

Table des matières :

Résumé	1
Remerciements	4
Liste des abréviations	18
Introduction Générale	22
1. Les composés α -Diazocarbonylés	22
1.1. Aspects historiques:	22
1.2. Réactivité des composés α -diazocarbonylés :	24
2. Décomposition des composés α -diazocarbonylés par les complexes de rhodium (II) :	30
2.1. Généralités sur les complexes de type Rh_2L_4	30
2.2. Structure et réactivité des métallo-carbènes de Rh (II)	32
2.2.1. Métallo-carbènes de Rh(II) : aspects structuraux	32
2.2.2. Insertion dans une liaison O-H	34
2.2.3. Insertion dans une liaison N-H	36
2.2.4. La réaction du cyclopropanation	37
2.2.5. Insertion dans une liaison C-H	39
3. Modulation des propriétés des complexes de rhodiums (II)	42
3.1. Mécanisme de la C-H insertion des métallo-carbènes de Rh(II) :	42
3.2. Modulation de la réactivité des métallo-carbènes de Rh(II) par modification des ligands pontants :	45
3.3. Les complexes Rh_2L_4 .Carbène- <i>N</i> -Hétérocyclique	50
3.3.1. Modulation de la réactivité des complexes Rh_2L_4 par introduction de ligands axiaux. 51	
3.3.2. Les carbène- <i>N</i> -Hétérocycliques : généralités	52
3.3.3. Les complexes Rh_2L_4 .NHC	54
4. Objectifs des travaux de thèse	61
Chapitre I :	64
Synthèse des complexes Rh(II).NHC et décomposition de diazo esters	64

1.	Synthèse des complexes Rh(II).NHC	64
1.1.	Éléments bibliographiques sur la synthèse des complexes Rh(II).NHC.....	64
1.1.1.	Synthèse des complexes Rh(II).NHC à partir du carbène- <i>N</i> -Hétérocyclique	65
1.1.2.	Synthèse de Rh(II).NHC à partir du sel de d'imidazolium	66
1.2.	Travaux personnels	67
1.2.1.	Synthèse de catalyseurs à partir du sel d'imidazolium dans le toluène.....	68
1.2.2.	Évaluation de la pureté du complexes Rh(II).IMes synthétisé dans le toluène	70
1.2.3.	Identification des éléments affectant la préparation du complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes dans le toluène	74
1.2.3.1.	Reproductibilité et modification du mode opératoire dans le toluène	75
1.2.3.2.	Purification du complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes synthétisé dans le toluène	76
	• Purification sur colonne de silice – élution par DCM / MeOH 95 : 5.....	77
	• Purification par filtration sur célite	78
	• Purification par cristallisation à froid dans un mélange toluène / DCM 1 : 1.	78
	• Purification par filtration dans le toluène à chaud.....	78
1.2.4.	Elaboration d'une nouvelle procédure pour la préparation des complexes Rh(II).NHC	79
1.2.4.1.	Synthèse du complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes dans le THF.....	79
1.2.4.2.	Purification du complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes synthétisé dans le THF	81
1.2.4.3.	Stabilité du complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes en solution dans le DCM	82
1.2.5.	Synthèse des complexes Rh(II).NHC à partir du carbène- <i>N</i> -Hétérocyclique	84
1.2.5.1.	Préparation du Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes à partir du NHC correspondant.....	84
1.2.5.2.	Préparation du Rh ₂ (OAc) ₄ .IPr à partir du NHC correspondant.....	85
2.	Préparation des dérivés diazoïques précurseurs de métallo-carbènes.....	88
2.1.	Éléments bibliographiques sur la synthèse des diazo esters.....	88
2.1.1.	Préparation des diazo cétoesters et diazo malonates par transfert diazoïque	89
2.1.1.1.	Réaction de transfert diazoïque de Regitz	89
	• Les conditions classiques de la réaction de Regitz	90
	• Optimisation de la réaction de Regitz	91
2.1.1.2.	Préparation des diazo cétoesters à partir de diazo acétates	93
2.1.2.	Préparation des diazo acétates	94
2.1.2.1.	Préparation à partir des diazo cétoesters	94
2.1.2.2.	Préparation à partir des tosylhydrazones	96
	• La réaction de Bamford-Stevens	96

• Réaction de House et Blankley.....	97
• Modification de Corey et Myers.....	98
• La réaction de Fukuyama.....	101
2.2. Travaux personnels	102
2.2.1. Préparation des diazo acétates	102
2.2.2. Préparation des diazo cétoesters.....	103
2.2.2.1. Préparation des β -cétoesters	103
2.2.2.2. Réaction de transfert diazoïque	106
2.2.3. Préparation des diazo malonates.....	107
2.3. Détermination du coefficient de normalisation dérivés diazoïques / étalon interne.....	108
3. Décomposition des diazo esters par les complexes $Rh_2(OAc)_4$ et $Rh_2(OAc)_4.NHC$	111
3.1. Décomposition des diazo cétoesters par les complexes de Rh(II).....	111
3.1.1. Décomposition du diazo cétoester 107.....	112
3.1.1.1. Préparation du produit de C-H insertion 108 et détermination de son coefficient de normalisation.....	112
3.1.1.2. Suivi RMN 1H de la décomposition de 107 par le $Rh_2(OAc)_4$ et le $Rh_2(OAc)_4.IMes$	113
3.1.2. Décomposition du diazo cétoester 170.....	116
3.1.2.1. Préparation du produit de C-H insertion 181 et détermination de son coefficient de normalisation.....	116
3.1.2.2. Suivi RMN 1H de la décomposition de par le $Rh_2(OAc)_4$ et le $Rh_2(OAc)_4.IMes$...	116
3.1.3. Décomposition du diazo cétoester 171.....	117
3.1.3.1. Obtention du produit de C-H insertion 182 et détermination de son coefficient de normalisation.....	118
3.1.3.2. Suivi RMN 1H de la décomposition de 171 par le $Rh_2(OAc)_4$ et le $Rh_2(OAc)_4.IMes$	118
3.2. Décomposition des diazo malonates par les complexes de Rh(II).....	119
3.2.1. Décomposition du diazo malonate 177.....	120
3.2.1.1. Suivi RMN 1H de la décomposition de 177 par le $Rh_2(OAc)_4$ et le $Rh_2(OAc)_4.IMes$	122
3.2.2. Décomposition du diazo malonate 178.....	123
3.2.3. Décomposition du diazo malonate 179.....	125
3.3. Décomposition des diazo acétates par les complexes de Rh(II).....	126
3.3.1. Décomposition du diazo acétate 151.....	127
3.3.1.2. Décomposition de 151 par le $Rh_2(OAc)_4$	127

3.3.1.2.	Suivi RMN ¹ H de la décomposition de 151 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	129
3.3.2.	Décomposition du diazo acétate 152	130
3.3.2.1.	Décomposition de 152 par le Rh ₂ (OAc) ₄	130
3.3.2.2.	Suivi RMN ¹ H de la décomposition de 152 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	130
3.3.3.	Décomposition du diazo acétate 153	131
3.3.3.1.	Décomposition de 153 par le Rh ₂ (OAc) ₄	132
3.3.3.2.	Suivi RMN ¹ H de la décomposition de 153 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	133
3.4.	Etablissement d'une chimiosélectivité dans la décomposition des diazo esters	133
3.5.	Mise au point d'un système commutable	137
3.5.1.	Eléments bibliographiques sur les complexes métaux-carbènes- <i>N</i> -hétérocycliques	138
3.5.1.1.	Complexes Aluminium-NHC	139
3.5.1.2.	Complexes Indium-NHC et Thallium-NHC.....	140
3.5.1.3.	Complexes Gallium-NHC	140
3.5.2.	Décomposition de diazo cétoester 107 par le GaCl ₃	142
3.5.3.	Décomposition du diazo cétoester 107 par le Rh ₂ (OAc) ₄ en présence de GaCl ₃	143
3.5.4.	Décomposition de diazo cétoester 107 par le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes par ajout de GaCl ₃	144
3.5.5.	Formation du complexe GaCl ₃ .IMes par ajout de GaCl ₃ au complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	145
4.	Conclusion	148
Chapitre II :		151
Les Complexes Rh(II).NHC pour la Fonctionnalisation C-H des Sucres		151
1.	Fonctionnalisation de la position anomérique par réaction de C-H insertion	151
1.1.	Contexte bibliographique	151
1.2.	Préparation des diazo sucres 60 et 62	156
1.2.1.	Protection des positions 3, 4 et 6	156
1.2.2.	Introduction d'un diazo acétate en position 2	157
1.3.	Décomposition des diazo sucres 60 et 62 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	158
1.3.1.	Décomposition de 60 par les complexes de Rh(II)	160
1.3.2.	Décomposition de 62 par les complexes de Rh(II)	161
2.	Quaternarisation de la position 5 par fonctionalisation C-H.....	164
2.1.	Sucres Quaternarisés en position 5 : enjeux biologiques et chimiques	164

2.2.	La préparation des diazo sucres 242 et 246	168
2.3.	Décomposition des diazo sucres 242 et 246 par les dimères de Rh(II).....	169
2.3.1.	Décomposition du diazo acétate 242 en série α -gluco	170
2.3.2.	Décomposition du diazo acétate 246 en série β -gluco	171
3.	Conclusion	173
Conclusion générale et perspectives.....		175
Partie Expérimentale		181
1.	Aliphatic diazo compounds and the decomposition products	181
2.	Diazo sugars and the decomposition products	212
3.	Rhodium catalysts.....	227
4.	Methyl nonanoate	229
Annexe.....		231
1.	Les coefficients de normalisation	231
2.	Spectres RMN ^1H permettant de calculer les coefficients de normalisation	231
2.1.	Diazo cétoester 107.....	232
2.2.	Diazo cétoester 170.....	233
2.3.	Diazo cétoester 171.....	235
2.4.	Diazo acétate 151.....	236
2.5.	Diazo acétate 152.....	238
2.6.	Diazo acétate 153.....	239
2.7.	Diazo malonate 177.....	241
Références bibliographique		243

