 par Skinner reste la plus employée, car elle permet d'obtenir une large gamme de vinylcyclopropanes en une unique étape, rapide et efficace.

3. Réactivités des vinylcyclopropanes électro-appauvris en catalyse métallique

Dans cette section, nous détaillerons les réactivités des vinylcyclopropanes décrites dans la littérature, en nous focalisant sur les réactions catalysées par des complexes de métaux de transition et ne faisant pas intervenir une activation de type acide de Lewis. Nous étudierons les réactions de réarrangement de vinylcyclopropanes, puis les réactions de fonctionnalisation par ouverture stricte de cycle en présence d'espèces nucléophiles ou électrophiles. Enfin, une attention particulière sera donnée à l'étude des réactions de cycloaddition (3+2) des vinylcyclopropanes avec diverses espèces dipolarophiles, en version racémique puis énantiosélective.

3.1.1. Réactions de réarrangement

3.1.1.1. Réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène

Le premier exemple de réarrangement d'un vinylcyclopropane électro-appauvri en cyclopentène a été décrit par le groupe de Corey en 1975.^[21] En se basant sur les travaux antérieurs de Neureiter sur le réarrangement de vinylcyclopropanes neutres,^[22] Corey *et al.* ont réalisé la pyrolyse sous pression réduite du vinylcyclopropane **31** pour fournir la cétone **32**, dans le cadre de la synthèse de la 11-déoxyprostaglandine E2. Le rendement de cette transformation n'a toutefois pas été renseigné par les auteurs (Schéma 3.1).

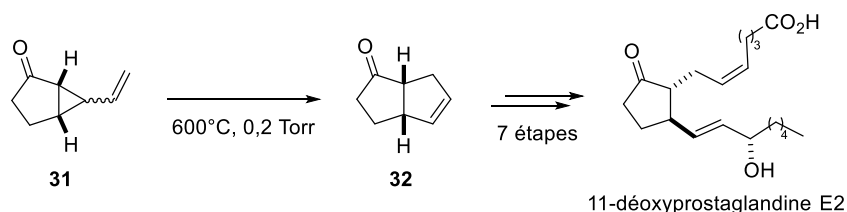


Schéma 3.1.

Le réarrangement vinylcyclopropane-cyclopentène peut également être favorisé en présence d'un complexe de métal de transition. Cette méthodologie se pose comme une alternative viable à l'emploi de conditions purement thermiques. Une telle méthode alternative a été démontrée par Hudlicky ; le traitement de **31** par 1,0 équivalent du complexe de rhodium(I) $[\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)(\text{acac})]$ au reflux du benzène a permis d'obtenir **32** avec un rendement de 70% (Schéma 3.2).^[23]

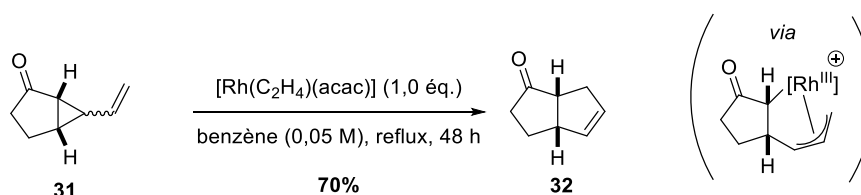


Schéma 3.2.

Afin d'expliquer la formation du cyclopentène **32** en présence de rhodium, les auteurs proposent l'existence d'une espèce intermédiaire provenant de l'addition oxydante du vinylcyclopropane sur le complexe de rhodium(I). L'élimination réductrice de ce complexe π -allylrhodium(III) permettrait alors d'obtenir **32**. Aucune explication n'est cependant donnée quant à la nécessité d'employer une quantité stœchiométrique de rhodium pour réaliser cette réaction.

Le développement d'une version catalytique de cette transformation a été rapporté par le groupe de Oshima en 1982.^[24] Dans ce cas, le diénylcyclopropane **33** a subi un réarrangement rapide dans le DMSO à 60°C pour générer le vinylcyclopentène **34** avec un rendement de 87% en présence de 3% molaire du complexe de palladium(0) Pd(PPh₃)₄. Les auteurs ont avancé la formation d'un complexe π -pentadiénypalladium(II), dont la réactivité est similaire à celle des complexes π -allyliques de palladium(II), comme intermédiaire clé de cette transformation (Schéma 3.3).

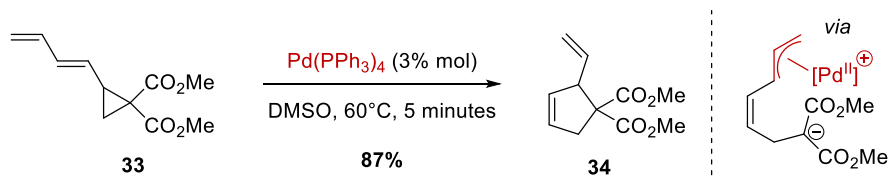


Schéma 3.3.

Le groupe de Hiroi a également développé une version diastéréosélective de ce réarrangement, en insérant un groupement sulfinyle asymétrique en position terminale du diénylcyclopropane.^[25] Néanmoins, des diastéréosélectivités modestes ont été obtenues pour cette réaction.

Le réarrangement de diénylcyclopropanes en vinylcyclopentènes a également été développé en version asymétrique par le même groupe en 1992.^[26] Les auteurs ont montré que cette réaction pouvait être réalisée en présence de complexes de palladium(0), de platine(0), de molybdène(0) ou encore de nickel(0) avec le ligand chiral (-)-MOD-DIOP **35** dérivé de l'acide tartrique. Cependant, l'emploi de Pt(PPh₃)₄ ou de Mo(CO)₆ a nécessité un chauffage important et n'a pas permis d'obtenir des excès énantiomériques satisfaisants. De même, un excès énantiomérique très faible a été observé en associant le complexe Pd(PPh₃)₄ au ligand (-)-MOD-DIOP à température ambiante. Les meilleurs résultats ont été obtenus en présence de 15% molaire de Ni(cod)₂ et 20% de **35** à température ambiante dans le DMSO. Dans ces conditions, le vinylcyclopentène **36** a pu être isolé avec un rendement de 77% et un excès énantiomérique de 90% (Schéma 3.4).

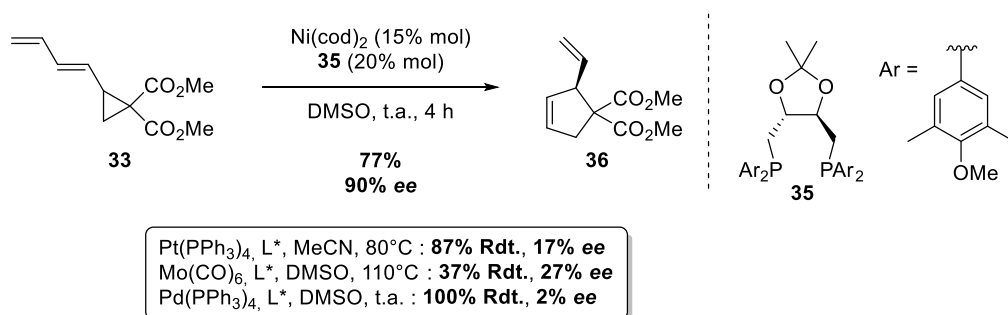


Schéma 3.4.

Bien que les auteurs ne donnent pas d'explication précise aux mauvais résultats obtenus avec des complexes de palladium, de platine ou de molybdène, ce résultat pourrait être expliqué par la réversibilité du processus de cyclisation qui serait fortement accrue en présence de ces complexes.

3.1.1.2. Réarrangement de Cloke-Wilson

Un second type de réarrangement possible pour les vinylcyclopropanes électro-appauvris est le réarrangement dit de Cloke-Wilson, dont les premiers exemples ont été décrits par Cloke en 1929^[27] et Wilson en 1947^[28] sur des cyclopropanes dépourvus d'un groupement vinyle et porteurs d'une fonction imine ou cétone. Par voie thermique, cette réaction nécessite des conditions très drastiques ($T^{\circ} \geq 500^{\circ}\text{C}$), ce qui a mené par la suite au développement de méthodes catalytiques permettant de réaliser cette transformation dans des conditions plus douces.

En 2006, le groupe de Johnson a décrit le réarrangement de Cloke-Wilson des vinylcyclopropanes dérivés de dicétones-1,3 symétriques (**12**) ou de β -cétoesters (**38**) grâce à la catalyse par le nickel(0).^[29] Ce type de substrats, engagés avec une quantité catalytique de $\text{Ni}(\text{cod})_2$ et de bipyridine ou de triphénylphosphine, ont conduit à la formation des dihydropyranes **37** et **39** avec des rendements compris entre 76 et 99% (Schéma 3.5).

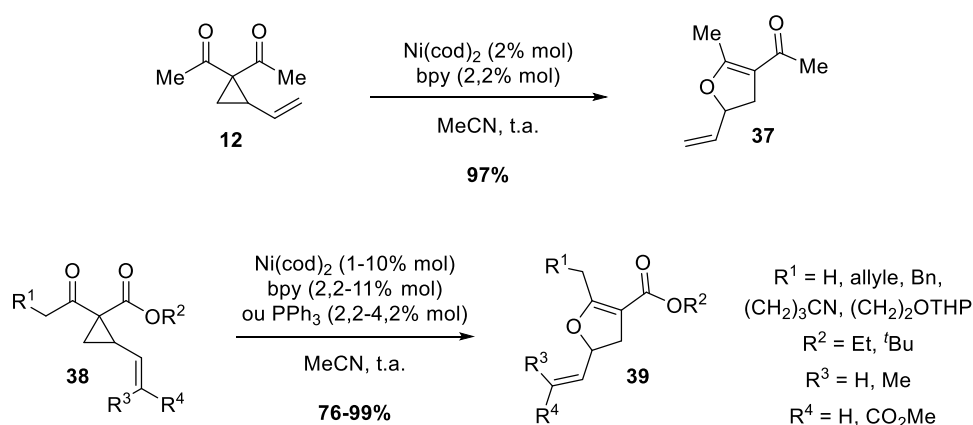


Schéma 3.5.

Les auteurs ont également étudié le réarrangement de Cloke-Wilson de la dicétone énantiométrisée **40**. Dans les conditions réactionnelles décrites ci-dessus, la formation du dihydrofurane **41** a été observée, avec une rétention totale de l'excès énantiomérique (88% *ee* pour le substrat de départ et le produit d'arrivée). Ce résultat a permis à Johnson *et al.* de postuler un mécanisme de double inversion pour cette réaction, au cours duquel la première inversion de stéréochimie serait opérée par l'ouverture du vinylcyclopropane, conduisant à un complexe π -allylnickel(II) qui resterait configurationnellement stable. L'étape finale de cyclisation se déroulerait alors selon une seconde inversion de configuration pour mener au cyclopentène **41** avec une conservation totale de la pureté énantiométrique (Schéma 3.6).

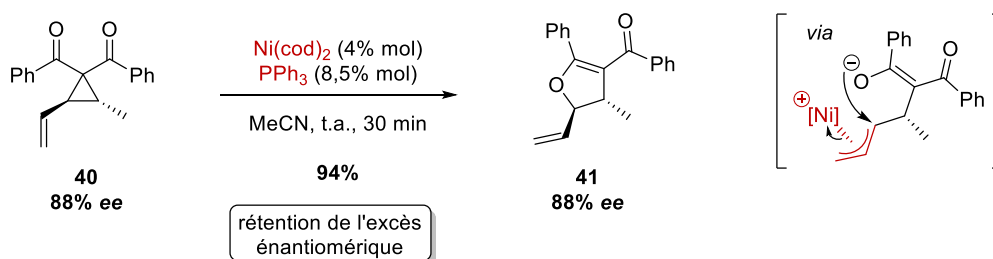


Schéma 3.6.

En 2015, le groupe de Plietker a décrit une réaction de Cloke-Wilson similaire en présence du complexe de fer(0) $n\text{Bu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$ (également nommé TBA[Fe]).^[30] De la même manière, un transfert total de chiralité a été observé par les auteurs, ce qui semblerait indiquer un mécanisme réactionnel similaire à celui proposé par Johnson.

3.1.2. Ouverture stricte de cycle par addition nucléophile

L'addition d'espèces nucléophiles sur les vinylcyclopropanes dans des réactions d'ouverture *stricte* de cycle – c'est-à-dire, d'ouverture non accompagnée d'une refermeture (comme c'est le cas dans les réactions de cycloaddition que nous aborderons plus tard dans cette discussion) a également été décrite dans la littérature. La nomenclature « addition-1,4 – addition-1,6 » en fonction du site de fonctionnalisation en position 4 ou 6 du VCP de départ sera utilisée (Figure 2).

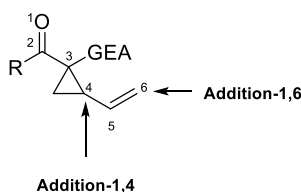


Figure 2

Il est à noter que l'addition d'espèces électrophiles *via* des processus d'umpolung a également été décrite dans la littérature mais ceux-ci ne seront pas détaillés.^[31]

3.2.1.1. Espèces nucléophiles carbonées et hydrures

L'addition de diverses espèces nucléophiles carbonées sur les vinylcyclopropanes dans le cadre de fonctionnalisation par ouverture stricte de cycle a été développée pour la première fois par le groupe de Danishefsky en version non catalysée.^{[32],[33]} De manière générale, ces réactions se déroulent dans des conditions de chauffage très dures. Dans le but de développer des méthodologies permettant de supplanter ces méthodes thermiques coûteuses en énergie, l'emploi de catalyseurs métalliques a par la suite été étudié.

Un premier exemple marquant de la réactivité des vinylcyclopropanes en présence de catalyseurs métalliques concerne la polymérisation de ce motif en présence de palladium(0). Cette réactivité a été mise en évidence par le groupe de Semenova dès 1971,^[34] puis par le groupe de Saegusa en 1989.^[35] Alors que l'intermédiaire π -allylique zwitterionique ouvert **A** est une espèce particulièrement réactive, en l'absence d'une espèce nucléophile ou dipolarophile apte à le piéger, cet intermédiaire a tendance à réagir sur une seconde molécule de vinylcyclopropane, et ainsi de suite, pour former des produits d'oligomérisation ou de polymérisation. Cette réaction d'homopolymérisation constitue l'addition formelle d'un nucléophile carboné sur les vinylcyclopropanes par catalyse au palladium(0) (Schéma 3.7).