Table des schémas

Schéma 1 : Synthèse du premier composé α -diazocarbonylés, le diazoacétate d'éthyle.....	22
Schéma 2 : Formation de cétène par réarrangement de Wolff.....	23
Schéma 3 : Synthèse des diazo acétates à partir du diazométhane et d'un agent d'acylation.	23
Schéma 4 : Réactivité de type ylure des composés α -diazocarbonylés.	25
Schéma 5 : Le composé α -diazocarbonylé comme carbène ou métallo-carbène.	25
Schéma 6 : Quaternarisation des sels de pyridinium par la diazocétophénone.....	26
Schéma 7 : Synthèse des aziridines et époxydes à partir des composés diazocarbonylés.....	27
Schéma 8 : Préparation de benzo[b]oxépines par homologation de benzopyryliums par des composés diazocarbonylés.	28
Schéma 9 : Réactivité variée des métallo-carbènes.....	29
Schéma 10 : Mécanisme de formation du métallo-carbène.....	31
Schéma 11 : Réaction d'insertion de l'EDA dans des liaisons O-H.	35
Schéma 12 : Réaction d'insertion O-H catalysée par le tétraacétate de dirhodium pour la formation d'éthers.....	35
Schéma 13 : Synthèse totale du (\pm)-Maoecystal V.....	36
Schéma 14 : (A) Construction d'un carbapénème par insertion N-H de diazo cétoesters. (B) Synthèse de la (+)-thiénamycine.....	37
Schéma 15 : Réaction de cyclopropanation entre un diazo acétate et un alcène.	38
Schéma 16 : Réaction de cyclopropanation avec 1 équivalent d'alcène.....	38
Schéma 17 : La séquence cyclopropanation / réarrangement de Cope.....	39
Schéma 18 : La première réaction d'insertion C-H d'un composé α -diazocarbonylé.	39
Schéma 19 : Insertion C-H intermoléculaire de l'EDA dans le pentane.....	40
Schéma 20 : Insertion C-H intramoléculaire catalysée par le $Rh_2(OAc)_4$	41
Schéma 21 : Synthèse de cétopyranose par fonctionnalisation de la liaison C-H anomérique des sucres.....	41
Schéma 22 : Sélectivité de la réaction de C-H insertion.....	42
Schéma 23 : Mécanisme de l'insertion C-H proposé par Nakamura suivant des calculs DFT.	44
Schéma 24 : Sélectivité entre liaisons C-H tertiaire et une primaire selon la nature du ligand.	46
Schéma 25 : Sélectivité des carboxylates de rhodium (II) entre une réaction de C-H insertion et une cyclopropanation.....	47
Schéma 26 : Réaction d'insertion C-H dans la position anomérique en série α -manno.	48
Schéma 27 : Réaction d'insertion C-H dans la position anomérique en série β -gluco.....	48
Schéma 28 : Le rôle du ligand pontant dans la quaternarisation du disaccharide.	49
Schéma 29 : Quaternarisation de la position anomérique à large échelle.....	50
Schéma 30 : Synthèse de l'Ascomycine par insertion O-H impliquant la tétraméthylurée comme additif.....	51
Schéma 31 : Le $Rh_2(OPiv)_4$.ITM, premier complexe Rh(II).NHC.	55
Schéma 32 : Réaction de C-H insertion catalysée par le complexe $Rh_2(OPiv)_4$.ITM.....	55
Schéma 33 : Les catalyseurs Rh_2L_4 .NHC préparés par l'équipe de Gois.	56
Schéma 34 : Arylation du <i>para</i> -méthoxy benzaldéhyde par l'acide phénylboronique en présence du Rh_2L_4 .NHC.....	58
Schéma 35 : Oxydation allylique par Rh_2L_4 .NHC.	59

Schéma 36 : Fonctionnalisation C-H intermoléculaire catalysée par un complexe Rh ₂ L ₄ .NHC.	59
Schéma 37 : Réaction d'insertion C-H catalysée par un complexe Rh ₂ L ₄ .NHC.	60
Schéma 38 : Réaction d'insertion C-H catalysée par un complexe Rh ₂ L ₄ .NHC.	61
Schéma 39 : Etude de réactivité de plusieurs familles de diazo esters en présence du Rh ₂ L ₄ .NHC.	62
Schéma 40 : Application des complexes Rh ₂ L ₄ .NHC en glycochimie.	63
Schéma 41 : Synthèse du Rh ₂ (OPiv) ₄ .ITM à partir du carbène ITM.	65
Schéma 42 : Synthèse du Rh ₂ (OAc) ₄ .IPr à partir du carbène IPr.	66
Schéma 43 : Synthèse du Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes à partir du sel d'imidazolium IMes.Cl à température ambiante.	66
Schéma 44 : Synthèse du Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes à partir du sel d'imidazolium IMes.Cl à 80°C.	67
Schéma 45 : Synthèse du Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes dans le THF.	79
Schéma 46 : Synthèse du catalyseur Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes à partir du carbène correspondant.	85
Schéma 47 : Synthèse du catalyseur Rh ₂ (OAc) ₄ .IPr à partir du carbène correspondant.	85
Schéma 48 : La synthèse de l'EDA par Womack et Nelson.	89
Schéma 49 : Réaction de transfert diazoïque classique de Regitz.	90
Schéma 50 : Mécanisme de la réaction de Regitz.	91
Schéma 51 : La méthode de Regitz en flux continu.	92
Schéma 52 : Transfert diazo de Regitz en chimie verte.	92
Schéma 53 : La synthèse des diazo cétoesters par aldolisation entre un diazo acétate et un aldéhyde.	93
Schéma 54 : Préparation des diazo cétoesters en 1 étape à partir des diazo acétates.	94
Schéma 55 : Concept général de la dé-acétylation des diazo cétoesters.	95
Schéma 56 : Synthèse du diazo acétate de <i>tert</i> -butyle par la méthode de Regitz.	95
Schéma 57 : Extension de la méthode de Regitz à des esters sensibles.	95
Schéma 58 : Réaction de Bamford Stevens.	96
Schéma 59 : Mécanisme de la réaction de Bamford-Stevens.	97
Schéma 60 : Synthèse des diazo acétates par la méthode de House et Blankley.	98
Schéma 61 : Comparaison des modes de synthèse des diazo acétates entre la méthode de Regitz et House-Blankley.	99
Schéma 62 : Modification du protocole de House et Blankley par Corey et Myers.	100
Schéma 63 : Réaction de synthèse des diazo acétates décrite par Fukuyama.	101
Schéma 64 : Diazo acétates préparés au laboratoire selon la méthode de Fukuyama.	103
Schéma 65 : Synthèse des β-cétoesters.	104
Schéma 66 : Synthèse des chlorures d'acyles à partir des acides carboxyliques correspondants.	105
Schéma 67 : Synthèse des acyles de Meldrum par condensation des chlorures d'acyles avec l'acide de Meldrum.	105
Schéma 68 : Synthèse des β-cétoesters par méthanolyse.	106
Schéma 69 : Transfert diazoïque en présence d'azoture de tosylo.	107
Schéma 70 : Préparation des diazo malonates.	108
Schéma 71 : Dérivés théorique des différents diazo cétoesters par décomposition par le Rh(II).	111
Schéma 72 : Formation du produit 1,5 C-H 108 par décomposition du 107 avec le Rh ₂ (OAc) ₄	112
Schéma 73 : Décomposition du diazo cétoester 170 par le Rh ₂ (OAc) ₄	116
Schéma 74 : Décomposition du diazo cétoester 171 par le Rh ₂ (OAc) ₄	118
Schéma 75 : Dérivés théorique des différents diazo malonates par décomposition par le Rh(II).	120
Schéma 76 : Formation du produit 1,5 C-H 184 par décomposition du 177 avec le Rh ₂ (OAc) ₄	120

Schéma 77 : Dérivés théorique des différents diazo acétates par décomposition par le Rh(II).	126
Schéma 78 : Formation de la lactone 189 par décomposition du 151 avec le Rh ₂ (cap) ₄	127
Schéma 79 : Formation du produit de cyclopropanation 192 par décomposition du 153 avec le Rh ₂ (5S-MEPY) ₄	132
Schéma 80 : Évaluation de la chimiosélectivité du complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	134
Schéma 81 : Formation du complexe AlH ₃ .IMes.	139
Schéma 82 : Formation du complexe AlCl ₃ .ITM.	140
Schéma 83 : Synthèse du complexe GaCl ₃ .ITM.	141
Schéma 84 : Formation du complexe GaCl ₃ .IMes.	141
Schéma 85 : Déclenchement de la décomposition du diazo cétoester 107 par ajout de GaCl ₃	144
Schéma 86 : Le décomplexation d'IMes par action du GaCl ₃ sur le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes et ainsi la libération du Rh ₂ (OAc) ₄	146
Schéma 87 : Synthèse et purification des complexes Rh(II).NHC.	148
Schéma 88 : Décomposition chimiosélective des diazo esters par le complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	149
Schéma 89 : Système catalytique Rh(II).NHC → Rh(II) commutable par ajout de GaCl ₃	150
Schéma 90 : Préparation des cétopyranosides.	152
Schéma 91 : Préparation des cétopyranosides 205.	153
Schéma 92 : Préparation, réduction et amination des 2-ulosides 206.	154
Schéma 93 : Produits formés lors de la décomposition du diazo sucre 209 en présence de Rh(II)...	155
Schéma 94 : Etude de la décomposition des diazo sucres 60 et 62 en présence du Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	156
Schéma 95 : Protection des positions 3, 4 et 6 en série α-manno et β-gluco.	157
Schéma 96 : Préparation des diazo sucres 60 et 62 à partir de l'alcool libre en position 2.	158
Schéma 97 : Synthèse de l'acide iduronique quaternaire 225.	165
Schéma 98 : Réaction secondaire dans la partie aromatique d'un éther de benzyle.	166
Schéma 99 : Réaction secondaire d'insertion dans la position benzylique d'un diazo ester sucre en position 6.	166
Schéma 100 : Réaction secondaire de dimérisation d'un diazo ester sucre en position 6.	167
Schéma 101 : Approche proposée pour la fonctionnalisation C-H en position 5.	168
Schéma 102 : Préparation des diazo sucres 234 et 238.	169
Schéma 103 : Décomposition des diazo sucres 60 et 62 par le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	173
Schéma 104 : Quaternarisation de la position 5 par fonctionnalisation C-H.	174
Schéma 105 : Préparation du complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	175
Schéma 106 : La chimiosélectivité du complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	176
Schéma 107 : Système catalytique commutable avec le GaCl ₃	177
Schéma 108 : Amélioration des conditions expérimentales grâce au Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	178
Schéma 109 : Réaction de quaternarisation de la position 5 des sucres.	179
Schéma 110 : Le teste du système catalytique commutable sur le composé double diazoïque.	179
Schéma 111 : Etude réactivité catalytique des Rh (II).NHC sur les composé diazo accepteur-donneur.	180

Table des figures

Figure 1: Composé α -Diazocarbonylé.....	22
Figure 2 : Représentation cyclique de Curtius.	24
Figure 3 : Structures et formes mésomère des composés diazoïques.....	24
Figure 4 : Tétrahydroformate de dirhodium.....	30
Figure 5 : Diversité de catalyseurs de type Rh_2L_4	31
Figure 6 : Caractère électrophile d'un métallo-carbène de dirhodium.....	33
Figure 7 : Différenciation des centres métalliques lors de la formation d'un métallo-carbène de dirhodium.	33
Figure 8 : Structure cristallographique d'un métallo-carbène de dirhodium. ²¹	34
Figure 9 : Carboxylates et carboxamidates de dirhodium (II).	45
Figure 10 : Caractère électrophile de différents complexes Rh (II).	46
Figure 11 : Le 1 ^{er} NHC isolé et la présentation électronique des NHCs.	52
Figure 12 : Quelques exemples de NHC.....	53
Figure 13 : Autres familles de NHCs.	53
Figure 14 : NHCs les plus utilisés.	54
Figure 15 : Liaisons entre métal de transition et NHC.....	54
Figure 16 : Comparaison des complexes $Rh_2(OAc)_4.IMes$, $Rh_2(OAc)_4.IPr$ et $Rh_2(OAc)_4.SIPr$ avec le $Rh_2(OAc)_4$	57
Figure 17 : Les Rh(II).NHC préparés au laboratoire.....	68
Figure 18 : Déplacement chimique des différents protons en RMN ¹ H du catalyseur 96.	71
Figure 19 : RMN ¹ H du 1 ^{er} lot de $Rh_2(OAc)_4.IMes$ purifié.....	71
Figure 20 : RMN ¹ H du 2 ^{ème} lot de $Rh_2(OAc)_4.IMes$ purifié.....	72
Figure 21 : RMN ¹ H du 3 ^{ème} lot de $Rh_2(OAc)_4.IMes$ purifié.....	72
Figure 22 : RMN ¹ H du 1 ^{er} lot de $Rh_2(OAc)_4.IMes$ après ajout du $Rh_2(OAc)_4$	73
Figure 23 : RMN ¹ H du 2 ^{ème} lot de $Rh_2(OAc)_4.IMes$ après ajout du $Rh_2(OAc)_4$	73
Figure 24 : RMN ¹ H du 3 ^{ème} lot de $Rh_2(OAc)_4.IMes$ après ajout du $Rh_2(OAc)_4$	74
Figure 25 : Spectres RMN ¹ H du $Rh_2(OAc)_4.IMes$ avant et après passage sur colonne de silice avec élution par un mélange de DCM / MeOH 95 : 5.....	77
Figure 26 : Le mélange après 5 heures d'agitation à température ambiante.	80
Figure 27 : A gauche, la suspension du sel dans le THF. A droite, la solution du catalyseur et la base dans le THF.....	80
Figure 28 : Spectre ¹ H RMN du $Rh_2(OAc)_4.IMes$ brut.	80
Figure 29 : Evolution de la colonne pipette Pasteur éluée avec le mélange DCM / Et ₂ O 70 : 30.	81
Figure 30 : $Rh_2(OAc)_4.IMes$ purifié sur une colonne éluée avec le mélange DCM / Et ₂ O 70 : 30.....	82
Figure 31 : Dégradation du catalyseur $Rh_2(OAc)_4.IMes$ au cours du temps.	83
Figure 32 : Spectre ¹ H RMN du $Rh_2(OAc)_4.(IPr)_2$ brut.....	86
Figure 33 : Spectre ¹ H RMN de $Rh_2(OAc)_4.IPr$ purifié sur colonne éluée avec le mélange DCM/Et ₂ O 70:30.....	86
Figure 34 : Des diazo esters envisagés pour l'étude.	88
Figure 35 : Les familles de dérivés diazos préparées au laboratoire et structure de l'étalon interne.	109

Figure 36 : Spectre RMN ¹ H de <i>n</i> -nonanoate de méthyle utilisé comme étalon interne.	109
Figure 37 : Spectre RMN ¹ H du mélange DE diazo cétoester 107, cyclopentanone 108 et de l'étalon interne 180.....	113
Figure 38 : Décomposition du diazo cétoester 107 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et les différents lots de Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes en fonction du temps.....	114
Figure 39 : Comparaison des activités catalytiques de Rh ₂ (OAc) ₄ et du Rh ₂ (OAc) ₄ .NHC pur sur la décomposition du diazo cétoester 107 en fonction du temps.	115
Figure 40 : Décomposition du diazo cétoester 170 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes en fonction du temps.	117
Figure 41 : Décomposition du diazo cétoester 171 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes en fonction du temps.	119
Figure 42 : Décomposition du diazo malonate 177 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes en fonction du temps.	123
Figure 43 : Décomposition du diazo acétate 151 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes en fonction du temps.	129
Figure 44 : Décomposition du diazo acétate 152 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes en fonction du temps.	131
Figure 45 : Décomposition du diazo acétate 153 par le Rh ₂ (OAc) ₄ et le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes en fonction du temps.	133
Figure 46 : Mélanges diazo cétoester- diazo acétate et diazo malonate-diazo acétate décomposés par le complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	134
Figure 47 : Décomposition d'un mélange équimolaire du diazo cétoesters 107 et diazo acétate 151 par le Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	135
Figure 48 : Spectres RMN ¹ H initial, après 50% de conversion et après 100% de conversion de 107.	137
Figure 49 : Concept d'interrupteur moléculaire basé sur l'activité catalytique des complexes Rh(II).NHC.	138
Figure 50 : Spectre RMN ¹ H du diazo cétoester 107 avant ajout de GaCl ₃ , et 3 jours après ajout de 10 mol % de GaCl ₃	142
Figure 51 : Décomposition du diazo cétoester 107 par le Rh ₂ (OAc) ₄ en présence ou non de GaCl ₃ en fonction du temps.	143
Figure 52 : Suivi cinétique du système d'interrupteur pour le diazo cétoester 107.	145
Figure 53 : Spectre RMN ¹ H avant et après addition de GaCl ₃ au complexe Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes.	147
Figure 54 : Activation du tamis moléculaires et séchage du 1,2-dichloroéthane.	159
Figure 55 : Montage de la C-H insertion.....	159
Figure 56 : Sucres quaternaires pour la restriction de la conformation des sucres.....	164
Figure 57 : Spectre RMN ¹ H du mélange diazo cétoester 107 (n pesé = 0,262 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,250 mmol).	232
Figure 58 : Spectre RMN ¹ H du mélange produit 1,5 C-H 108 (n pesé = 0,170 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,163 mmol).	233
Figure 59 : Spectre RMN ¹ H du mélange diazo cétoester 170 (n pesé = 0,234 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,232 mmol).	234
Figure 60 : Spectre RMN ¹ H du mélange produit 1,5 C-H 181 (n pesé = 0,171 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,176 mmol).	234

Figure 61 : Spectre RMN ¹ H du mélange diazo cétoester 171 (n pesé = 0,246 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,249 mmol).	235
Figure 62 : Spectre RMN ¹ H du mélange produit 1,5 C-H 182 (n pesé = 0,170 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,174 mmol).	236
Figure 63 : Spectre RMN ¹ H du mélange diazo acétate 151 (n pesé = 0,144 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,139 mmol).	237
Figure 64 : Spectre RMN ¹ H du mélange alcènes 193 (n pesé = 0,08 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,08 mmol).	237
Figure 65 : Spectre RMN ¹ H du mélange diazo acétate 152 (n pesé = 0,130 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,130 mmol).	238
Figure 66 : Spectre RMN ¹ H du mélange alcènes 197 (n pesé = 0,036 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,034 mmol).	239
Figure 67 : Spectre RMN ¹ H du mélange diazo acétate 153 (n pesé = 0,162 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,153 mmol).	240
Figure 68 : Spectre RMN ¹ H du mélange diazo alcènes 198 (n pesé = 0,021 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,019 mmol).	240
Figure 69 : Spectre RMN ¹ H du mélange diazo malonate 177 (n pesé = 0,054 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,050 mmol).	241
Figure 70 : Spectre RMN ¹ H du mélange produit 1,5 C-H 184 (n pesé = 0,059 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,062 mmol).	242

Table des tableaux

Tableau 1 : La C-H insertion du diazo cétoester 107 en présence de différents catalyseurs Rh (II). ...	69
Tableau 2 : Synthèse du catalyseur 96 en changeant le nombre d'équivalents de la base et du sel d'imidazolium.....	75
Tableau 3 : Synthèse du catalyseur 96 sur 2 étapes.....	76
Tableau 4 : Décomposition du diazo malonate 177 dans le dichlorométhane.....	121
Tableau 5 : Décomposition du diazo malonate 177 dans le dichlorométhane en présence de tamis moléculaires.....	122
Tableau 6 : Décomposition du diazo malonate 178 par le Rh ₂ (OAc) ₄ dans le dichlorométhane.....	124
Tableau 7 : Décomposition du diazo malonate 179 par le Rh ₂ (OAc) ₄ .	125
Tableau 8 : Décomposition du diazo acétate 151 par le Rh ₂ (OAc) ₄ .	128
Tableau 9 : Décomposition du diazo acétate 152 par le Rh ₂ (OAc) ₄ .	130
Tableau 10 : Décomposition du diazo acétate 153 par le Rh ₂ (OAc) ₄ .	132
Tableau 11 : Décomposition du diazo sucre 60 par les complexes de Rh(II).	161
Tableau 12 : Décomposition du diazo sucre 62 par les complexes de Rh(II).	162
Tableau 13 : Décomposition du diazo sucre 234 par les complexes de Rh(II).	170
Tableau 14 : Décomposition du diazo sucre 238 par les complexes de Rh(II).	171
Tableau 15 : Les coefficients de normalisation calculés.....	231

Liste des abréviations

(g)	Etat gazeux
[O]	Oxydation
Δ	Chauffage
$^{\circ}\text{C}$	Degré celsius
Å	Angström
Ac	Acétate
Acam	Acétamidate
Adam	Adamantyle
Ar	Aryl
BDA	Diazoacétate de <i>tert</i> -butyle
Bn	Benzyle
C	Concentration
Cap	Caprolactame
Cat.	En quantité catalytique
C_i	Concentration initiale
Cl	Chlore
cm	Centimètre
CSA	Acide camphorsulfonique
d.r.	Rapport diastéréoisomérique
DBU	1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	Dichlorométhane
DIBAL-H	Hydruure de diisobutylaluminium
DMA	Diméthylaniline
DMAP	4-diméthylaminopyridine

DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DOSP	1-[(4-dodecylphenyl)sulfonyl]-(2 <i>S</i>)-prolinate
DPM	<i>N</i> -Diphenylmethyle
e.e.	Excès énantiomérique
E ⁺	Espèce électrophile
EDA	Diazoacétate d'éthyle
Équiv.	Equivalent
Et	Ethyle
h	Heure
H ⁺	Proton
H ₂ O	Eau
HCl	Acide chlorhydrique
HF	Acide fluorhydrique
HOMO	Highest occupied molecular orbital
hν	Activation photochimique
IAd	1,3-di(adamantyl)imidazol-2-ylidène
IBX	Acide 2-iodoxybenzoïque
IMes	1,3-bis-(2,4,6-triméthylphényl)-imidazol-2-ylidène
IPr	1,3-bis-(2,6-diisopropylphényl) -imidazol-2-ylidène
ITM	1,3,4,5-tétraméthylimidazol-2-ylidène
L	Ligand
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LiOH	Hydroxyde de lithium
LUMO	Lowest occupied molecular orbital
M	mol/L
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
MEOX	Methyl 2-oxazolidone-4(<i>S</i>)-carboxylate