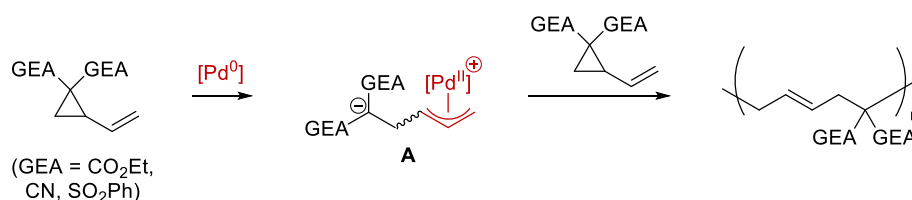
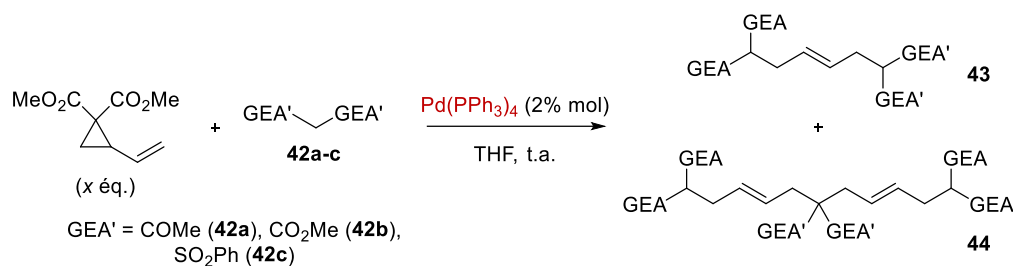


Schéma 3.7.

Afin de développer des méthodes palladocatalysées de fonctionnalisation de vinylcyclopropanes, il est donc nécessaire de tenir compte de cette réaction de polymérisation compétitive et de présenter une espèce assez réactive pour piéger **A** de manière efficace.

C'est en 1986 que l'addition de malonates externes sur les vinylcyclopropanes a pour la première fois été développée en version catalytique en présence du complexe $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.^[6] Burgess propose que l'intermédiaire ouvert zwitterionique pourrait déprotoner les malonates **42a-c** et ainsi promouvoir leur addition sur le complexe π -allylique de palladium intermédiairement formé pour fournir les produits d'alkylation **43a-c**. Il est important de noter que lors de cette réaction, une quantité non négligeable de

produit de *di*-alkylation **44a-c** a également été formée. (Tableau 2) Le rapport **43/44** a pu être modulé en faveur du produit de *mono*- ou de *di*-alkylation en faisant varier la proportion de vinylcyclopropane par rapport au malonate : l'utilisation d'un mélange équimolaire de vinylcyclopropane et de malonate a permis de générer soit un mélange de **43** et **44** (entrée 1), soit le composé **43** de manière majoritaire (entrée 3), alors que l'emploi de deux équivalents de vinylcyclopropane a favorisé l'obtention de **44** (entrées 2 et 4).



Entrée	x	GEA'	Rdt. 43	Rdt. 44
1	1	COMe	30	59
2	2	COMe	5	91
3	1	SO ₂ Ph	94	0
4	2	SO ₂ Ph	0	96

Tableau 2.

La tendance observée semble dépendre du pK_a du produit de *mono*-alkylation : le produit dérivé de la bis-sulfone **42c** ne semblerait pas pouvoir être déprotoné par l'intermédiaire π -allylique zwitterionique, ce qui mènerait à la formation unique du produit de *mono*-alkylation en présence d'un seul équivalent de VCP. En revanche, le produit dérivé de la dicétone **42c** pourrait être déprotoné une seconde fois, ce qui pourrait mener à la formation d'un mélange des produits de *mono*- et de *di*-alkylation.

Selon une stratégie similaire, l'emploi d'oxindoles en tant que composés possédant un groupement méthylène activé dans le cadre de réactions d'addition sur des vinylcyclopropanes catalysées par le palladium a été décrit par le groupe de Jiang en 2016.^[36] En 2012, l'équipe de Plietker a également décrit une méthodologie similaire d'addition de divers composés portant un groupement méthylène activé sur des vinylcyclopropanes en présence du complexe de fer(0) TBAFe ($n\text{Bu}_4\text{N}[\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{NO})]$).^[10]

Le groupe de Hyland a quant à lui décrit l'addition d'acides boroniques et de vinylcyclopropanes catalysée par un complexe de palladium utilisant l'eau comme solvant de réaction.^[37] En présence de 1% molaire d'acétate de palladium(II), l'addition d'acides boroniques sur les vinylcyclopropanes **3** et **14** a mené à la formation des produits d'alkylation **44i** et **44b** avec des rendements compris entre 23 et 96%. Le produit linéaire **44i** a été obtenu de façon majoritaire, avec un ratio *linéaire/branché* compris entre 5/1 et 45/1 et une sélectivité variant de 5,7/1 à 49/1 pour l'isomère *E* (Schéma 3.8, équation a). L'introduction d'un substituant en position terminale de la double liaison du VCP a engendré une inversion totale de la régiosélectivité de l'addition en faveur du produit branché **46b** (Schéma 3.8, équation b).

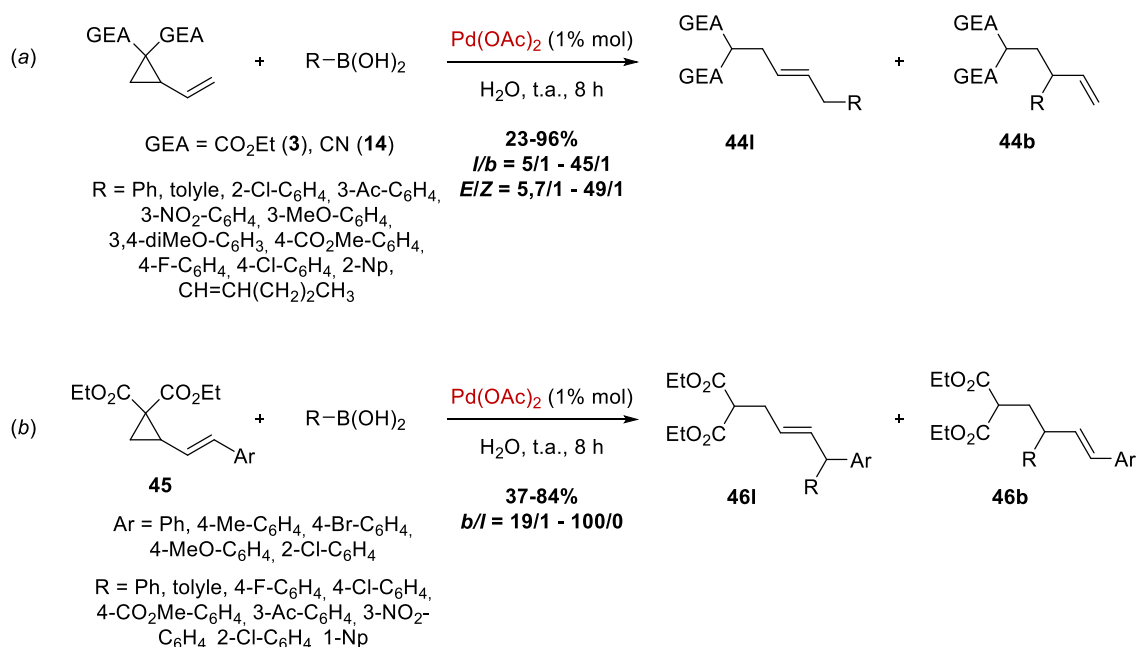
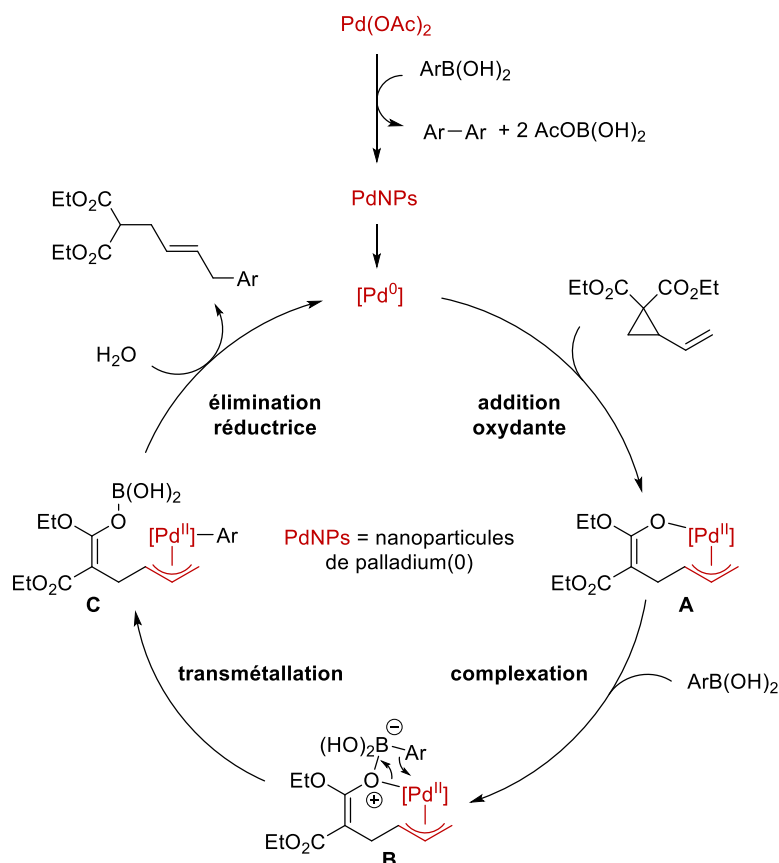
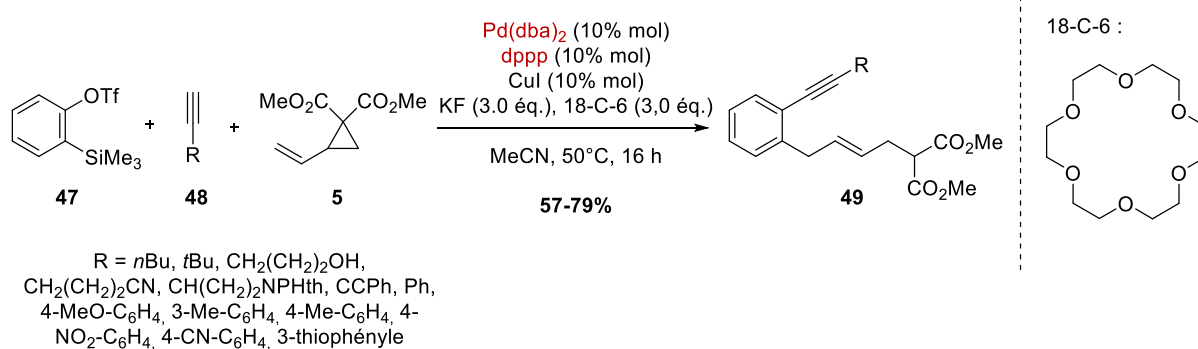


Schéma 3.8.

Le mécanisme réactionnel avancé par les auteurs impliquerait la formation de nanoparticules de palladium(0) par réduction de l'acétate de palladium par l'acide boronique, comme l'a montré le groupe de Zhang.^[38] Hyland *et al.* ont cependant décrit un mécanisme impliquant une espèce active de palladium(0) homogène générée à partir de ces nanoparticules (Schéma 3.9). L'ouverture du vinylcyclopropane par le complexe de palladium générerait l'intermédiaire π -allylique zwitterionique **A**. Une étape de complexation de l'acide boronique à la fonction énolate de **B** suivie d'une transmétallation permettrait de former l'intermédiaire π -allyl-arylpalladium **C** qui pourrait réaliser une dernière étape d'élimination réductrice pour former les composés attendus. La régiosélectivité de cette élimination réductrice dépendrait de l'encombrement stérique en position terminale du complexe π -allylique : en l'absence de substituant, l'élimination se fera préférentiellement sur l'atome de carbone terminal, menant au produit linéaire, et, en présence d'un substituant, la formation du produit branché sera favorisée de sorte à minimiser les contraintes stériques.



En 2015, le groupe de Werz a décrit un autre type de réaction multi-composants mêlant l'ouverture de vinylcyclopropanes par additions d'espèces organométalliques de cuivre à la réactivité des arynes.^[39] Selon cette méthodologie alliant un catalyseur de cuivre(I) et un catalyseur de palladium(0) en présence de fluorure de potassium et d'un éther-couronne comme le 18-C-6, les auteurs ont observé la formation des ((aryléthynyl)phényl)but-2-én-1-yl-malonates de diméthyle **49** avec des rendements compris entre 57 et 79% (Schéma 3.10).



Le mécanisme proposé par Werz *et al.* impliquerait l'action synergique des deux catalyseurs de Cu(I) et de Pd(0). Il se présente donc sous la forme de deux cycles catalytiques liés et est similaire à celui proposé par Hyland pour l'arylation de vinylcyclopropanes (Schéma 3.11).

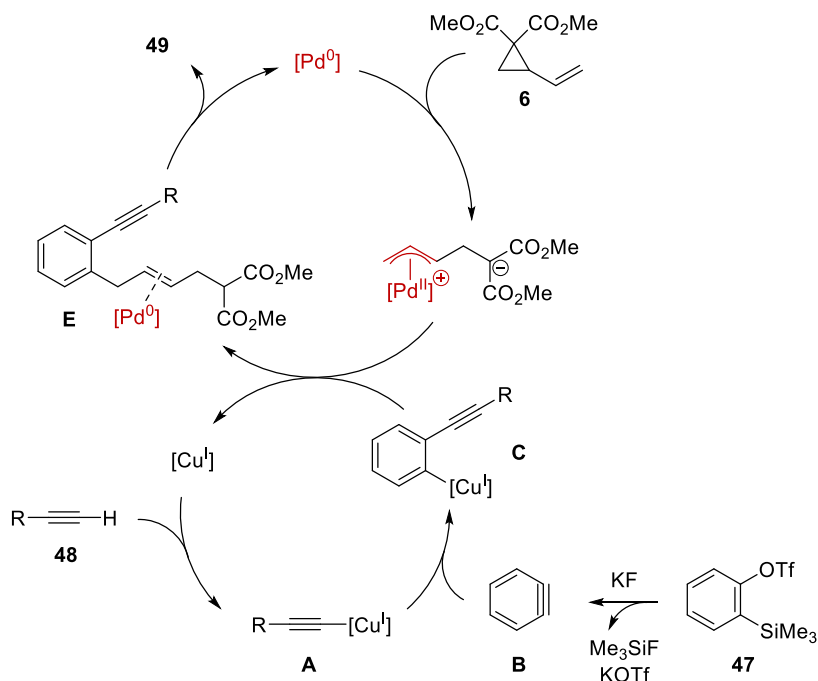


Schéma 3.11.

D'une part, l'acétylure de cuivre **A** serait formé à partir de l'alcyne **48**. Cet intermédiaire pourrait alors réaliser une étape de carbocupration sur le benzène **B** (formé à partir du triflate de 2-(triméthylsilyl)phényle par élimination en présence de fluorure de potassium) pour former l'intermédiaire **C**. D'autre part, l'ouverture du vinylcyclopropane **5** fournirait l'intermédiaire π -allylique zwitterionique **D**. L'étape suivante consisterait en l'addition de l'espèce arylcuivreuse **C** nucléophile sur le complexe π -allylique électrophile, dont les auteurs ne précisent pas si elle se déroule selon un mécanisme de sphère interne (transmétallation puis élimination réductrice) ou externe (addition nucléophile). Cette étape régénérerait le complexe de cuivre(I) et générerait l'intermédiaire **E** qui, après décomplexation, libérerait le composé **49** attendu et régénérerait le catalyseur de palladium(0).