MEPY	Methyl pyrrolidone-5-carboxylate
mg	Milligramme
min	Minute
mL	Milliliter
ML _n	Complexe métallique
MOM	Méthoxyméthyl-éther
N ₂	Diazote
NaOAc	Acétate de sodium
NaOMe	Méthanolate de sodium
NB	Nitrobenzyle
NHC	Carbène- <i>N</i> -hétérocycle
Nu ⁻	Espèce nucléophile
OAc	Acétate
Oct	Octyle
OMe	Méthoxy
PE	Petroleum ether
Pfb	Perfluorobutyrate
Ph	Phényle
Piv	Pivalate
PivCl	chlorure de pivaloyle
ppm	Partie par million
<i>p</i> -Tol	para toluène
Py	Pyridine
Quat	Quaternaire
Rdt	Rendement
Rh	Rhodium
Rh ₂ (5 <i>S</i> -MEPY) ₄	Dirhodium(II) tetrakis(methyl 2-pyrrolidinone-5(R) carboxylate)acetonitrile,2-propanol
Rh ₂ (cap) ₄	Dirhodium tétracaprolactamate
Rh ₂ (OAc) ₄	Dirhodium tétraacétate
RMN ¹ H	Résonance magnétique nucléaire du proton

SE	2-(trimethylsilyl)ethyl
SIPr	1,3-bis-(2,6-diisoproylphényl) -imidazolidin-2-ylidène
t.a.	Température ambiante
TBHP	Hydropéroxyde de <i>tert</i> -butyle
TBuOLi	<i>Tert</i> -butoxide de lithium
^t BuONa	<i>Tert</i> -butoxide de sodium
Tfa	Acide trifluoroacétique
TfOH	Acide trifluorométhanesulfonique
THF	Tétrahydrofurane
Ti(O ⁱ Pr) ₄	Isopropoxide de titanium (IV)
TMSOTf	Trifluorométhylsulfonate de triméthylsilyle
TMU	Tétraméthylurée
Tpa	Triphenylacetate
Ts	Tosyle
TsNHNHTs	<i>N,N'</i> -bis(<i>p</i> -toluenesulfonyl) hydrazine
V _i	Vitesse initiale
WI	Index de Wiberg
δ	Déplacement chimique

Introduction Générale

1. Les composés α -Diazocarbonylés

1.1. Aspects historiques:

Les composés α -diazocarbonylés sont des molécules contenant une fonction diazoïque vicinale à un groupement carbonyle (**Figure 1**). Contrairement à la plupart des dérivés diazoïques, ces dérivés sont stabilisés et représentent donc des briques moléculaires manipulables pour des applications en synthèse organique. Le premier exemple de composé α -diazocarbonylé a été rapporté par Curtius en 1883.¹ Ce dérivé a ainsi été obtenu par diazotation de l'ester éthylique du chlorhydrate de glycine **1** par le nitrite de sodium dans l'eau pour donner le diazoacétate d'éthyle **2** (**Schéma 1**).

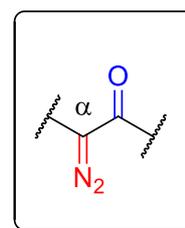


Figure 1:
Composé α -
Diazocarbonylé.

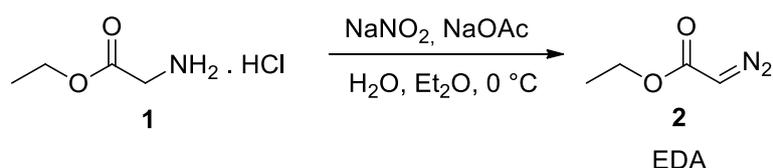


Schéma 1 : Synthèse du premier composé α -diazocarbonylés, le diazoacétate d'éthyle.

La réactivité des composés α -diazocarbonylés provient de leur capacité à perdre facilement une molécule de diazote. La première transformation chimique faisant intervenir ces dérivés a été rapportée en 1912 *via* un réarrangement de Wolff.² Lors de cette réaction la libération de diazote par décomposition thermique ou irradiation photochimique du composé α -diazocarbonylé **3** conduit à un carbène **4**, intermédiaire réactionnel hautement instable, qui subit une réaction de migration 1,2 pour donner un cétène **5**. Celui-ci peut alors réagir avec un nucléophile pour donner une cétone **6**, ou être engagé dans des réactions de cycloadditions [2+2] pour conduire à des cyclobutanones **7** (**Schéma 2**).

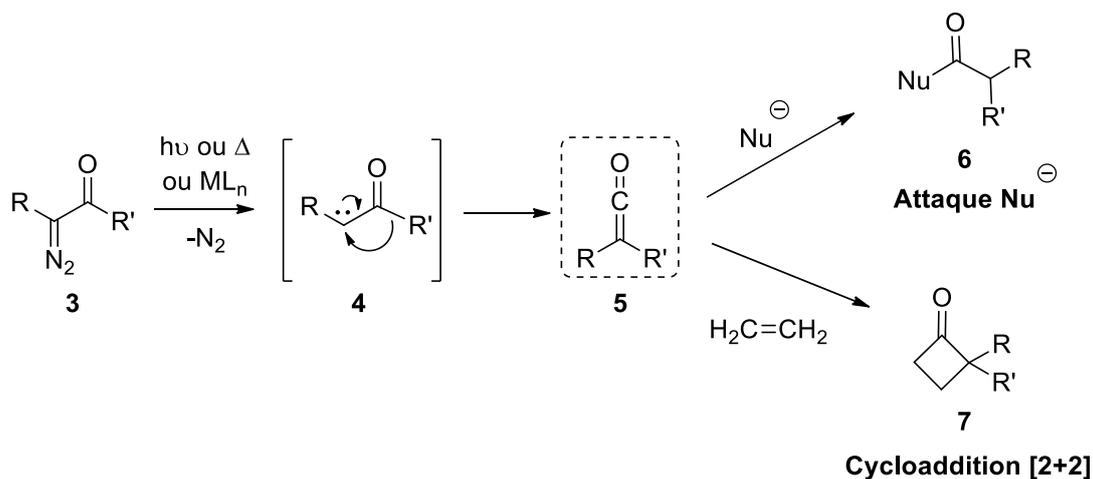


Schéma 2 : Formation de cétène par réarrangement de Wolff.

Dans les années 1920 les groupes d'Arndt et Eistert, puis de Bradley et Robinson,³ ont proposé une nouvelle approche pour la synthèse des composés α -diazocarbonylés reposant sur la condensation entre le diazométhane et un chlorure d'acide ou un anhydride mixte (*Schéma 3*).

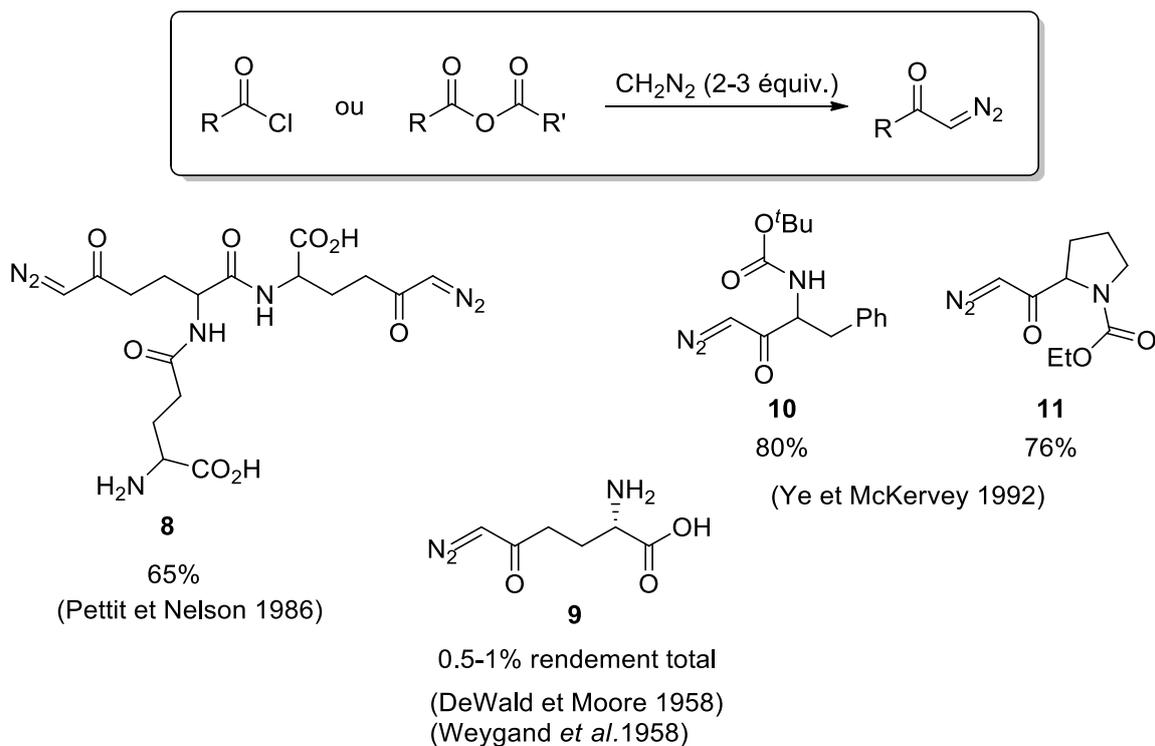


Schéma 3 : Synthèse des diazo acétates à partir du diazométhane et d'un agent d'acylation.

Cette méthode a permis de préparer une large diversité de composés et a ainsi conduit à de nombreux développements dans le domaine de la chimie des dérivés α -diazocarbonylés.^{4,5,6}

1.2. Réactivité des composés α -diazocarbonylés :

Les composés α -diazocarbonylés constituent une classe de dérivés qui donne accès à une large gamme de transformations. Leur réactivité provient de leur capacité à perdre une molécule de diazote dans des processus initiés par voie thermique, photochimique ou par complexation à des métaux de transition. Initialement, Curtius⁷ avait décrit les composés diazoïques sous la forme d'un cycle (**Figure 2**), mais des études structurales ont ensuite permis d'établir que leur structure est linéaire avec deux formes limites **12** et **13** (**Figure 3**).^{8,9} Lorsque cette fonction est conjuguée à un groupement carbonyle **14**, l'apparition d'une forme limite supplémentaire **15** contribue alors à la forte stabilisation de ces composés.

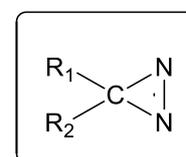


Figure 2 :
Représentation
cyclique de
Curtius.

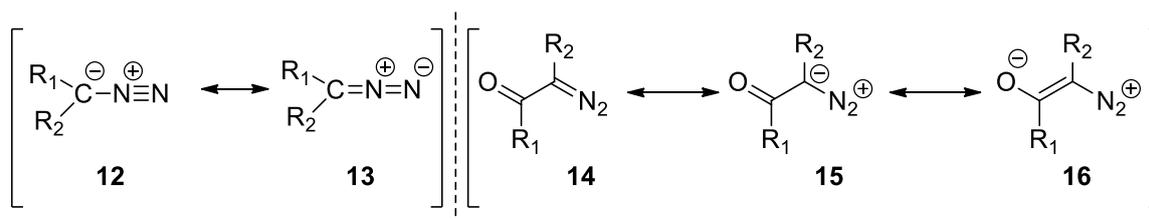
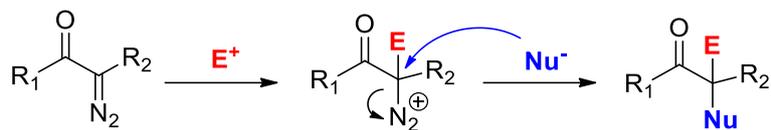
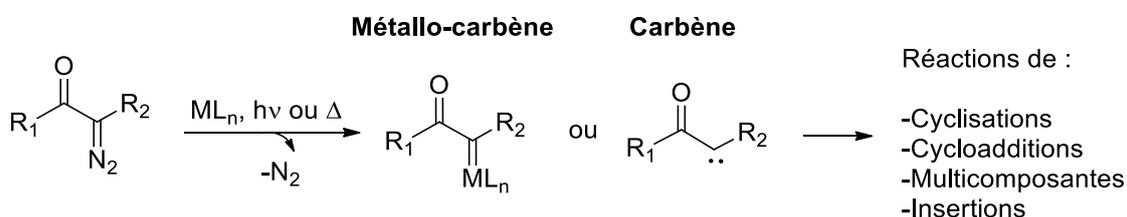


Figure 3 : Structures et formes mésomères des composés diazoïques.

La réactivité des composés α -diazocarbonylés fait principalement intervenir deux types de processus. Dans une première catégorie de transformations, où les diazoïques se comportent comme des ylures, une première étape consiste en une addition par attaque nucléophile du carbone sur une espèce électrophile (proton, dérivé carbonylé, carbocation...). Lors d'une seconde étape, le diazote est ensuite expulsé par attaque d'un nucléophile externe ou interne (**Schéma 4**).

Schéma 4 : Réactivité de type ylure des composés α -diazocarbonylés.

Le second type de processus exploite la réactivité de type carbène des dérivés diazoïques. La première étape consiste alors en une extrusion de la molécule de diazote par décomposition thermique, photochimique ou par un métal de transition pour former un carbène ou un métallo-carbène. Cette espèce neutre électrodéficiente réagit ensuite avec une grande variété d'espèces riches en électrons (liaison π ou σ , doublet non liant) pour initier une large diversité de transformations comme des cyclisations, cycloadditions, réactions multicomposantes ou insertions (**Schéma 5**).^{5,14,15,16,17,18}

Schéma 5 : Le composé α -diazocarbonylé comme carbène ou métallo-carbène.

Parmi les réactions historiques impliquant la réactivité de type ylure des composés α -diazocarbonylés, nous pouvons citer la quaternarisation des sels de pyridinium par la diazoacétophénone décrite par King et Miller en 1948.¹⁰ Parmi les dérivés étudiés, le perchlorate de pyridinium **17** a ainsi conduit au produit d'alkylation **20** avec un rendement de 88% (**Schéma 6**). Cette transformation fait tout d'abord intervenir la protonation du dérivé diazoïque **18**, pour donner intermédiairement le diazonium **19**, qui subit ensuite une substitution nucléophile par la pyridine.

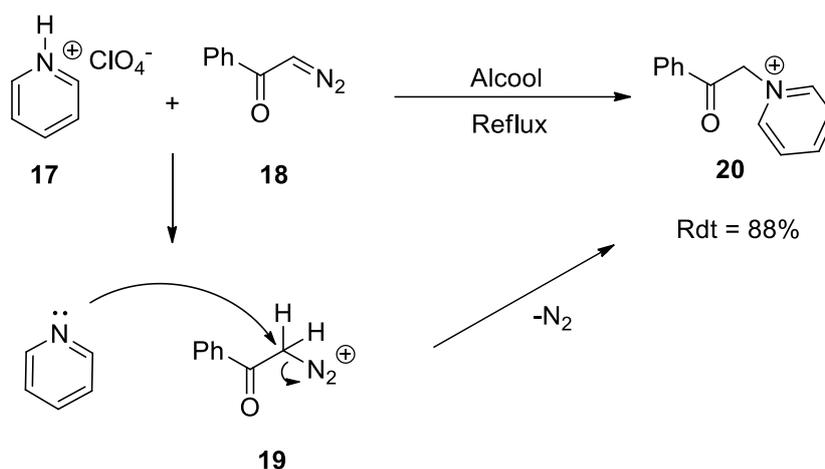
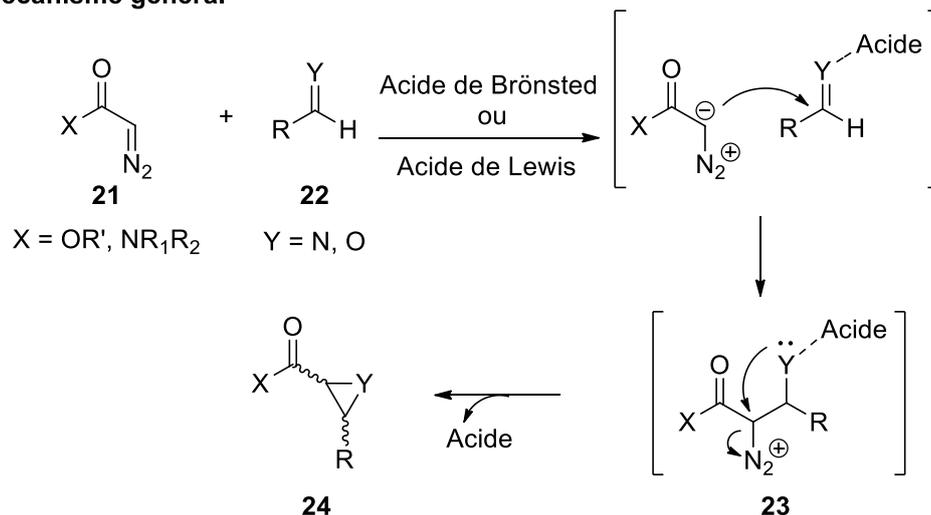


Schéma 6 : Quaternarisation des sels de pyridinium par la diazocétophénone.

Avec l'avènement récent de l'organocatalyse, cette réactivité de type ylure a connu des nouveaux développements avec des réactions d'époxydation et d'aziridination asymétriques impliquant des aldéhydes et des imines **22** comme espèces électrophiles (**Schéma 7 a et b**).^{11,12} L'activation de la liaison π polarisée par le catalyseur permet d'abord l'addition du composé α -diazocarbonylé **21** pour conduire à une bétaine **23**; puis une attaque intramoléculaire de l'atome d'oxygène ou d'azote permet un dégagement de diazote pour conduire à l'époxyde ou l'aziridine **24**.

(a) Mécanisme général



(b) Exemples

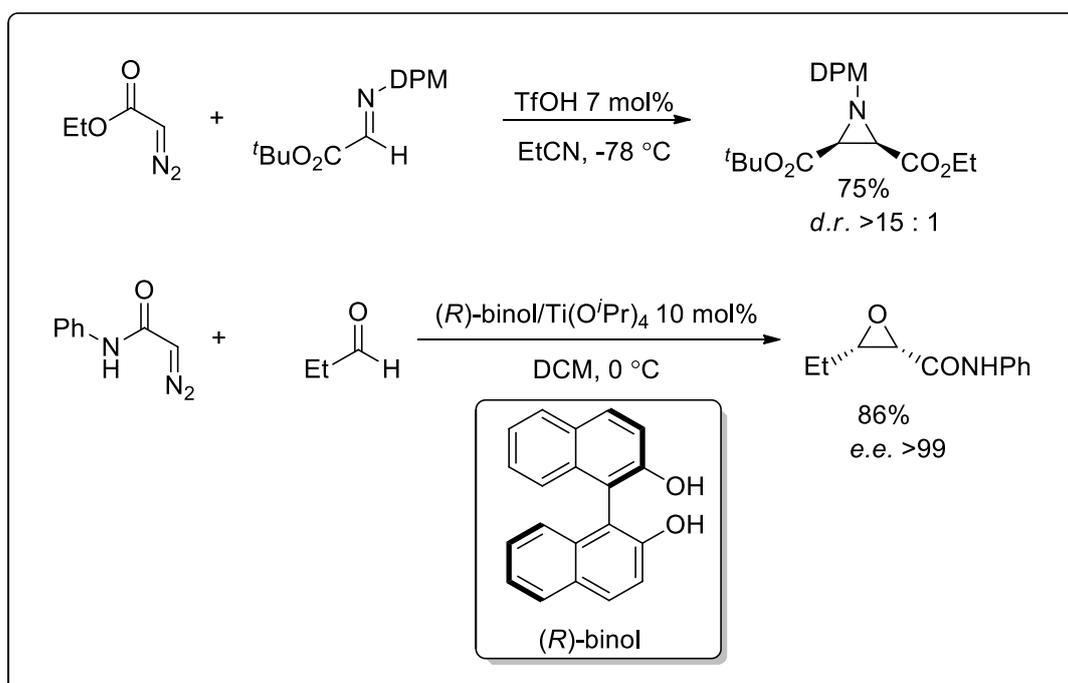


Schéma 7 : Synthèse des aziridines et époxydes à partir des composés diazocarbonylés.

Au laboratoire, nous avons récemment exploité cette réactivité de type ylure dans des réactions faisant intervenir un carbocation comme espèce électrophile.¹³ Cette transformation a ainsi permis de préparer des benzo[*b*]oxépines **27** par homologation de benzopyryliums **25** générés en conditions acides par des α -diazooesters d'aryles **26** (Schéma 8).