L'équipe de Kimura a décrit une réaction multi-composants similaire, catalysée par le nickel(0), entre le vinylcyclopropane diméthyle ester **5**, des alcynes monosubstitués et le diméthylzinc.^[40]

La réaction de thioacylation de vinylcyclopropanes a été étudiée par le groupe de Alper en 2009.^[41] Dans cet exemple, la réaction des vinylcyclopropanes avec divers thiols aromatiques (ou aliphatique dans le cas du propane-2-thiol) en présence de 5% d'acétate de palladium(II) et 22,5% de triphénylphosphine dans le dichlorométhane a été réalisée sous une pression de 28 bar de monoxyde de carbone à 100°C (Schéma 3.12).

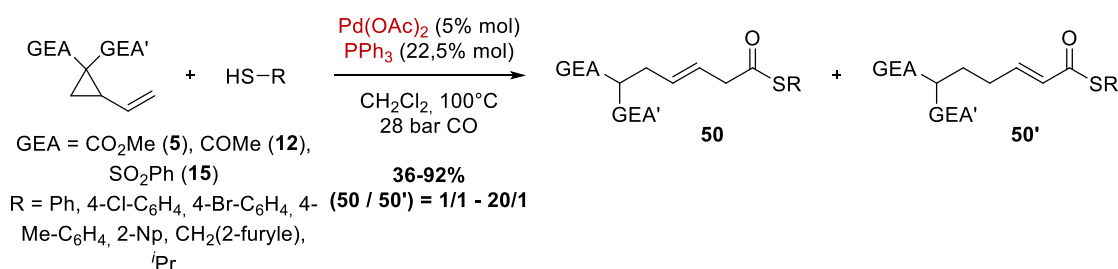


Schéma 3.12.

Dans ces conditions, les thioesters **50** et **50'** ont été isolés avec des rendements compris entre 36 et 92%, avec en général une préférence pour le produit **50** (ratio **50**/**50'** compris entre 1/1 et 20/1). Selon

le cycle catalytique avancé par les auteurs (Schéma 3.13). L'espèce active de palladium(0) **A** serait générée par réduction de l'acétate de palladium(II) par un équivalent de triphénylphosphine et d'eau.^[42] Une étape d'addition oxydante sur une molécule de thiol permettrait de former l'intermédiaire thiopalladium **B**. Cet intermédiaire pourrait par la suite réaliser l'ouverture du vinylcyclopropane par métathèse de liaison σ afin de générer le complexe π -allylique **C**.

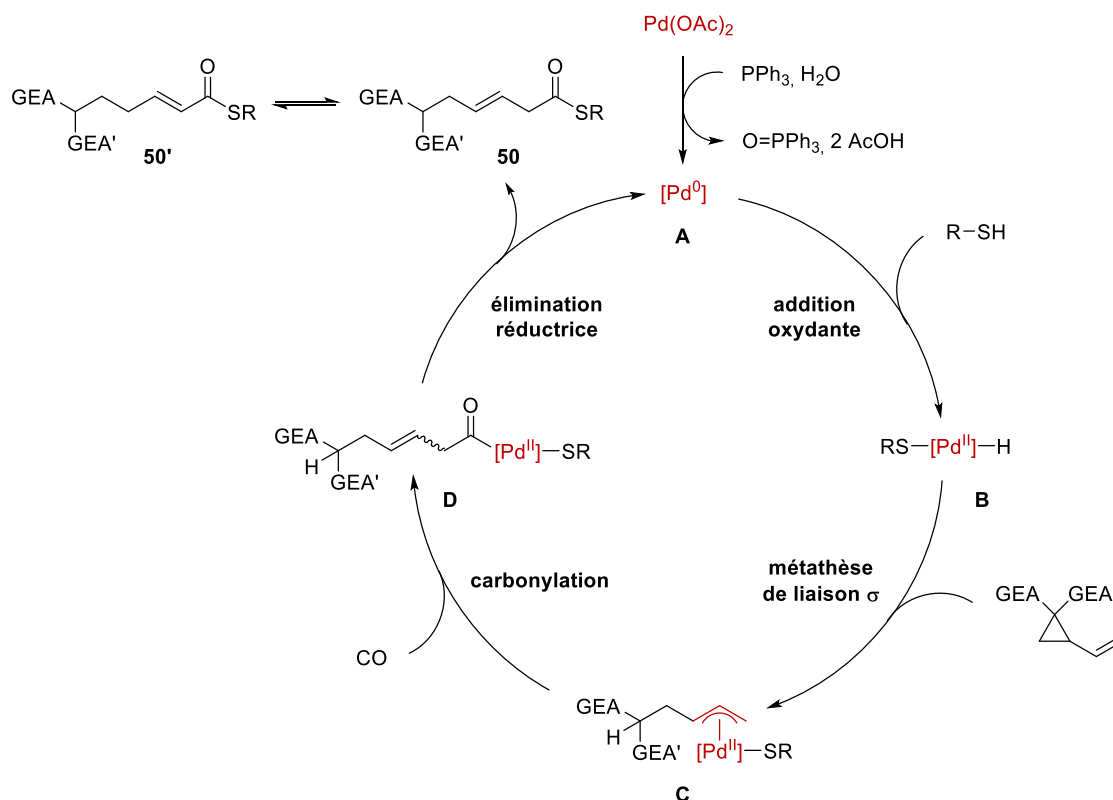


Schéma 3.13.

L'insertion d'une molécule de monoxyde de carbone dans ce complexe π -allylique génèrerait le complexe acylpalladium(II) **D**, qui, après une étape d'élimination réductrice, régènerait l'espèce active **A** et libèrerait le produit **50** attendu. Ce composé pourrait ensuite subir une isomérisation et former **50'**, du fait de la forte acidité du proton situé en position α du fragment thioester de **50**. Selon ce mécanisme, la présence de l'espèce palladium(II) **B** dans le milieu réactionnel pourrait permettre l'isomérisation de **50** en **50'** via un mécanisme de type insertion- β -H-élimination.

Enfin, l'addition sélective d'hydrures sur des vinylcyclopropanes catalysée par un complexe de palladium a été décrite par Shimizu en 1988.^[43] Les oléfines **51** ont été obtenues avec des rendements compris entre 71 et 95% lorsque les vinylcyclopropanes correspondant ont été mélangés avec 2,5% molaire de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, 20% molaire de tri-*n*-butylphosphine et 2 équivalents de formiate d'ammonium au reflux du dioxane. L'intermédiaire clé postulé par les auteurs serait un hydrure de π -allylpalladium(II) à partir duquel une étape d'élimination réductrice permettrait d'obtenir le produit d'addition-1,4 formelle d'hydrure (Schéma 3.14).

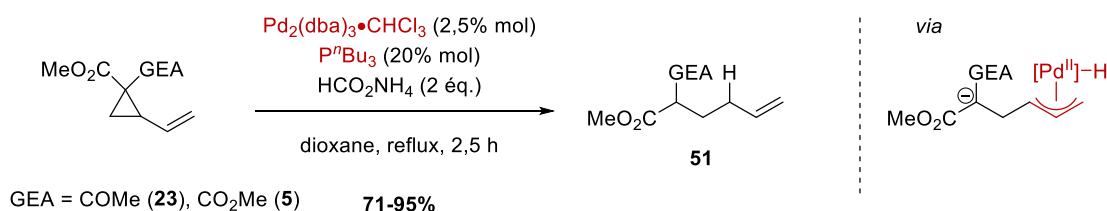


Schéma 3.14.

3.2.1.1. Espèces nucléophiles hétéroatomiques

L'addition d'amines sur les vinylcyclopropanes dans des conditions thermiques a été étudiée dès 1969, avec les travaux de Pagenkopf.^[44] Les auteurs ont montré que les amines ont tendance à réaliser des additions-1,4 sur les vinylcyclopropanes pour former le produit « branché » selon un mécanisme de type S_N2 . Ce résultat a été corroboré par les travaux de plusieurs autres groupes.^[45] Ces réactions requièrent généralement des hautes températures de réaction, ou la présence de quantités stœchiométriques d'acides de Lewis.

En 1981, Chiusoli a décrit le premier exemple d'addition d'amines sur les vinylcyclopropanes catalysée par un complexe de palladium.^[46] Les vinylcyclopropanes employés ont réagi avec les amines **52** en présence de 1 ou 2% molaire du complexe $Pd(PPh_3)_4$ dans le THF ou l'acétonitrile à température ambiante pour former les allylamines linéaires **53** avec des rendements élevés (95-98%) et une sélectivité parfaite pour l'isomère *E* (Schéma 3.15).

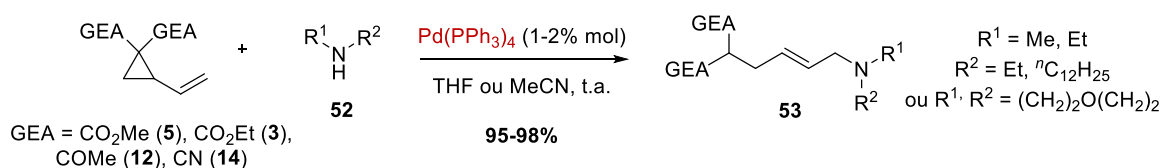


Schéma 3.15.

Dans la continuité de ce travail, l'équipe de Guo a réalisé l'addition-1,6 de dérivés de purine en lieu d'amines,^[47] alors que le groupe de Maffei s'est intéressé à l'utilisation de vinylcyclopropanes porteurs deux groupements phosphonates.^[48]

En plus de l'addition d'espèces nucléophiles azotées, l'addition de dérivés du bore a également été développée dans le contexte de réactions d'ouverture de vinylcyclopropanes. Dans cet exemple décrit par Szabó en 2005, la réaction de divers vinylcyclopropanes avec le tétrahydroxydiborane a été réalisée en présence de 5% du palladacycle **54** dans le DMSO à 40°C.^[49] Dans ces conditions, les acides boroniques correspondants ont été formés. Après un traitement *in situ* avec du bifluorure de potassium KHF_2 , les allyltrifluoroborates de potassium **55** ont été isolés avec des rendements compris entre 82 et 98% (Schéma 3.16, équation 1).

Bien que les auteurs ne proposent pas de mécanisme précis pour cette réaction, les précédents travaux réalisés sur ces complexes de palladium de type « Se-C-Se » indiquent que la formation d'un complexe π -allylique de palladium serait défavorisée.^[50] Après une première étape de transmétallation pour former l'intermédiaire **A**, le transfert de boronate aurait donc plutôt tendance à s'effectuer selon un processus de type S_N2' pour former les acides allylboroniques intermédiaires (Schéma 3.16, équation 2). Dans ce cas particulier, le catalyseur métallique contribue donc à l'activation de l'espèce nucléophile, et non du vinylcyclopropane.

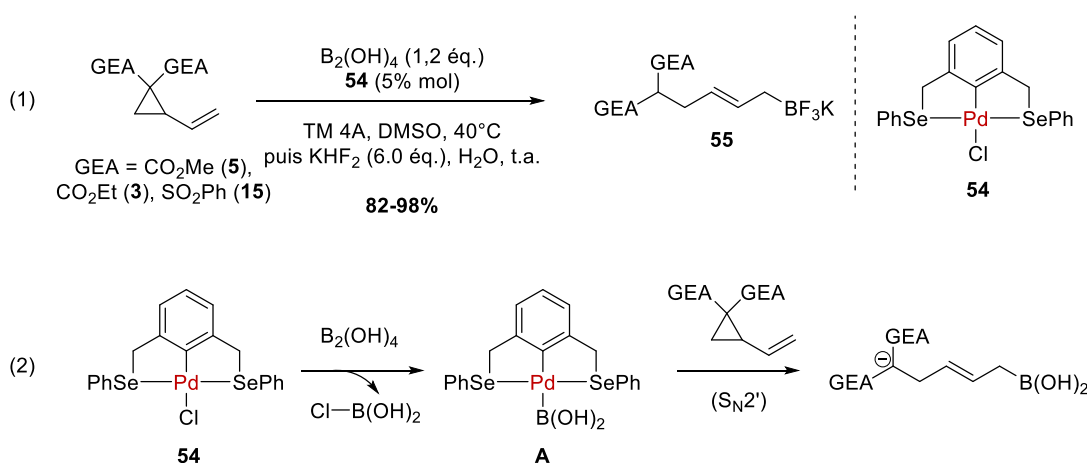


Schéma 3.16.

Un couplage analogue catalysé par le nickel(0) et basé sur l'utilisation du bis(pinacolato)diborane, a été décrit par Oshima en 2008.^[51]

3.2.2. Réactions de cycloaddition (3+2) catalysées par les métaux de transition bas-valents (Pd⁰, Ni⁰, Fe⁰)

L'emploi des vinylcyclopropanes comme précurseurs d'intermédiaires 1,3-dipolaires carbonés dans des réactions de cycloadditions (3+2) *formelles* – c'est-à-dire non concertées – avec diverses espèces dipolarophiles a également fait l'objet de plusieurs études.

Cycloadditions en version racémique

3.2.2.1.1. Dipolarophiles de type C=C

Le premier exemple de cycloaddition (3+2) palladocatalysée entre des vinylcyclopropanes et des accepteurs de Michael a été décrit par Tsuji en 1985.^[17] Dans cet exemple, le vinylcyclopropane **5** réagit avec une variété d'accepteurs de Michael en présence de 2,5% molaire du précatalyseur Pd₂(dba)₃•CHCl₃ et d'un ligand phosphoré (PⁿBu₃ ou dppe) dans le DMSO pour fournir les carbocycles à 5 chaînons correspondants **57** sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, avec des rendements compris entre 23 et 89%. Parmi les accepteurs de Michael employés, nous pouvons citer l'acrylate de méthyle **56a**, à partir duquel le cycloadduit correspondant a été obtenu avec un rendement de 80%. L'emploi d'un accepteur de Michael plus activé tel que l'ester alkylidène malonique **56b** a conduit à une amélioration du rendement (89%). Des énones peuvent également être employées dans cette réaction : à partir de la méthyl vinyl cétone **56c**, le carbocycle correspondant a été obtenu avec un rendement plus faible de 66%, alors que l'utilisation de la cyclopenténone **56d** a mené à l'obtention du cycloadduit bicyclique correspondant avec un rendement de 87% (Schéma 3.17).

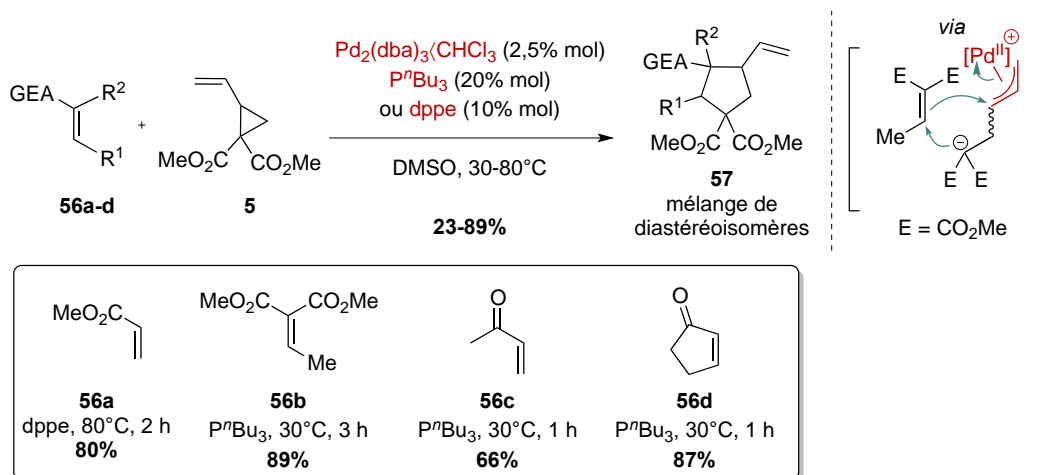


Schéma 3.17.

La séquence réactionnelle qui entre en jeu dans cette transformation implique trois étapes principales (Schéma 3.18):

Premièrement, l'addition oxydante du VCP sur l'espèce active de Pd(0) génère l'intermédiaire zwitterionique π -allylique **A**.

Deuxièmement, l'addition conjuguée du fragment malonate de **A** sur l'accepteur de Michael permet de former l'énolate **B**.

Enfin, l'énolate **B** est piégé par le complexe π -allylique de palladium selon une étape d'alkylation allylique intramoléculaire pour mener à l'obtention du cycloadduit **57** et la régénération de l'espèce active de palladium(0).

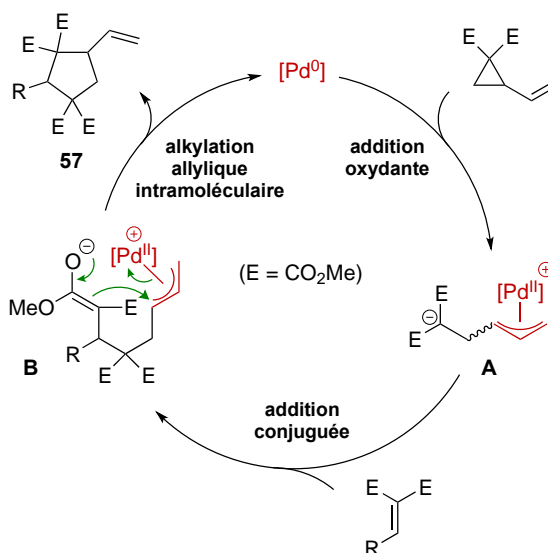


Schéma 3.18.

Depuis cet exemple pionnier décrit par Tsuji, la réactivité des vinylcyclopropanes envers différents dipolarophiles a été étudiée par plusieurs groupes de recherche. Les auteurs de la plupart des exemples présentés par la suite invoquent le mécanisme décrit dans le Schéma 3.18. pour rationaliser la formation des cycloadduits obtenus.

Un autre type d'accepteurs de Michael utilisé dans les réactions de cycloaddition de vinylcyclopropanes par catalyse au palladium(0) sont les β -nitrostyrènes. Leur emploi a initialement été décrit par l'équipe de Stoltz en 2011.^[52] Dans cet exemple, l'*ortho*-nitro- β -nitrostyrène **58** réagit avec le cyclopropane **5** en présence de 5% molaire de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et 12,5 % molaire de dppe dans le THF à 40°C pour fournir le nitrocyclopentane **59** avec un rendement de 60% sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Le développement de cette méthodologie de cycloaddition palladocatalysée s'inscrivait alors dans l'approche synthétique d'analogues d'alcaloïdes *Melodinus* (Schéma 3.19).

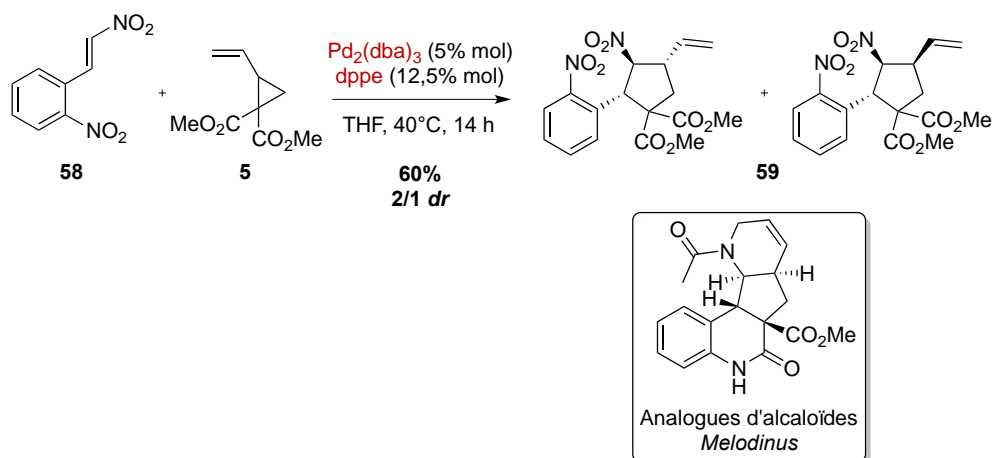


Schéma 3.19.

Une approche diastéréosélective pour la synthèse de cycloadduits énantioenrichis a consisté en l'introduction d'un groupement sulfinyle énantio pur sur le vinylcyclopropane de départ. Cette méthode décrite par le groupe de Hiroi ne permet cependant pas d'obtenir de bonnes diastéréosélectivités pour cette réaction de cycloaddition (Schéma 3.20).^[53]

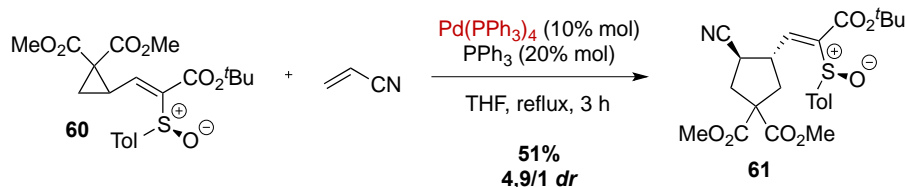


Schéma 3.20.

Notre groupe a étudié en 2017 un processus de désaromatisation de composés nitroaromatiques incluant les 2- et 3-nitroindoles par cycloaddition (3+2) palladocatalysées impliquant des vinylcyclopropanes. Une large gamme de composés appartenant à la famille des cyclopenta[b]indolines a été préparée avec des rendements satisfaisants et des niveaux de diastéréosélectivité atteignant 50/1. Le champ d'application de la cycloaddition (3+2) désaromatisante a été étendu avec succès aux 2- et 3-nitrobenzofuranes permettant d'accéder efficacement à une grande variété de cyclopenta[b]benzofuranes (Schéma 3.21).^[54]

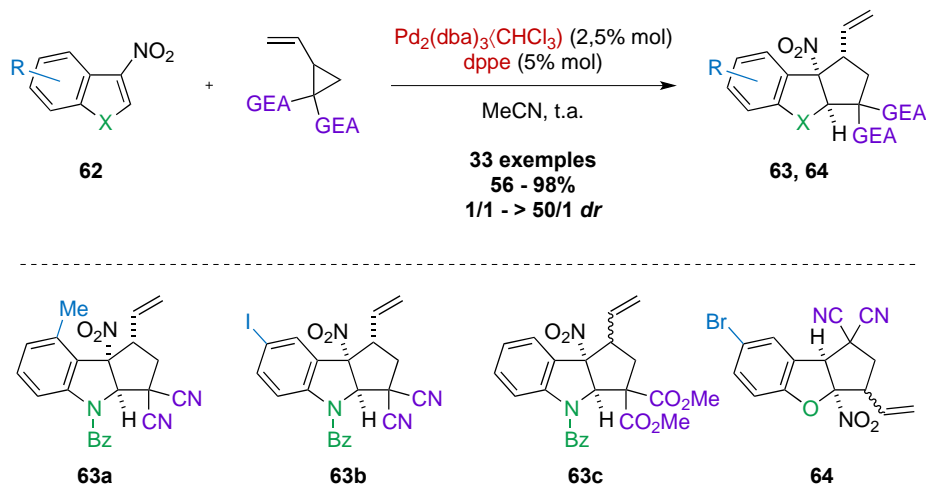


Schéma 3.21.

Les vinylcyclopropanes ont également été employés en tant que précurseurs de dipôles-1,3 dans des réactions de cycloaddition avec des hétérodipolarophiles, c'est-à-dire des espèces de type $\text{C}=\text{X}$, où X est un atome d'oxygène ou d'azote.

3.2.2.1.2. Hétérodipolarophiles

Le groupe de Tsuji a également décrit l'utilisation des isocyanates **65a-g** comme dipolarophiles dans des réactions de cycloaddition (3+2) avec les vinylcyclopropanes.^[55] En présence de 2,5% molaire de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ et de 10% molaire de tri-*n*-butylphosphine dans le HMPA, ces dipolarophiles réagissent avec le vinylcyclopropane **5** pour mener à la formation des γ -lactames **66a-g** avec des rendements variant de 69 à 90% (Schéma 3.22).

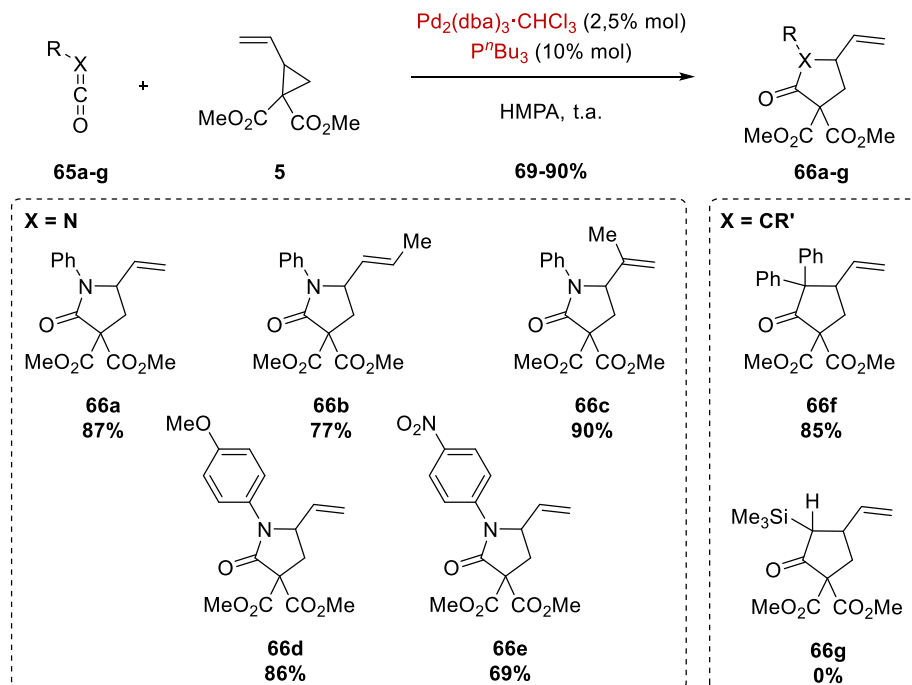


Schéma 3.22.

Cette méthodologie a toléré à la fois des groupements électro-attracteurs comme une fonction nitro, ou électro-donneurs comme une fonction méthoxy sur la position *para* du cycle aromatique de l'isocyanate. De manière analogue, l'emploi du 1,1-diphénylcétène a permis l'obtention de la cyclopentanone correspondante, alors qu'aucune réaction n'a été observée en présence de triméthylsilylcétène.

En ce qui concerne l'utilisation d'aldéhydes aromatiques comme dipolarophiles, Johnson *et al.* ont développé un système catalytique basé sur l'utilisation de $\text{Pd}_2(\text{MeO-dba})_3$ et de bathophénantroline (bphen).^[8] Dans ces conditions, les tétrahydrofuranes **68** ont été obtenus avec des rendements variant de 53 à 100%, et des rapports diastéréoisomériques compris entre 2,2/1 et 49/1 (Schéma 3.23).

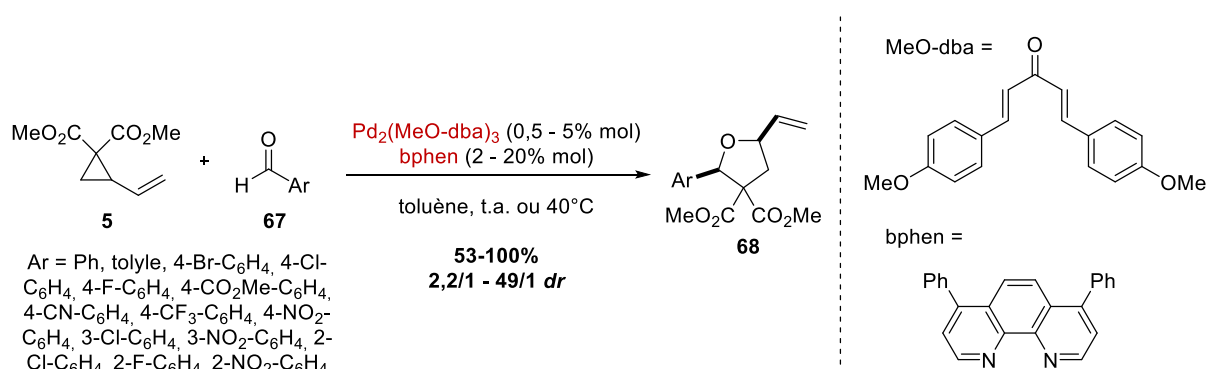


Schéma 3.23.

Une variété de groupements électro-attracteurs (CN, CO₂Me, NO₂...) et halogénés (F, Cl, Br, CF₃) en position *ortho*, *meta* ou *para* a été tolérée dans cette réaction. Cependant, la présence d'un groupement trop fortement électro-donneur tel qu'une fonction *para*-méthoxy sur le cycle aromatique de l'aldéhyde, ou l'emploi d'un aldéhyde aliphatique secondaire tel que le cyclohexanecarboxaldéhyde ont eu pour effet d'empêcher cette réaction, les auteurs observant uniquement la polymérisation du vinylcyclopropane **5**.