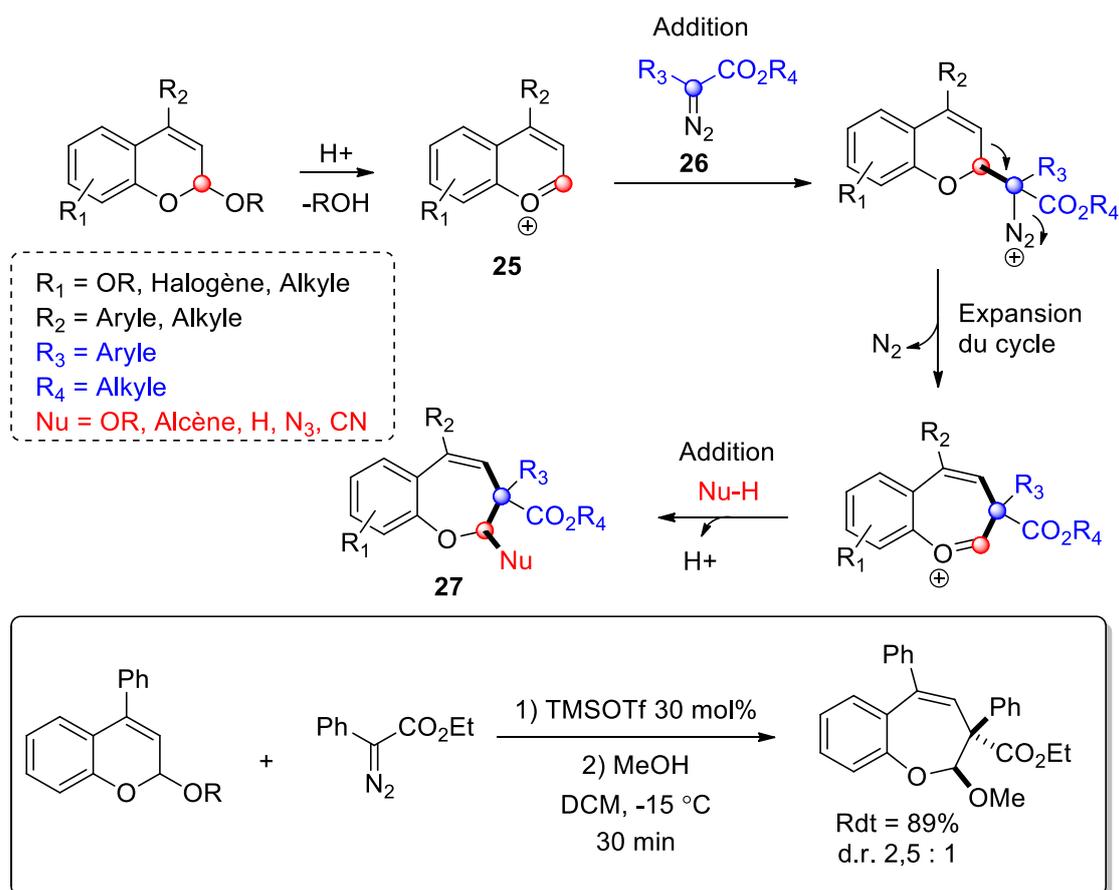


Schéma 8 : Préparation de benzo[b]oxépines par homologation de benzopyryliums par des composés diazocarbonylés.

Initialement limitée à des méthodes d'activation thermique ou photochimique, la réactivité de type carbène des composés α -diazocarbonylés a connu des développements majeurs depuis les années 1970 avec l'avènement de la catalyse organométallique. La décomposition de ces dérivés par des complexes de métaux de transitions, principalement dérivés du cuivre ou du rhodium, conduit ainsi à des métallo-carbènes intermédiaires dont la réactivité peut être finement modulée. Ces espèces hautement réactives peuvent ainsi être à l'origine de transformations variées comme les cyclopropanations,⁵ les insertions C-H,¹⁴ les insertions X-H,¹⁵ les cycloadditions [3+2],¹⁶ les réactions multicomposants,¹⁷ ou encore les couplages croisés¹⁸ (**Schéma 9**).

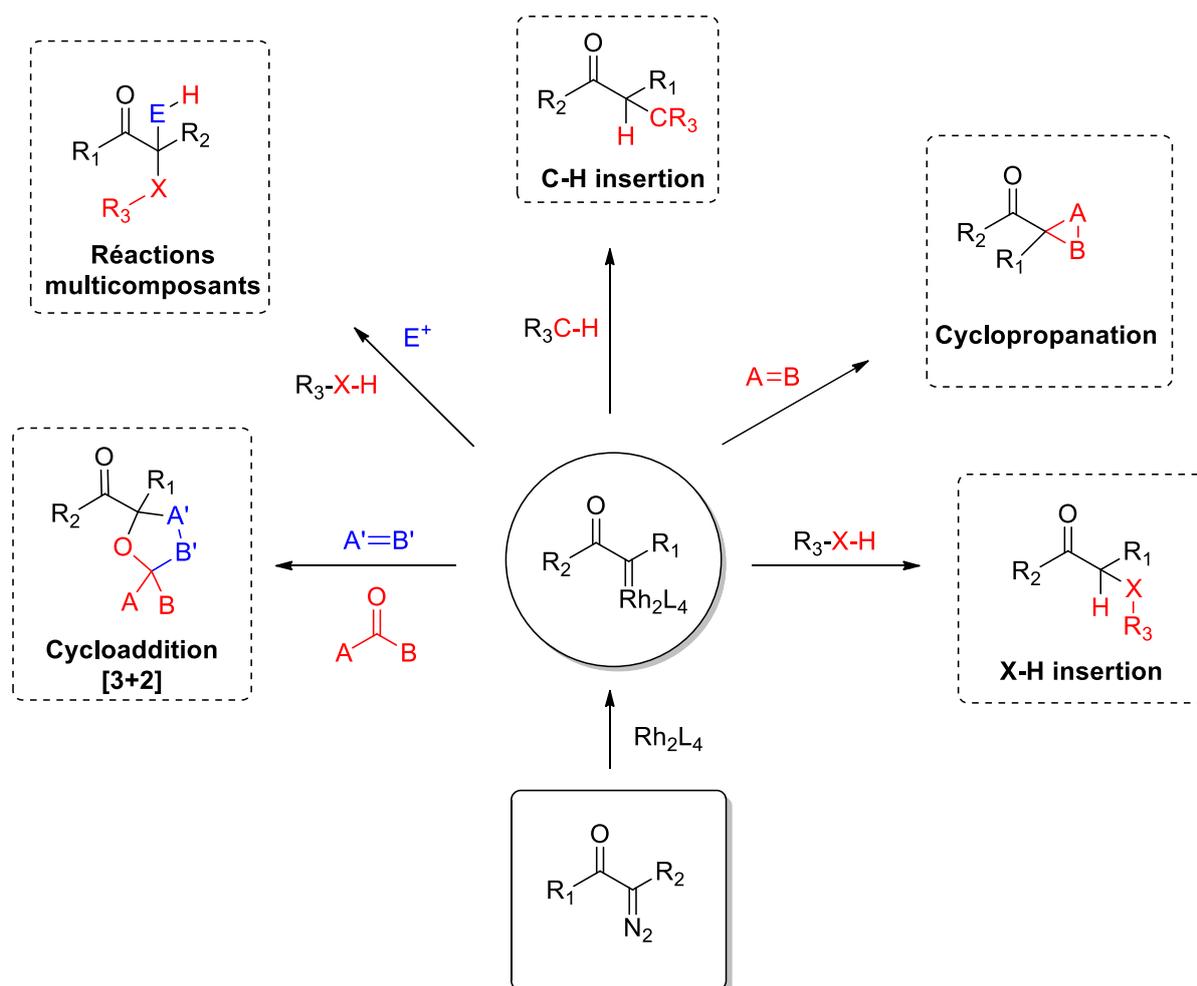


Schéma 9 : Réactivité variée des métal-carbènes.

Ces transformations mettent le plus souvent en jeu des catalyseurs dérivés du rhodium, et nous allons maintenant exposer plus précisément les transformations impliquant ces métal-carbènes de Rh(II).

2. Décomposition des composés α -diazocarbonylés par les complexes de rhodium (II) :

2.1. Généralités sur les complexes de type Rh_2L_4

Le premier catalyseur de type Rh_2L_4 a été obtenu en 1960 par chauffage à reflux du chlorure de rhodium (III) dans l'acide formique (**Figure 4**).¹⁹ Le produit obtenu sous forme d'une fine poudre cristalline verte s'est avéré être stable à l'air. Son analyse par radiocristallographie des rayons X a permis d'établir que ce complexe était un dimère, dans lequel les deux atomes de rhodium sont reliés par une liaison simple et 4 formiates formant des ponts entre les deux centres métalliques. Ce catalyseur représentait par ailleurs le premier exemple d'un complexe organométallique comportant une liaison bimétallique.

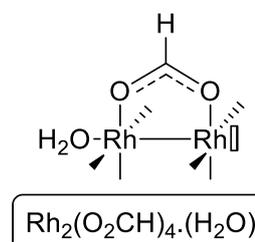
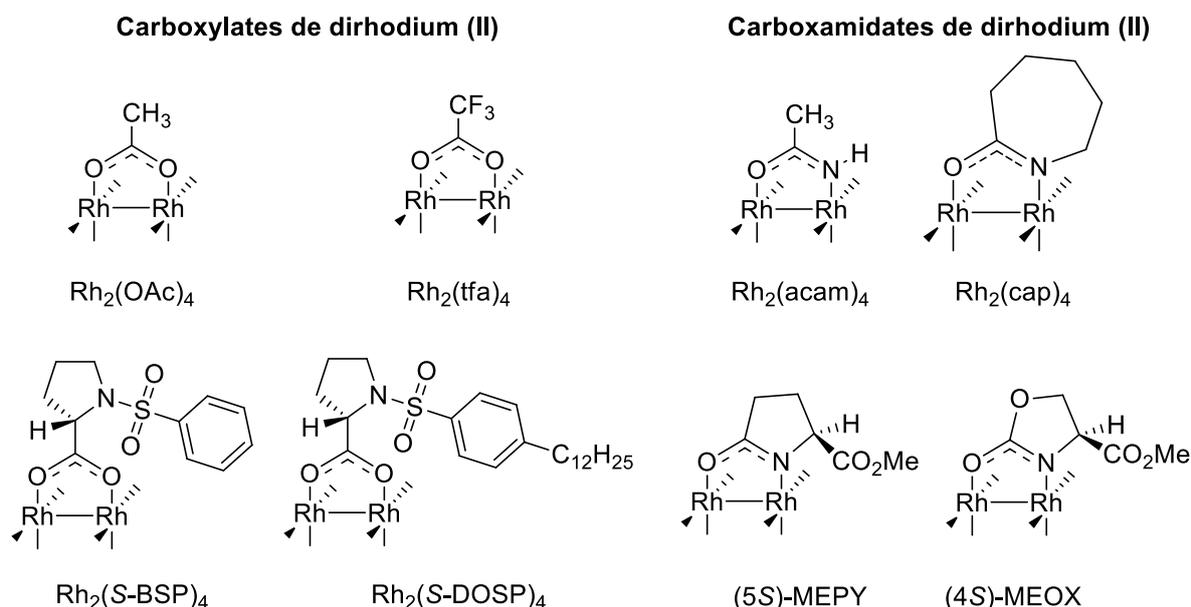


Figure 4 : Tétrahydrogène de dirhodium.