L'une des premières études portant uniquement sur la réaction de cycloaddition (3+2) entre des aldimines et des vinylcyclopropanes a été réalisée par le groupe de Matsubara en 2013.^[56] Cette réaction est catalysée par un complexe de nickel(0) préparé à partir de 5% de Ni(cod)₂ et 5% du ligand bidenté dmpe dans l'acétonitrile à 30°C. Dans ces conditions, les *N*-sulfonylaldimines **69a** ont réagi avec divers vinylcyclopropanes pour former les pyrrolidines **70a** avec des rendements variant de 49 à 99% et des rapports diastéréoisomériques compris entre 6,5/1 et 99/1 en fonction de la richesse électronique de l'imine de départ (Schéma 3.24, équation a). Les auteurs ont montré que l'emploi du ligand dmpe était indispensable pour atteindre les diastéréosélectivités observées. En effet, l'utilisation de dppe au lieu du dmpe a entraîné une baisse de rapport diastéréoisomérique de 99/1 à 5,2/1 avec l'imine dérivée du benzaldéhyde. La présence d'un groupement fortement électro-attracteur tel qu'une fonction cyano ou trifluorométhyle en position *para* du cycle aromatique a induit une diminution importante de la diastéréosélectivité (6,5/1 *dr*). Divers groupements sulfonyle (tosyle, mésyle, mésitylsulfonyle) ont pu être introduits, les meilleurs résultats ayant été obtenus avec le groupement tosyle.

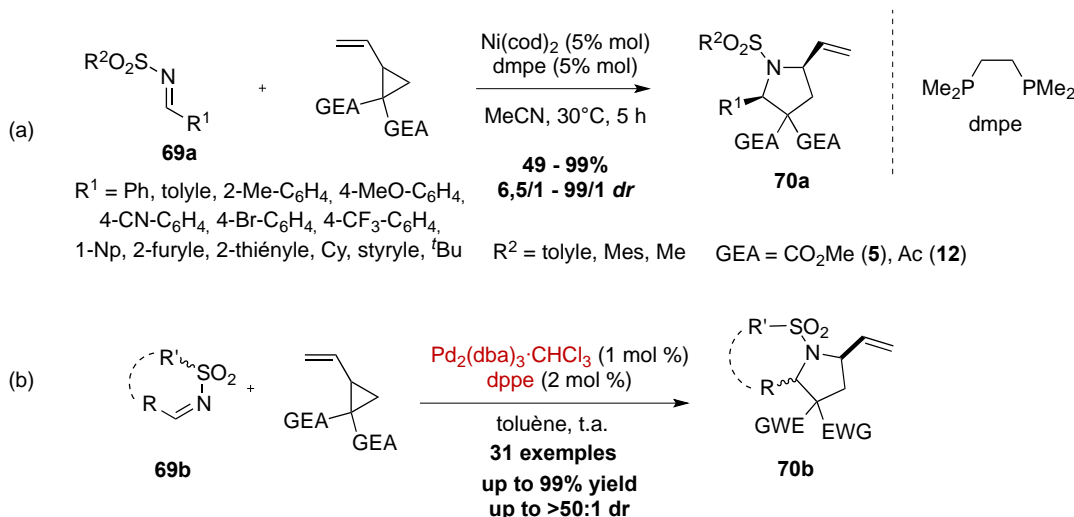


Schéma 3.24.

Notre groupe a étudié la réaction de cycloaddition (3+2) palladocatalysée entre les vinylcyclopropanes et des imines électro-déficientes permettant d'accéder à des composés *N*-hétérocycliques. Cette cycloaddition sous contrôle thermodynamique génère efficacement une grande variété de dérivés de pyrrolidines hautement fonctionnalisés avec de rendements variant de 70% à 98% et des ratios diastéréomériques élevés. (Schéma 3.24, équation b).^[57a] Cette transformation a été décrite simultanément par le groupe de H. Guo.^[57b]

La cycloaddition (3+2) d'imines et de vinylcyclopropanes peut également être catalysée par un complexe de fer(0), comme l'a montré Plietker avec le catalyseur TBAFe, mais cette fois-ci avec une diastéréosélectivité très faible.^[58]

3.2.2.2. Cycloadditions en version énantiosélective

La principale stratégie énantiosélective employée repose sur l'emploi d'un ligand chiral du complexe métallique afin de réaliser des réactions de cycloaddition énantiosélectives à partir de vinylcyclopropanes racémiques. Dans cette section, nous détaillerons cette approche et tenterons de définir son champ d'application et ses limites.

3.2.2.2.1. Dipolarophiles de type C=C

La première approche énantiosélective de cette transformation a été mise au point par Trost en 2011. Dans cet exemple pionnier, les alkylidène azalactones **71** ont été utilisées comme dipolarophiles dans des réactions de cycloaddition (3+2) avec le bis(trifluoroéthyl)ester vinylcyclopropane **8**.^[59] Lorsque ces composés sont mis en présence de 3% molaire de Pd₂(dba)₃•CHCl₃ et 9% molaire de la diphosphine chirale **73** dérivée de la (1*S*,2*S*)-cyclohexane-1,2-diamine, les auteurs observent la formation des cycloadduits spirocycliques **72** avec des rendements variant de 39 à 87%, des diastéréosélectivités comprises entre 3/1 et 19/1 et des énantiosélectivités comprises entre 63 et 98% (Schéma 3.25).

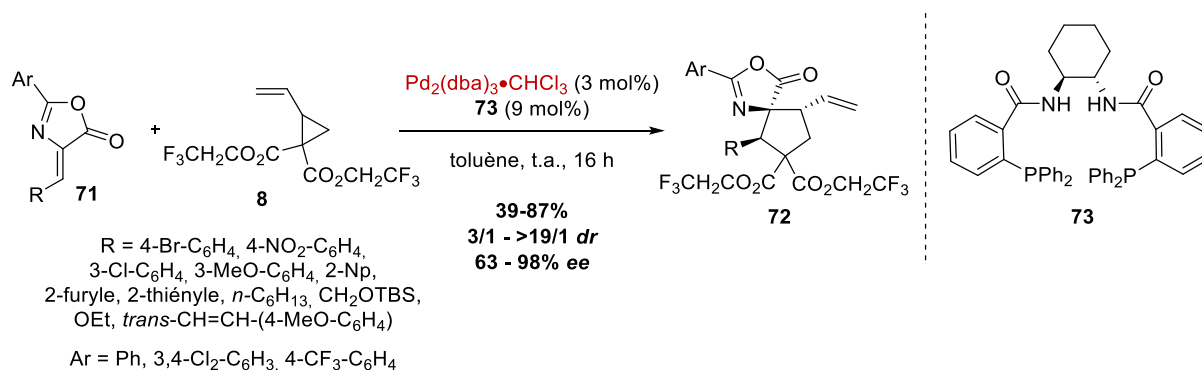


Schéma 3.25.

Les auteurs ont démontré l'impact du caractère électrophile du dipolarophile sur la diastéréo- et l'énantiosélectivité de la réaction. En effet, les cycloadduits portant un groupement benzylidène électro-donneur (4-Br-C₆H₄, 3-Cl-C₆H₄, 3-MeO-C₆H₄, 2-Np, 2-furyle...) présentent les meilleurs excès énantiomériques (> 93% *ee*) et de bonnes diastéréosélectivités (> 19/1 *dr*). Inversement, lorsque l'accepteur possède un groupement alkylidène aliphatique, un hétéroatome ou un groupement aromatique électro-attracteur, de plus faibles diastéréosélectivités et énantiosélectivités (<10/1 *dr* et < 85% *ee*) ont été obtenues.

L'extension de cette méthodologie à l'utilisation d'alkylidènes **74** dérivés de l'acide de Meldrum a également été décrite par l'équipe de Trost l'année suivante.^[60] En utilisant 2,5% molaire du complexe

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ et 7,5% molaire de la même diphosphine chirale **73**, une large variété de spirocyclopentanes **75** a pu être synthétisée, avec des rendements allant jusqu'à 97%, des rapports diastéréoisomériques compris entre 1,5/1 et 20/1, et des excès énantiomériques variant de 29 à 96% (Schéma 3.26).

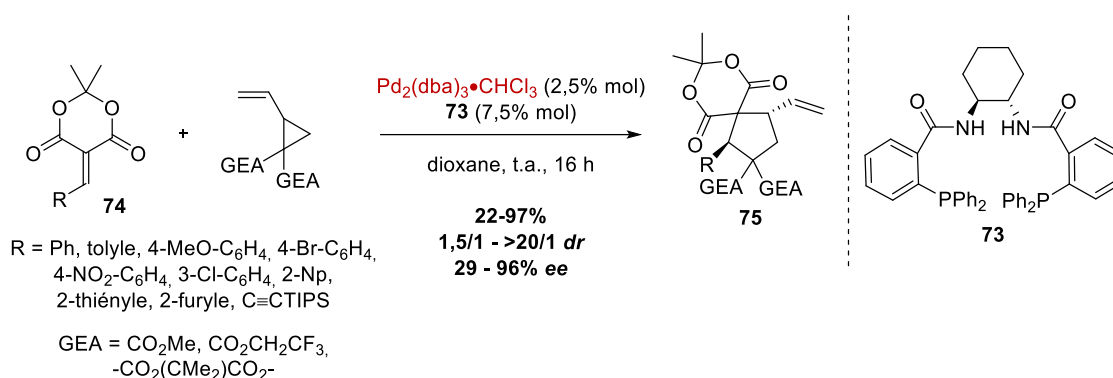


Schéma 3.26.

Par analogie aux résultats précédemment obtenus, l'augmentation de la richesse électronique du cycle aromatique de l'accepteur de Michael par l'introduction de groupements au caractère mésomère donneur (4-MeO, 4-Me, 4-Br, 2-Np, 2-thiényle) induit une augmentation de l'énantiosélectivité de la réaction (> 92% ee), alors que la présence d'un substituant électro-attracteur sur le cycle aromatique (par exemple un groupement 4-NO₂) induit une diminution de l'énantiosélectivité (85% ee).

Afin de rationaliser ces résultats, Trost *et al.* ont proposé que ce type de réactions se déroulait selon un processus de Transformation Asymétrique Cinétique Dynamique (que nous continuerons à appeler par son acronyme anglais « DYKAT » : DYnamic Kinetic Asymmetric Transformation).^[61]

Dans un premier temps, l'ouverture du vinylcyclopropane racémique par le complexe de palladium porteur d'un ligand chiral mènerait à la génération de deux complexes π -allyliques diastéréoisomères **A** et **B**. Ces deux complexes pourraient s'interconvertir rapidement par un équilibre π - σ - π en faveur du diastéréoisomère **A** car celui-ci permettrait de minimiser la gêne stérique entre le ligand chiral et la chaîne latérale du complexe π -allylique, en accord avec le modèle des cadrans décrit dans le Schéma 3.27).

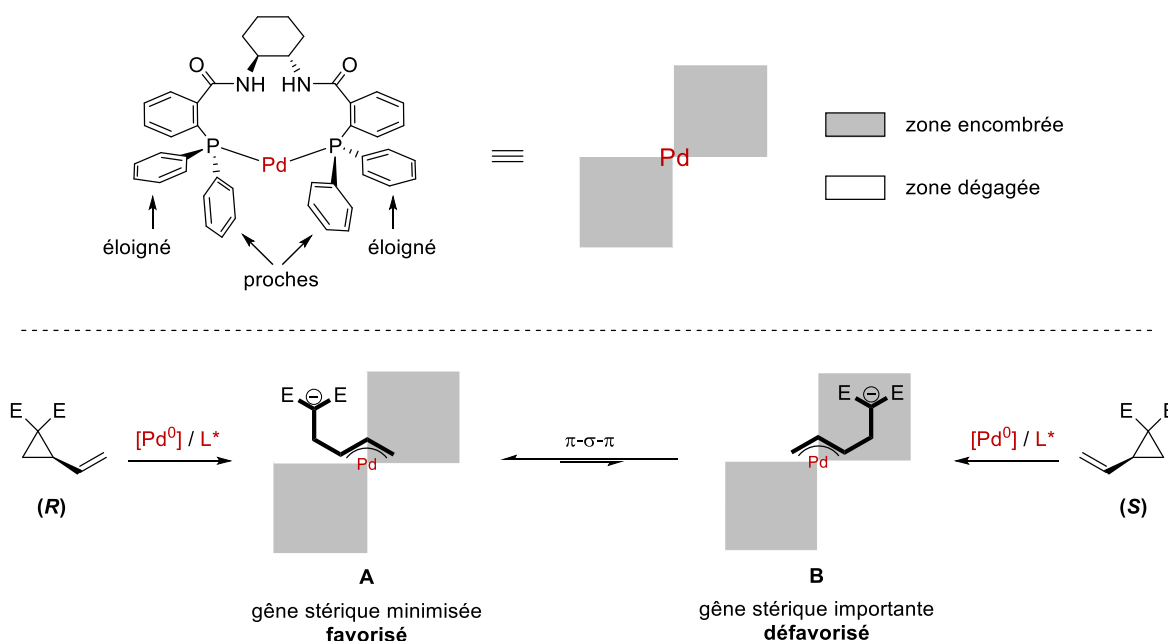


Schéma 3.27.

Dans un second temps, en accord avec le mécanisme général d'addition – cyclisation décrit par Tsuji, l'addition conjuguée du fragment malonate de **A** sur l'accepteur de Michael permettrait de former deux intermédiaires diastéréoisomères **C** et **D**. D'une part, la cyclisation de **C** serait plus rapide que celle de **D** ($k_{C2} > k_{D2}$) car celle-ci se déroulerait selon un état de transition de type *pseudo*-chaise pour lequel tous les substituants seraient placés en position *pseudo*-équatoriale, minimisant ainsi les gênes allyliques. D'autre part, la cyclisation de **D** serait plus lente que le processus de *rétro*-Michael ($k_{D2} < k_{D-1}$) ce qui permettrait de se retrouver dans une situation de type Curtin-Hammett et ainsi faire converger l'ensemble des équilibres vers la formation majoritaire du diastéréoisomère **75** (Schéma 3.28).

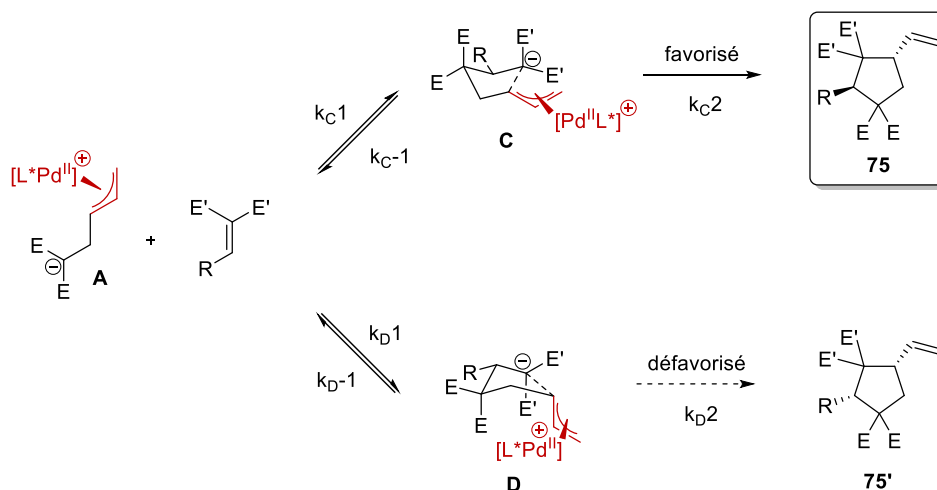


Schéma 3.28.

Ainsi, les paramètres nécessaires à un DYKAT efficace semblent donc être :

- une différenciation suffisante entre les deux intermédiaires ouverts diastéréoisomériques **A** et **B**. Cette différenciation dépend de la structure du ligand chiral du palladium.

- une forte différenciation des cinétiques de cyclisation des différents intermédiaires diastéréomère issus de l'addition de Michael.

- un processus de *rétro*-Michael rapide et efficace permettant d'instaurer une interconversion dynamique entre les intermédiaires **C** et **D**.

A la suite des travaux de Trost *et al*, d'autres accepteurs de Michael ont été évalués dans des réactions de cycloadditions (3+2) énantiosélectives avec les vinylcyclopropanes. Même si cela n'est pas toujours clairement explicité par les auteurs, lorsque de bonnes diastéréosélectivités et énantiosélectivités sont obtenues, il est vraisemblable qu'un tel processus de DYKAT ait lieu.

L'équipe de Shi a étudié la réactivité des α -cétoesters β,γ -insaturés **76** dans des réactions énantiosélectives de cycloaddition avec le vinylcyclopropane **5**.^[62] Cette réaction a été réalisée en présence de 5% molaire du complexe $Pd_2(dba)_2$ et 10% molaire du ligand chiral atropoisomère imidazoline-phosphine à température ambiante, en utilisant le toluène comme solvant. Une large gamme de cycloadduits **77a** a ainsi pu être préparée avec de bons rendements (52-97%), des diastéréosélectivités allant de 10/1 à 20/1 et des excès énantiomériques compris entre 82 et 98% (Schéma 3.29, équation a).

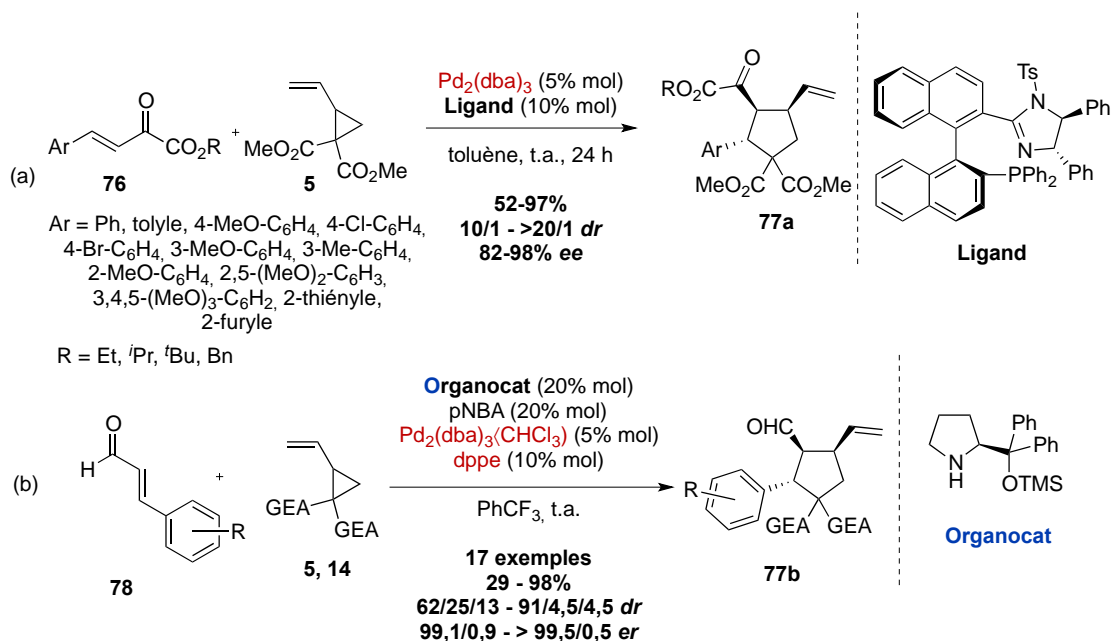


Schéma 3.29.

Cette méthodologie tolère la présence d'une large gamme de substituants électro-donneurs sur le cycle aromatique des α -cétoesters β,γ -insaturés (4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 3,4,5-(MeO)₃-C₆H₂, 2-furyle...), avec une légère baisse de diastéréosélectivité observée pour les groupements 2-furyle et 3,4,5-triméthoxyphényle (10/1 et 14/1 *dr*, respectivement). En revanche, l'introduction d'un groupement électro-attracteur tel qu'un *para*-nitrophényle a pour effet d'inhiber totalement la réactivité observée et de mener à la dégradation du vinylcyclopropane.

Notre groupe ^[63a] Jorgensen *et al.* ^[63b] et Rios *et al.* ^[63c] ont développé une méthodologie de cycloaddition diastéreo- et énantiosélective entre les vinylcyclopropanes et des aldéhydes α,β -insaturés qui allie l'ouverture palladocatalysée des VCPs à une cascade organocatalytique de type iminium-énamine. Selon ces conditions originales de catalyse synergique métallo-organique, une variété de dérivés de cyclopentane hautement fonctionnalisés a été synthétisée avec de bonnes diastéréosélectivités et d'excellents niveaux d'énantiosélectivité obtenus pour le diastéréoisomère majoritaire. (Schéma 3.29, équation b). ^[63a]

Cette méthode représente le premier exemple de l'utilisation d'énals dans les cycloadditions (3+2) impliquant les vinylcyclopropanes, et propose également une approche alternative de contrôle de la stéréosélectivité, en employant un organocatalyseur énantio pur dérivé de la (*S*)-proline au lieu d'un ligand chiral du palladium.

En 2015, le groupe de Guo a décrit l'utilisation d'acrylates α -substitués **79** par des dérivés de purine. Ces accepteurs de Michael originaux se sont montrés être des partenaires adéquats dans des réactions de cycloaddition (3+2) avec divers vinylcyclopropanes portant deux groupements esters. Les cycloadduits **80** obtenus à l'issue de cette réaction peuvent être considérés comme des analogues carbonés de nucléosides puriques. ^[64] L'emploi de la bisphosphine chirale *ent*-**73** a permis d'atteindre de bonnes énantiosélectivités, avec un excès énantiomérique compris entre 50 et 91%, indépendamment des faibles diastéréosélectivités observées pour cette réaction (*dr* compris entre 0,7/1 et 3,6/1), ce qui pourrait signifier que dans ce cas particulier, un processus de DYKAT n'est pas établi (Schéma 3.30).

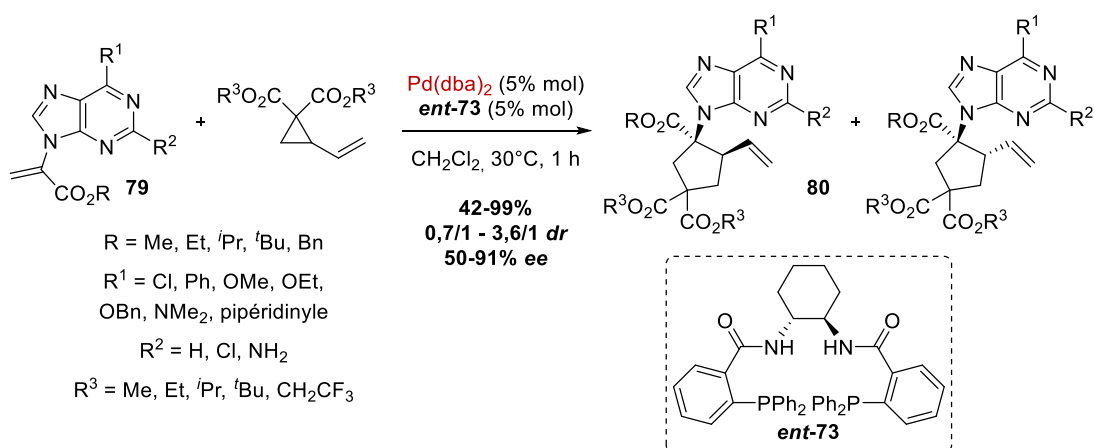


Schéma 3.30.

Bien que les auteurs ne proposent pas de raison pour laquelle les diastéréosélectivités obtenues sont relativement basses, une explication possible serait que la différenciation d'attaque de l'énolate intermédiairement formé sur le complexe π -allylique ne soit pas bien contrôlée par le ligand chiral.

L'emploi d'acrylates substitués par divers autres hétérocycles azotés, tels qu'une isatine, une 2,4-dichloro-7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine, un carbazole, un benzimidazole, un phthalimide ou un imidazole a également été décrit par ce même groupe.^[64] Ainsi, des carbocycles substitués par divers arènes ou hétéroarènes ont été isolés avec des résultats similaires à ceux obtenus avec les acrylates substitués par une base purine (Schéma 3.31).

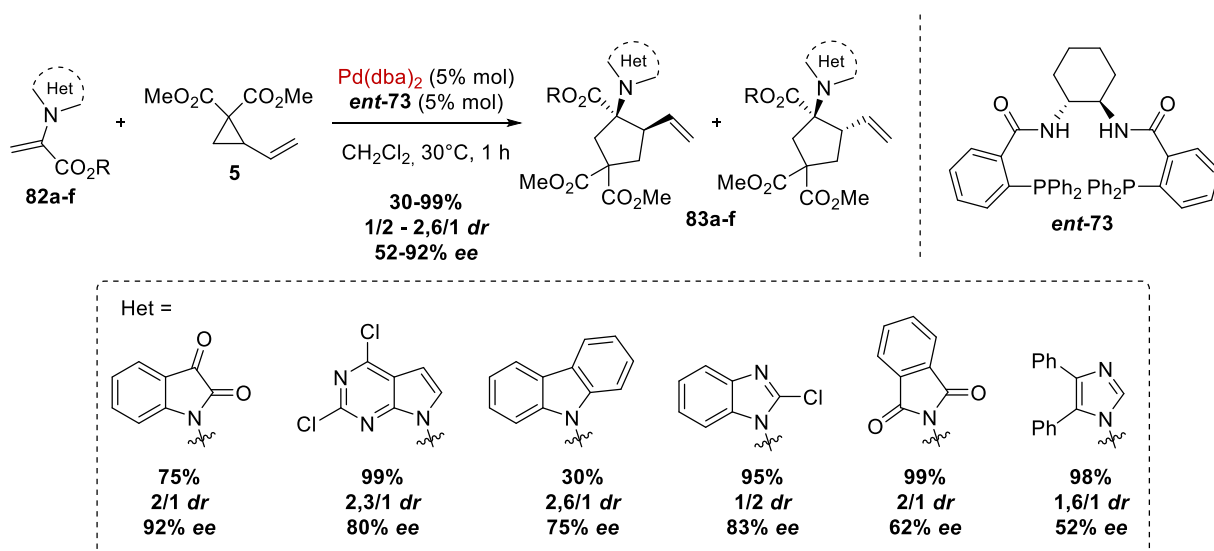


Schéma 3.31.

Les β -nitrostyrènes ont également été employés dans des réactions de cycloaddition en version énantiosélective. Le groupe de Kang a décrit en 2015 une version énantiosélective de cette transformation.^[65] Les β -nitrostyrènes **84** réagissent avec les vinylcyclopropanes portant deux groupements cyano ou méthyle ester en présence de 5% molaire de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ et 10% molaire du ligand bidentate chiral (*R*)-MeO-BIPHEP (Schéma 3.32).

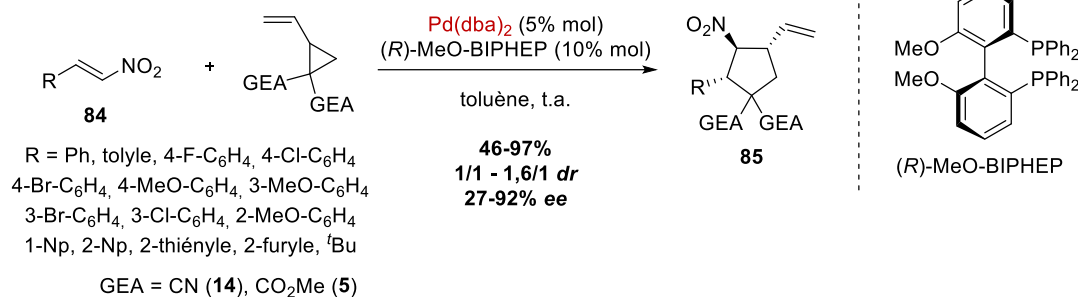


Schéma 3.32.

Dans ces conditions réactionnelles, les cycloadduits **85** ont été obtenus avec des rendements compris entre 46 et 97% et des excès énantiomériques variant de 27 à 92%. En dépit de la bonne tolérance fonctionnelle observée, cette méthode n'a cependant pas permis d'obtenir une bonne diastéréosélectivité pour **85**, avec des rapports diastéroiisomériques ne dépassant pas 1,6/1.

Le groupe de Liu a développé des réactions de cycloaddition similaires, utilisant le vinylcyclopropane spirocyclique dérivé de l'indane-1,3-dione (Schéma 3.33).

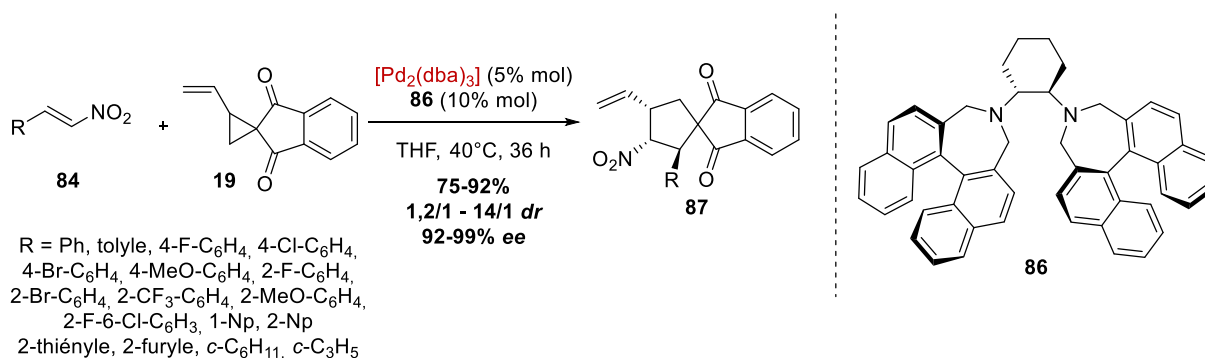


Schéma 3.33.