Par la suite, l'utilisation d'autres acides carboxyliques a permis de diversifier la nature des ligands pontants pour conduire à une famille de complexes organométalliques de formule générique Rh_2L_4 . Des études de cristallographie par rayons X ont montré que ces catalyseurs disposent tous d'une structure similaire de type « lanterne », avec deux centres métalliques reliés par les ligands carboxylates pontants. La liaison Rh-Rh est par ailleurs une liaison simple avec une distance qui varie entre 2,3165 et 2,486 Å.

À partir des tétracarboxylates de dirhodium(II), et plus particulièrement du tétraacétate qui est facilement accessible, il est par ailleurs possible d'effectuer des échanges de ligands en présence d'une base.²⁰ Cette méthode a permis de préparer une large diversité de complexes de dirhodium(II). Les carboxylates peuvent ainsi être remplacés par des carboxamidates, et l'introduction de ligands chiraux a également permis le développement de nombreuses transformations asymétriques (**Figure 5**).

Figure 5 : Diversité de catalyseurs de type Rh₂L₄.

Ces complexes de type Rh₂L₄ possèdent deux sites de coordination vacants en position apicale qui sont à l'origine de leur activité catalytique. Ces sites acides de Lewis sont ainsi capables de coordonner les solvants ou les substrats possédant un caractère de base de Lewis comme les composés α-diazocarbonylés. Dans la décomposition de ces derniers, qui conduit à la formation d'un métallo-carbène, la liaison Rh-Rh joue un rôle essentiel en assistant le départ de la molécule de diazote (**Schéma 10**).

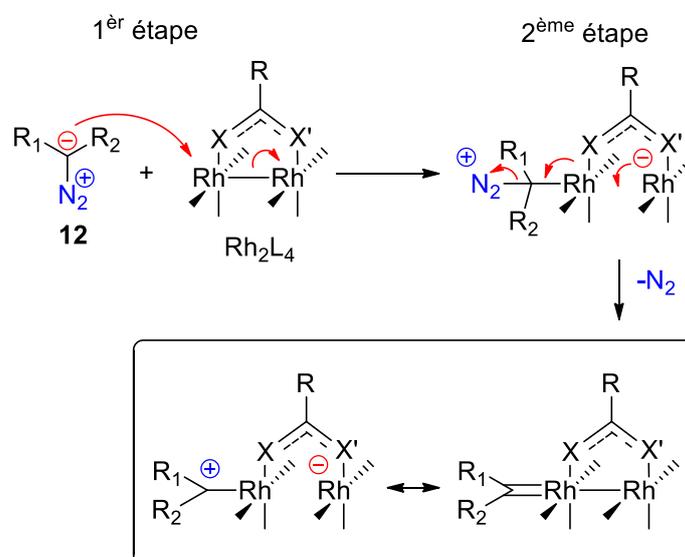


Schéma 10 : Mécanisme de formation du métallo-carbène.

La réactivité de ces catalyseurs est fortement influencée par le caractère électrophile du rhodium, et donc par la nature des ligands pontants qui modulent très fortement la rétro-donation du centre métallique vers le substrat.

2.2. Structure et réactivité des métallo-carbènes de Rh (II)

La réactivité des métallo-carbènes de Rh(II) est finement contrôlée par la présence des deux centres métalliques Rh¹ et Rh² et les propriétés électroniques des ligands pontants. Nous allons tout d'abord évoquer les études ayant permis de décrire ces espèces.

2.2.1. Métallo-carbènes de Rh(II) : aspects structuraux

La première description des métallo-carbènes de Rh(II) a été faite grâce à des calculs théoriques (DFT) dans le cadre d'une étude visant à déterminer le mécanisme de la réaction de C-H insertion. Plus récemment, ces espèces hautement réactives ont pu être isolées et étudiées par différentes méthodes structurales et spectroscopiques.^{21,22} Ces études ont mené aux mêmes conclusions concernant la structure et la réactivité des métallo-carbènes de rhodium (II).

Les calculs DFT ont tout d'abord permis de décrire la liaison Rh¹-Carbène comme une double liaison, obtenue par σ -donation du carbène dans l'orbitale vacante σ^* du rhodium d'une part, et par rétro-donation du rhodium dans l'orbitale p vacante du carbène dans son état singulet d'autre part. Le carbène hybridé sp^2 possède ainsi un caractère électrophile, avec une charge partielle calculée de +0,14 dans le complexe **28** dérivé du diazoacétate de méthyle. Les études RMN ont confirmé ce fait avec un signal ¹³C sous forme d'un doublet à un déplacement chimique de 240 ppm pour le carbène de Rh(II) **29** dérivé du phényle diazoacétate de méthyle (**Figure 6**). Les ligands pontants influencent donc fortement l'électrophilie des métallo-carbènes de Rh(II) en modulant la rétro-donation en fonction de leurs propriétés électroniques.

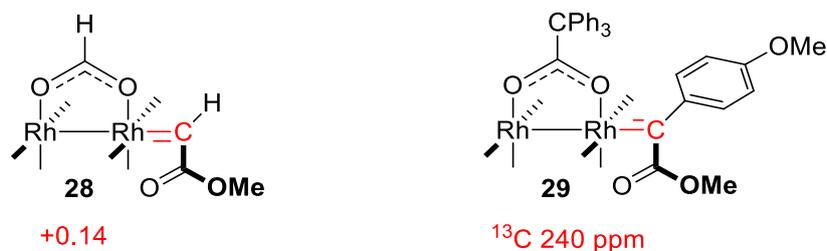


Figure 6 : Caractère électrophile d'un métallo-carbène de dirhodium.

Ces études ont également permis de montrer que la complexation du carbène au dimère de rhodium(II) se traduisait par une différenciation importante des deux centres métalliques (**Figure 7**). Tout d'abord, une élongation de la liaison Rh¹-Rh² est observée, de 2,38-2,40 Å pour les complexes « nus » **30** et **31**, à 2,43-2,48 Å pour les formes complexées **29**, **28** et **32**. Par ailleurs, la charge partielle de Rh², qui est identique à celle de Rh¹ dans le dimère de rhodium **31** (+0,92), diminue de manière importante lors de la formation du métallo-carbène **28** (+0,72).

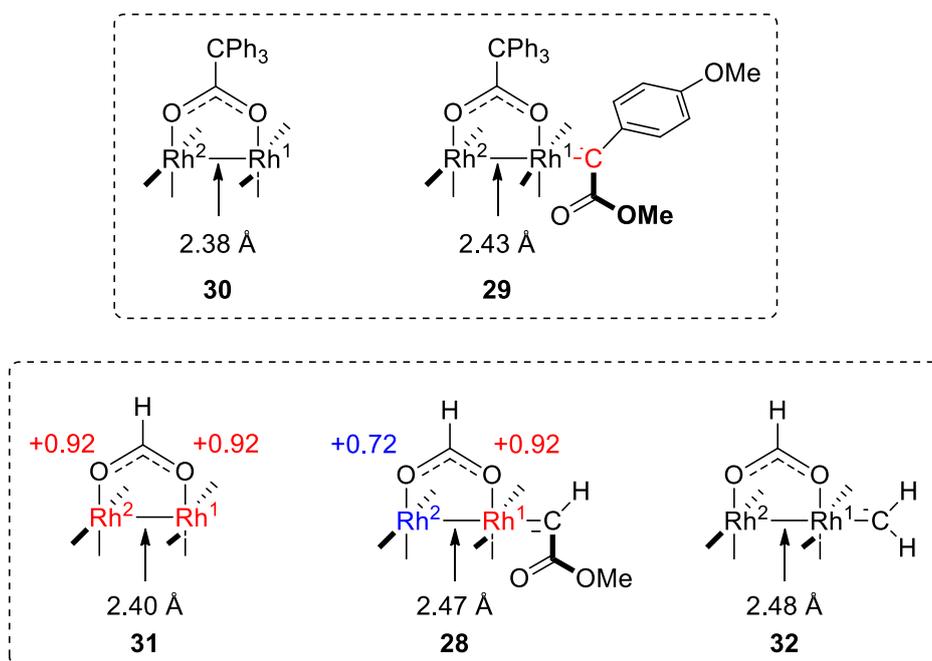


Figure 7 : Différenciation des centres métalliques lors de la formation d'un métallo-carbène de dirhodium.

Par ailleurs, les calculs DFT, ainsi que les études RMN et cristallographiques, ont permis d'établir que la fonction ester était perpendiculaire au carbène hybridé sp^2 . L'effet attracteur de l'ester s'exerce donc uniquement sur la liaison σ de la liaison Rh¹-C¹ car il n'y a

pas d'interaction directe entre le système π de la fonction carbonyle et l'orbitale p vacante du métallo-carbène (**Figure 8**).

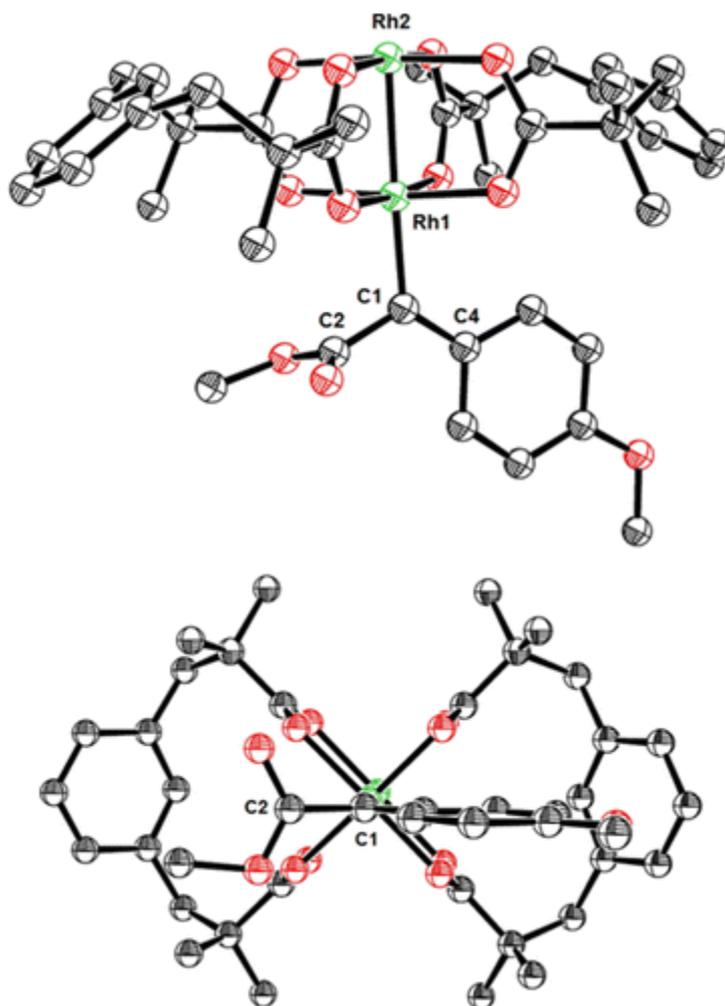


Figure 8 : Structure cristallographique d'un métallo-carbène de dirhodium.²¹

Après avoir évoqué ces aspects structuraux, nous allons maintenant exposer les différentes réactions impliquant les métallo-carbènes de dirhodium.