En utilisant la diamine **86** comme ligand chiral du palladium, la cycloaddition du VCP **19** avec les β-nitrostyrènes **84** a mené à l'obtention des spirocyclopentanes **87** avec des rendements allant de 75 à 92% et de très bons excès énantiomériques (*er* compris entre 92 et 99%).^[66] Pour cet exemple, il est à noter que les diastéréosélectivités observées étaient bien meilleures que celles décrites par Kang, avec des rapports diastéroiisomériques compris entre 1,2/1 et 14/1.

Un criblage intensif de ligands a été nécessaire aux auteurs pour établir que la diamine **86** était le ligand chiral de choix pour cette transformation. Ainsi, des ligands chiraux usuels tels que le ligand de Trost **73**, le ligand phosphine-imidazoline de Shi **77**, des ligands de type PhOX ou BOX, et des diamines chirales moins encombrées n'ont pas permis d'atteindre les niveaux d'énantiosélectivité observés avec le ligand **86**.

L'utilisation des *para*-quinone méthides comme dipolarophiles a récemment été décrite. Après un premier exemple de cycloaddition en série racémique décrit par Yao *et al.*,^[67] l'équipe de Zhao a développé une version énantiosélective de cette réaction. Ici, la biphosphine spirocyclique SpiroPAP **89** développée par Zhou a été employée comme ligand chiral du palladium.^[68] Lorsque la réaction a été réalisée en présence de 1% molaire de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et 2,5% molaire de ce ligand chiral dans le THF à 40°C, les cycloadduits spirocycliques **90** ont été obtenus avec des rendements compris entre 26 et 98%, des rapports diastéroiisomériques variant de 3/1 à 20/1 et des excès énantiomériques variant de 51 à 99% (Schéma 3.34).^[69]

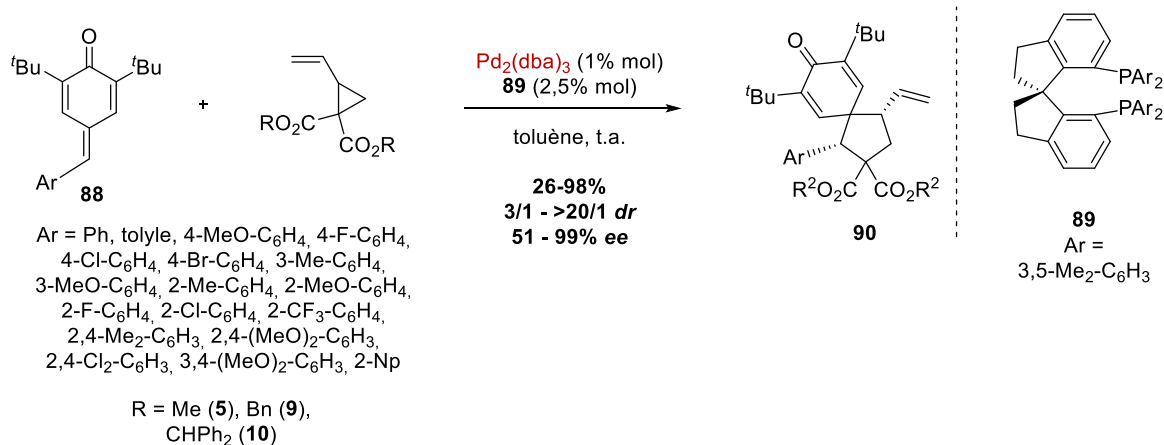


Schéma 3.34.

D'excellentes stéréosélectivités ont été obtenues pour la plupart des substrats évalués, qu'ils possèdent un caractère électro-appauvri ou électro-enrichi. Cependant, en remplaçant le cycle aromatique par un groupement méthyle (qui pourrait empêcher la réversibilité rapide de l'addition de Michael et ainsi un bon DYKAT), les auteurs ont noté une baisse notable de la diastéréosélectivité (3/1 *dr*) et de l'excès énantiomérique (51% *ee*). De manière analogue au mécanisme décrit par Tsuji, les auteurs proposent que la réaction procède en trois étapes : l'ouverture du vinylcyclopropane par le complexe de palladium(0) formerait l'intermédiaire zwitterionique **A**, qui réaliserait ensuite l'addition-1,6 sur la *para*-quinone méthide **88** pour former l'intermédiaire **B**. Cette étape serait thermodynamiquement favorisée par un retour à l'aromaticité. Une dernière étape d'alkylation allylique nucléophile vinylogue permettrait de cycliser le système selon un processus élégant de désaromatisation, libérant le cycloadduit spirocyclique attendu et régénérant le catalyseur de palladium(0) (Schéma 3.35).

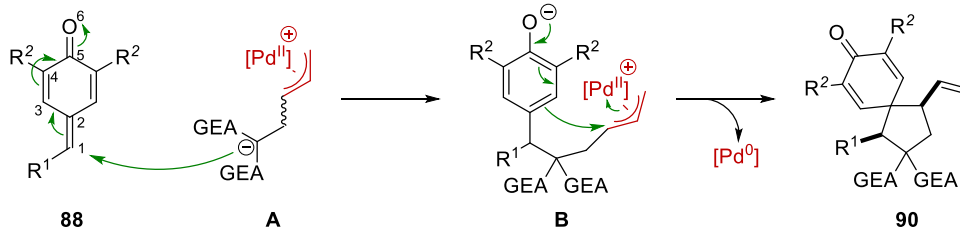


Schéma 3.35.

Les exemples de cycloaddition (3+2) de vinylcyclopropanes précédemment décrits impliquent l'emploi d'accepteurs de Michael préformés en tant que dipolarophiles. Le groupe de He a récemment montré qu'il était également possible de générer des accepteurs de Michael *in situ* à partir de précurseurs stables et aisément accessibles. L'élimination du groupement sulfonyle des indoles **91** en présence d'un excès du vinylcyclopropane **5**, de 5% molaire de Pd₂(dba)₃ et 15 % molaire du phosphoramidite **92** dans le THF à 10°C a permis de générer l'imine α,β-insaturée **91'** qui a servi de dipolarophile pour fournir les spiroindolénines **93**.^[70] Ces cycloadduits hautement fonctionnalisés ont été obtenus sous la forme d'un seul diastéréoisomère, avec des rendements variant entre 39 et 76%, et des excès énantiomériques compris entre 64 et 97% (Schéma 3.36).

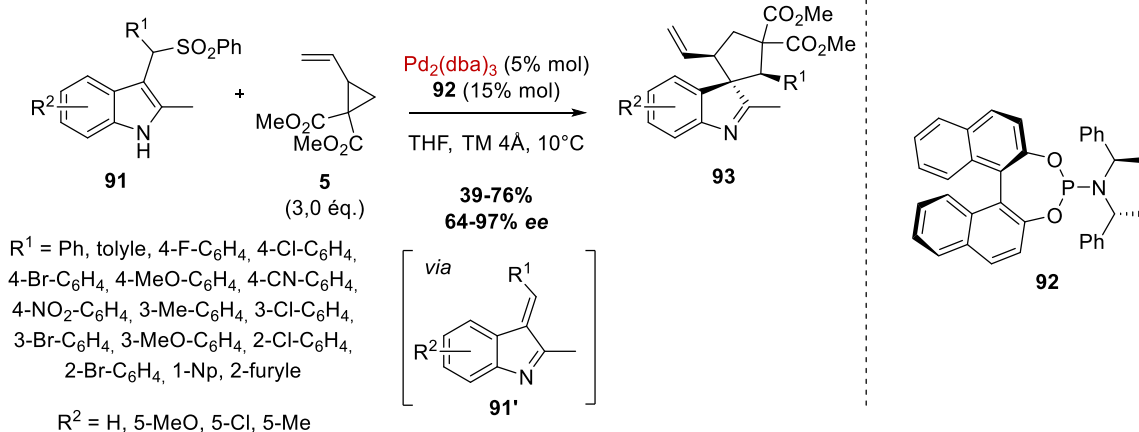


Schéma 3.36.

Il est cependant à noter que cette réaction est sensible à l'encombrement sur la position *ortho* du groupement aromatique R^1 . En effet, l'introduction d'un atome de chlore sur cette position a entraîné une chute de rendement (39%) tout en gardant une bonne énantiosélectivité (91% *ee*). Lorsque cette position est substituée par un atome de brome, les auteurs rapportent un rendement aussi faible (45%) et une chute de l'énantiosélectivité (64% *ee*). Enfin, la présence d'un groupement méthyle a pour effet d'inhiber totalement la réaction et de mener à la dégradation du vinylcyclopropane.

Cette méthode a ainsi permis l'emploi de dipolarophiles difficiles à isoler sous leur forme réactive et offert la possibilité d'étendre le champ d'application des réactions de cycloadditions (3+2) de vinylcyclopropanes à des espèces dipolarophiles moins communes.

3.2.2.2. Dipolarophiles de type $\text{C}=\text{X}$ ou $\text{X}=\text{Y}$

Le groupe de Shi s'est intéressé à l'utilisation de dipolarophiles de type $\text{C}=\text{O}$ ou $\text{N}=\text{N}$ dans des réactions de cycloadditions (3+2) énantiosélectives. En 2012, ce groupe décrit la cycloaddition des isatines **94** avec les vinylcyclopropanes **95** utilisant le ligand imidazoline-phosphine **96**.^[71] En présence de 7,5% molaire de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, de 15% molaire de **96** et 2,5 équivalents de chlorure de lithium dans le THF à température ambiante, les spirotétrahydrofurane oxindoles **97** ont été obtenues avec des rendements compris entre 28 et 98%, des rapports diastéréoisomériques compris entre 3,4/1 et 16/1, et des excès énantiomériques variant de 11 à 96% (Schéma 3.37).

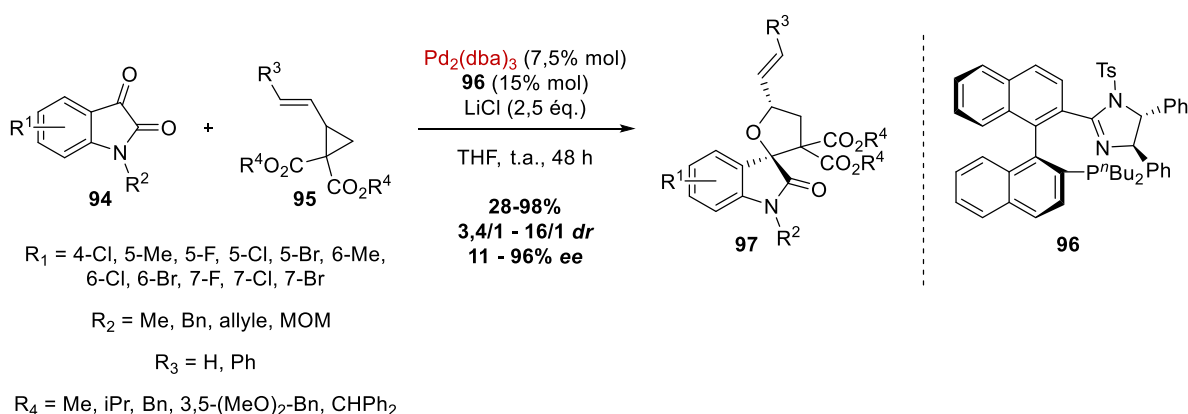


Schéma 3.37.

La réaction s'est montrée tolérante envers un grand nombre de substituants sur le noyau aromatique des isatines. Cependant, les auteurs ont observé une baisse drastique de rendement et d'énantiosélectivité lorsqu'un styrylcyclopropane ($\text{R}^3 = \text{Ph}$) a été employé, avec un rendement de 28%

et un excès énantiomérique de 11% pour le diastéréoisomère majoritaire de **97**. De même, la présence d'un substituant encombré (tel qu'un groupement benzhydryle CHPh_2) porté par les fonctions ester du vinylcyclopropane a semblé fortement contribuer à l'énantiosélectivité, puisqu'employer le vinylcyclopropane diméthyle ester **5** a entraîné à une diminution de l'excès énantiomérique (74% *ee*).

Le même groupe a également décrit la synthèse des composés tétracycliques **98** à partir de diazoxindoles par le biais de deux réactions de cycloaddition (3+2) consécutives et « one-pot ».^[72] Les 3-diazooxindoles **98**, qui se sont comportés comme des espèces dipolarophiles de type $\text{N}=\text{N}$, et le vinylcyclopropane **10** ont réagi en présence de 5% molaire de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ et 5% molaire du ligand phosphine-imidazoline atropoisomère **99** dans le toluène à 0°C pour fournir les intermédiaires azométhine-imines **100**. Ces intermédiaires zwitterioniques ont ensuite été piégés par une seconde réaction de cycloaddition avec un dérivé de maléimide **101** pour former les composés tétracycliques **102** avec des rendements compris entre 52 et 85% sur deux étapes, des rapports diastéréoisomériques compris entre 1,7/1 et 12/1, et des excès énantiomériques variant de 61 à 90% (Schéma 3.38).

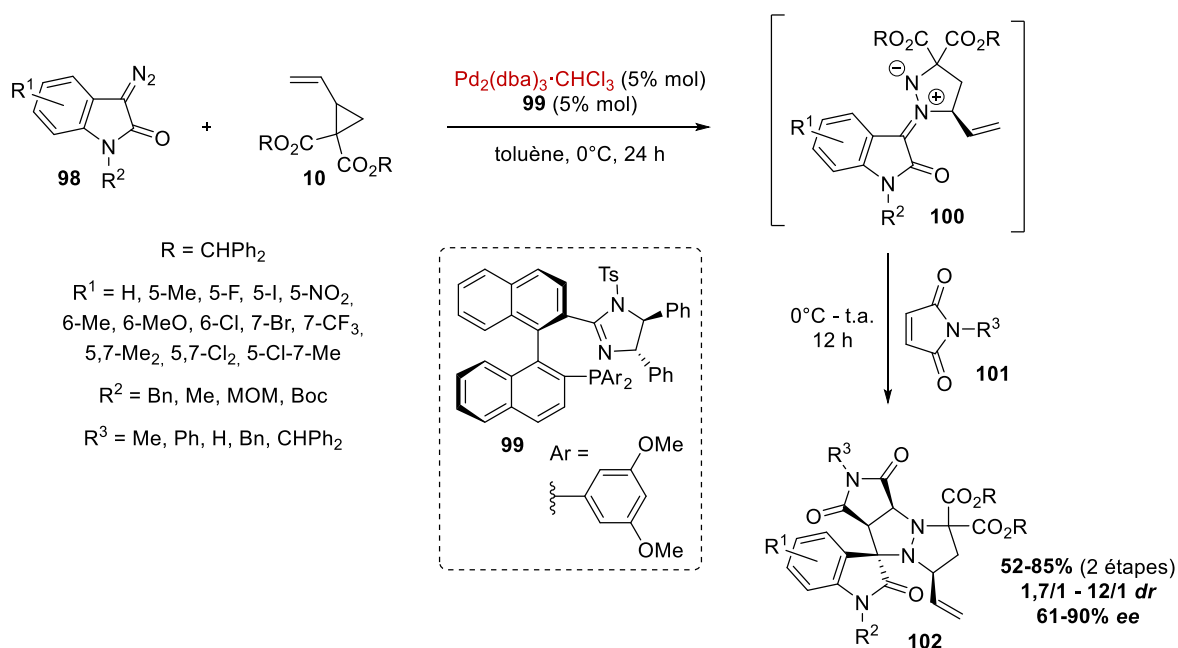


Schéma 3.38.

De façon remarquable, cette séquence réactionnelle a permis la création de 4 centres stéréogènes, dont un centre quaternaire, à partir de substrats simples. De plus, seuls deux diastéréoisomères semblent être formés lors de cette réaction, parmi les 8 théoriquement possibles. Une large gamme de substituants a été tolérée au niveau de l'oxindole et du maléimide, avec une influence relativement faible sur le rendement et la stéréosélectivité de la réaction. Il est cependant à noter que la présence d'un substituant sur la position 4 de l'isatine a totalement inhibé la réaction, sans doute en raison du fort encombrement stérique généré par cette substitution.

Ainsi, l'avènement de versions énantiosélectives des cycloadditions (3+2) de vinylcyclopropanes depuis 2011 et les premiers travaux de Trost *et al.* sur ce sujet ont entraîné le développement de systèmes catalytiques de plus en plus élaborés dans le but de réaliser les cycloadditions (3+2) énantiosélectives de vinylcyclopropanes avec les espèces dipolarophiles mentionnées ci-dessus. Selon un processus de DYKAT, de hauts niveaux de diastéreo- et énantiosélectivité ont ainsi pu être obtenus par le biais d'une stratégie énantiosélective contrôlée par le ligand du palladium.

4. Conclusion

Les vinylcyclopropanes sont des molécules dont la synthèse est particulièrement aisée et efficace qui présentent une réactivité multi-facettes très riche. En dépit de leur apparente simplicité, ces composés sont rapidement devenus des synthons prisés par les chimistes de synthèse. En effet, depuis les premiers exemples de leur utilisation en synthèse, décrits au début des années 1950, l'emploi des vinylcyclopropanes dans des réactions de réarrangement, d'ouvertures de cycle par addition d'espèces nucléophiles ou électrophiles, ou de cycloadditions diverses a connu un essor significatif. Parmi ces réactivités variées, l'étude de réactions de cycloadditions (3+2) de vinylcyclopropanes avec divers dipolarophiles carbonés ou hétérodipolarophiles par catalyse au palladium a fait l'objet d'une attention soutenue. En dépit des très nombreuses avancées constatées depuis le premier exemple d'une telle réactivité en 1985 par Tsuji *et al*, certaines limitations existent encore de nos jours.

Une première limitation de ces réactions vient de la nécessité d'employer des espèces dipolarophiles très fortement électro-appauvries afin d'observer les réactivités désirées. L'utilisation d'accepteurs de Michael « simples », c'est-à-dire moins fortement activés, tels que des composés aromatiques électro-appauvris ou des énals, n'avait jamais été décrit dans la littérature. Une seconde limitation concerne les réactions de cycloaddition développées en version énantiosélective, pour lesquelles le mode d'induction asymétrique privilégié repose uniquement sur l'utilisation de ligands chiraux.

La bibliographie

- [1] Pour des revues détaillées sur la synthèse et la réactivité des vinylcyclopropanes neutres et électro-enrichis, voir : (a) M. Rubin, M. Rubina, V. Gevorgyan, *Chem. Rev.* 2007, 107, 3117-3179. (b) V. Ganesh, S. Chandrasekaran, *Synthesis* 2016, 48, 4347-4380. (c) M. Meazza, H. Guo, R. Rios, *Org. Biomol. Chem.* 2017, 15, 2479-2490.
- [2] P. A. Wender, H. Takahashi, B. Witulski, *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 4720-4721.
- [3] Pour une revue sur les cyclopropanes donneurs-accepteurs, voir : T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 5504-5523.
- [4] G. S. Skinner, G. Limperos, R. H. Pettebone, *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 1648-1649.
- [5] R. W. Kierstead, R. P. Linstead, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc.* 1952, 3610-3616.
- [6] K. Burgess, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3049-3052.
- [7] K. C. Murdock, R. B. Angier, *J. Org. Chem.* 1962, 27, 2395-2398.
- [8] A. T. Parsons, M. J. Campbell, J. S. Johnson, *Org. Lett.* 2008, 10, 2541-2544.
- [9] B. D. Sherry, A. Fürstner, *Chem. Commun.* 2009, 46, 7116-7118.
- [10] A. P. Dieskau, M. S. Holzwarth, B. Plietker, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 5048-5051.
- [11] T. Hashimoto, Y. Kawamata, K. Maruoka, *Nat. Chem.* 2014, 6, 702-705.
- [12] L.-Y. Mei, Y. Wei, Q. Xu, M. Shi, *Organometallics* 2012, 31, 7591-7599.
- [13] P. Moreau, M. Maffei, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 743-746.
- [14] F. Wei, C.-L. Ren; D. Wang, L. Liu, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 2335-2338.
- [15] (a) B. M. Trost, P. J. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 6167-6170. (b) B. M. Trost, P. J. Morris, S. J. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 17823-17831.
- [16] (a) J.-P. Genet, F. Piau, *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2414-2417. (b) J.-P. Genet, M. Balabane, F. Charbonnier, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 5027-5030. (c) F. Colobert, J.-P. Genet, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 2779-2782.
- [17] I. Shimizu, Y. Ohashi, J. Tsuji, *Tetrahedron Lett.* 1985, 26, 3825-3828.
- [18] T. Hayashi, A. Yamamoto, Y. Ito, *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 669-672.
- [19] C. Gnam, S. Förster, N. Miller, K. Brödner, G. Helmchen, *Synlett* 2007, 5, 790-794.
- [20] K. Tissot-Croset, D. Polet, A. Alexakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 2426-2428.
- [21] E. J. Corey, R. H. Wollenberg, *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2265-2266.
- [22] N. Neureiter, *J. Org. Chem.* 1959, 24, 2044-2046.
- [23] T. Hudlicky, F. J. Koszyk, T. M. Kutchan, J. P. Sheth, *J. Org. Chem.* 1980, 45, 5020-5027.
- [24] (a) Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 2871-2874. (b) Y. Morizawa, K. Oshima, H. Nozaki, *Isr. J. Chem.* 1984, 24, 149-152.
- [25] K. Hiroi, Y. Yoshida, Y. Kaneko, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3431-3434.

- [26] (a) K. Hiroi, Y. Arinaga, T. Ogino, *Chem. Lett.* 1992, 21, 2329-2332. (b) K. Hiroi, Y. Arinaga, T. Ogino, *Chem. Pharm. Bull.* 1994, 42, 470-474.
- [27] J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.* 1929, 51, 1174-1187.
- [28] C. L. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* 1947, 69, 3002-3004.
- [29] R. . Bowman, J. S. Johnson, *Org. Lett.* 2006, 8, 573-576.
- [30] C.-H. Lin, D. Pursley, J. E. M. N. Klein, J. Teske, J. A. Allen, F. Rami, A. Köhn, B. Plietker, *Chem. Sci.* 2015, 6, 7034-7043.
- [31] (a) J. Moran, A. G. Smith, R. M. Carris, R., S. Johnson, M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 18618-18621. (b) G. Hirata, G. Onodera, M. Kimura, *Synlett* 2014, 25, 2306-2310. (c) T. Mita, H. Tanaka, Y. Higuchi, Y. Sato, *Org. Lett.* 2016, 18, 2754-2757.
- [32] Pour une revue, voir : S. Danishefsky, *Acc. Chem. Res.* 1979, 12, 66-72.
- [33] (a) S. Danishefsky, G. Rovnyak, R. Cavanaugh, *J. Chem. Soc. D.* 1969, 636. (b) S. Danishefsky, G. Rovnyak, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1972, 820, 7-8. (c) P. A. Grieco, R. Finkelhor, *J. Org. Chem.* 1973, 38, 2100-2101. (d) G. Sartori, F. Bigi, G. Casiraghi, G. Casnati, *Tetrahedron* 1983, 39, 1761-1764.
- [34] I. S. Lishanskii, L. S. Semenova, *Polym. Sci. U.S.S.R.* 1971, 13, 2657-2662.
- [35] (a) M. Suzuki, S. Sawada, T. Saegusa, *Macromolecules* 1989, 22, 1505–1507. (b) M. Suzuki, S. Sawada, S. Yoshida, A. Eberhardt, T. Saegusa, *Macromolecules* 1993, 26, 4748-4750.
- [36] R. Cao, J. Zhang, H. Zhou, H. Yang, G. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 2191-2194.
- [37] J. Yin, C. J. T. Hyland, *J. Org. Chem.* 2015, 80, 6529-6536.
- [38] J. Zhao, J. Ye, Y. J. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* 2013, 355, 491-498.
- [39] L. K. B. Garve, D. B. Werz, *Org. Lett.* 2015, 17, 596-599.
- [40] (a) T. Mori, T. Nakamura, M. Kimura, *Org. Lett.* 2011, 13, 2266-2269. (b) T. Mori, T. Nakamura, G. Onodera, M. Kimura, *Synthesis* 2012, 44, 2333-2339.
- [41] C. Li, W. Xiao, H. Alper, *J. Org. Chem.* 2009, 74, 888-890.
- [42] (a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* 1992, 11, 3009-3013. (b) C. Amatore, E. Cane, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* 1995, 14, 1818-1826.
- [43] I. Shimizu, F. Aida, *Chem. Lett.* 1988, 601-604.
- [44] J. M. Stewart, G. K. Pagenkopf, *J. Org. Chem.* 1969, 34, 7-11.
- [45] (a) J. E. C. Tejeda, B. K. Landschoot, M. A. Kerr, *Org. Lett.* 2016, 18, 2142-2145. (b) H. Y. Niu, C. Du, M.-S., Xie, Y. Wang, Q. Zhang, G.-R. Qu, H.-M. Guo, *Chem. Commun* 2015, 51, 3328-3331.
- [46] G. P. Chiusoli, M. Costa, L. Pallini, G. Terenghi, *Transit. Met. Chem.* 1981, 6, 317-318.

- [47] M.-S. Xie, Y. Wang, J.-P. Li, C. Du, Y.-Y. Zhang, Hao, E.-J.; Zhang, Y.-M.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Chem. Commun.* 2015, 51, 12451-12454.
- [48] P. Moreau, M. Maffei, *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 743-746.
- [49] S. Sebelius, V. J. Olsson, K. J. Szabó, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10478-10479.
- [50] N. Solin, J. Kjellgren, K. J. Szabó, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 3656-3658.
- [51] Y. Sumida, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* 2008, 10, 4677-4679.
- [52] (a) A. F. G. Goldberg, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* 2011, 13, 4474-4476. (b) A. F. G. Goldberg, R. A. Craig II, N. R. O'Connor, B. M. Stoltz, H. H. Wasserman, *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 2983-2390.
- [53] K. Hiroi, A. Yamada, *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 1835-1841.
- [54] (a) M. Laugeois, J. Ling, C. Féraud, V. Michelet, V. Ratovelomanana-Vidal, M. R. Vitale, *Org. Lett.* 2017, 19, 2266-2269. (b) J. Ling, M. Laugeois, V. Michelet, V. Ratovelomanana-Vidal, M. R. Vitale, *Synlett* 2018, 29, 928-932.
- [55] K. Yamamoto, T. Ishida, J. Tsuji, *Chem. Lett.* 1987, 1157-1158.
- [56] R. Tombe, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Org. Lett.* 2013, 15, 1791-1793.
- [57] (a) J. Ling, M. Laugeois, V. Ratovelomanana-Vidal, M. R. Vitale, *Synlett* 2018, 29, 2288-2292. (b) Q. Wang, C. Wang, W. Shi, Y. Xiao, H. Guo *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16, 4881.
- [58] D. Pursley, B. Plietker, *Org. Lett.* 2013, 15, 1791-1793.
- [59] B. M. Trost, P. J. Morris, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 6167-6170.
- [60] B. M. Trost, P. J. Morris, S. J. Sprague, *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 17823-17831.
- [61] Pour une revue sur le processus de DYKAT, voir : J. Steinreiber, K. Faber, H. Griengl, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 8060-8072.
- [62] L.-Y. Mei, Y. Wei, Q. Xu, M. Shi, *Organometallics* 2012, 31, 7591-7599.
- [63] (a) M. Laugeois, S. Ponra, V. Ratovelomanana-Vidal, V. Michelet, M. R. Vitale, *Chem. Commun.* 2016, 52, 5332-5335. (b) K. S. Halskov, L. Næsborg, F. Tur, K. A. Jørgensen, *Org. Lett.* 2016, 18, 2220-2223. (c) M. Meazza, R. Rios, *Chem. Eur. J.* 2016, 22, 9923-9928. (d) H. Zhu, P. Du, J. Li, Z. Liao, G. Liu, H. Li, W. Wang, *Beilstein J. Org. Chem.* 2016, 12, 1340-1347. (e) K. Zhang, M. Meazza, A. Izaga, C. Contamine, M. Gimeno, R. Herrera, R. Rios, *Synthesis* 2016, 49, 167-174.
- [64] M.-S. Xie, Y. Wang, J.-P. Li, C. Du, Y.-Y. Zhang, E.-J. Hao, Y.-M. Zhang, G.-R. Qu, H.-M. Guo, *Chem. Commun.* 2015, 51, 12451-12454.
- [65] W. K. Li, Z. S. Liu, L. He, T. R. Kang, Q. Z. Liu, *Asian J. Org. Chem.* 2015, 4, 28-32.
- [66] F. Wei, C.-L. Ren, D. Wang, L. Liu, *Chem. Eur. J.* 2015, 21, 2335-2338.
- [67] Z. Yuan, W. Wei, A. Lin, H. Yao, *Org. Lett.* 2016, 18, 3370-3373.

- [68] J.-H. Xie, X.-Y. Liu, J.-B. Xie, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 50, 7329-7332.
- [69] C. Ma, Y. Huang, Y. Zhao, *ACS Catal.* 2016, 6, 6408-6412.
- [70] Z.-S. Liu, W.-K. Li, T.-R. Kang, L. He, Q.-Z. Liu, *Org. Lett.* 2015, 17, 150-153.
- [71] L.-Y Mei, Y. Wei, Q. Xu, M. Shi, *Organometallics* 2013, 32, 3544-3546.
- [72] (a) L.-Y. Mei, X.-Y Tang, M. Shi, *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 13136-13142. (b) B. Cao, L.-Y. Mei, X.-G Li, M. Shi, *M RSC Adv.* 2015, 5, 92545-92548.