2.2.2. Insertion dans une liaison O-H

La première utilisation d'un catalyseur de type Rh_2L_4 en catalyse remonte à 1973 avec les travaux du groupe de Teyssié, Hubert et Noël. Ils ont ainsi rapporté que le carboxylate de rhodium $Rh_2(OAc)_4$ catalysait l'insertion du diazoacétate d'éthyle dans la liaison O-H de l'eau, des alcools et des acides carboxyliques (**Schéma 11**).²³

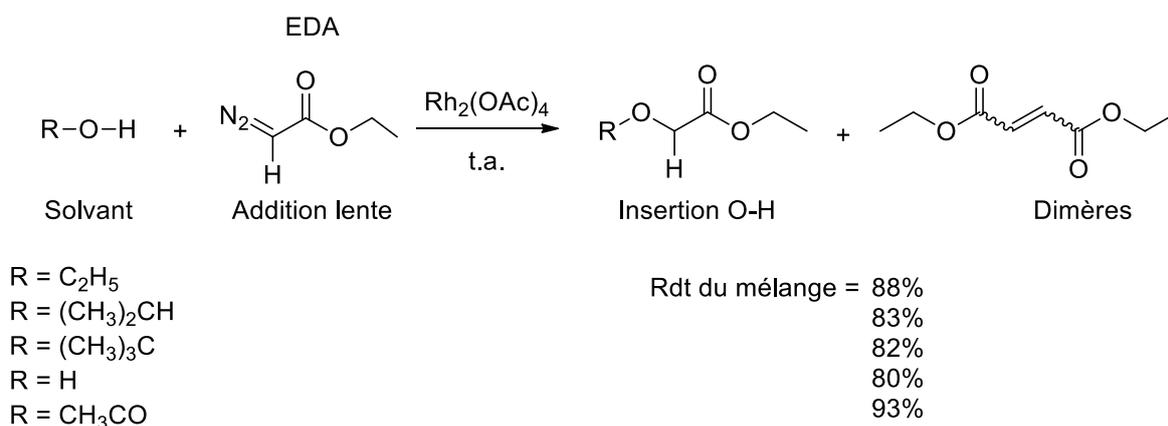


Schéma 11 : Réaction d'insertion de l'EDA dans des liaisons O-H.

Rapoport²⁴ et Moody^{25,26,27} ont ensuite étudiée la réaction d'insertion dans la liaison O-H en version intramoléculaire (**Schéma 12**). Cette approche, généralisable à de nombreux composés α -diazocarbonylés, permet ainsi de préparer des éthers cycliques.

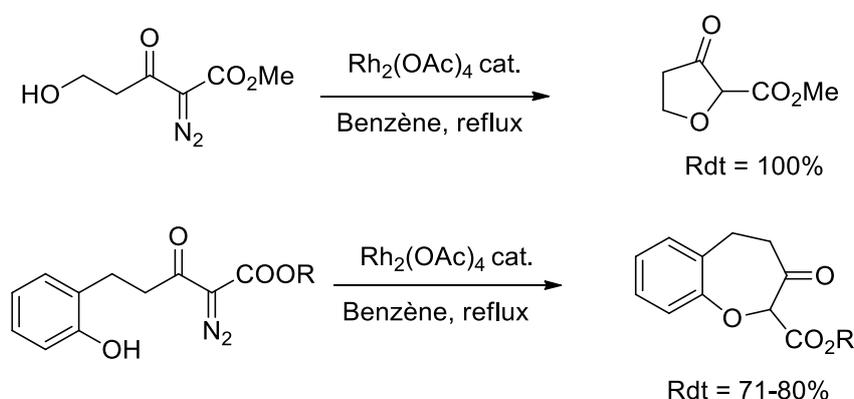


Schéma 12 : Réaction d'insertion O-H catalysée par le tétraacétate de dirhodium pour la formation d'éthers.

Plus récemment cette réaction a connu des applications en synthèse totale. Li et Yang ont notamment effectué la synthèse totale du (\pm)-Maoecrystal V, un diterpénoïde biologiquement actif isolé d'une herbe chinoise, en effectuant la réaction clé de cyclisation par décomposition du 2-diazophosphonoacétate **33** grâce à l'acétate de dirhodium dans le benzène avec 60% de rendement (**Schéma 13**).²⁸

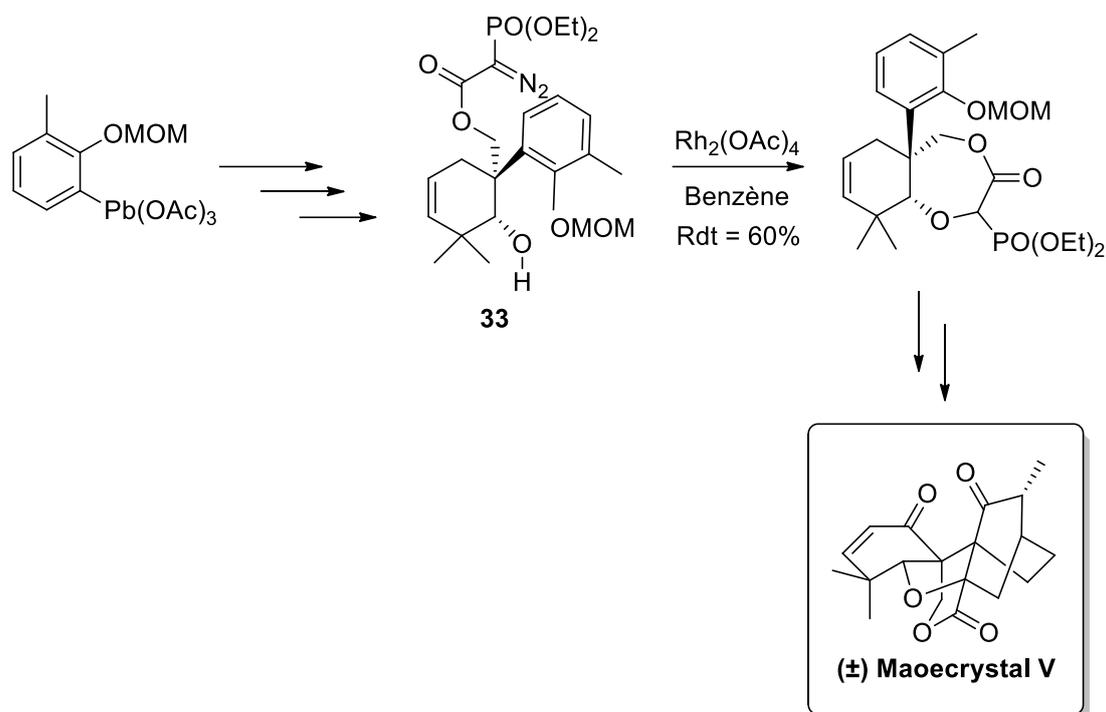


Schéma 13 : Synthèse totale du (±)-Maoecrystal V.

Par ailleurs les métallo-carbènes de Rh(II) ont également montré leur capacité à s'insérer dans les liaisons N-H.

2.2.3. Insertion dans une liaison N-H

Le tétraacétate de rhodium peut également être utilisé pour catalyser les réactions d'insertion dans les liaisons N-H. Le premier exemple a été décrit en 1980 par Ratcliffe pour construire le cycle β -lactame de carbapénèmes.²⁹ Dans cette étude, il a été montré que l'activation par voie photochimique du précurseur de métallo-carbène **34** conduit principalement à la formation du produit **36** résultant d'un réarrangement de Wolff, suivi du piégeage intramoléculaire du cétène. L'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ pour catalyser la réaction a alors permis d'inverser la sélectivité pour donner le carbapénème **35** résultant d'une insertion N-H avec un rendement d'environ 80%. Cette approche métallo-catalysée a ensuite été appliquée avec succès à la synthèse totale de la thiénamycine **37**, antibiotique d'origine naturelle, par les laboratoires Merck (*Schéma 14*).³⁰

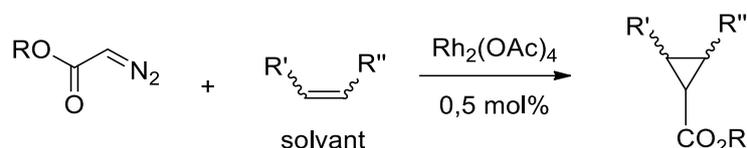


Schéma 15 : Réaction de cyclopropanation entre un diazo acétate et un alcène.

Malgré les résultats encourageants obtenus, cette réaction était systématiquement accompagnée par une dimérisation du métallo-carbène. Pour contourner ce problème, et éviter l'utilisation d'un très large excès d'alcène, Doyle³³ a envisagé d'ajouter le diazo ester goutte-à-goutte dans le milieu réactionnel. Ce paramètre est tout à fait déterminant afin de pouvoir effectuer la réaction avec une quantité équimolaire des deux substrats tout en conservant des rendements élevés (**Schéma 16**).

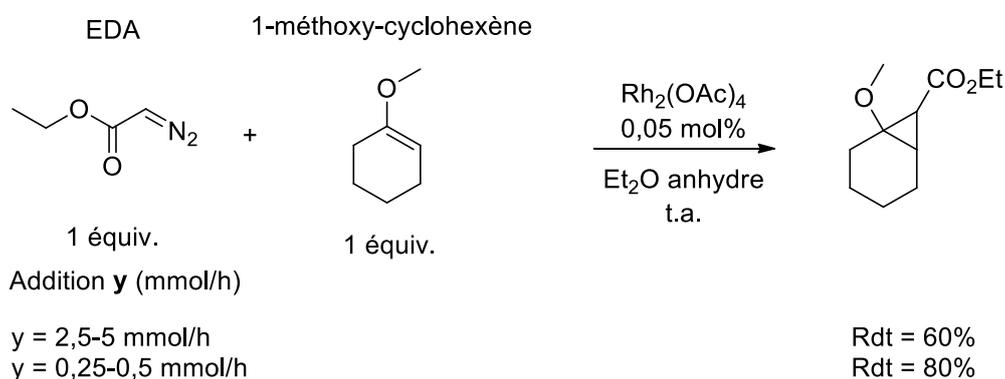


Schéma 16 : Réaction de cyclopropanation avec 1 équivalent d'alcène.

Plus récemment, ces réactions de cyclopropanation ont été incluses dans des cascades réactionnelles par l'équipe de Davies afin d'élaborer des squelettes complexes en une étape à partir de briques moléculaires simples. La cyclopropanation de diènes conjugués **38** par des diazoesters substitués par un groupement styryle **39** conduisent ainsi à un divinyle cyclopropane **40**. Dans les conditions de la réaction, celui-ci subit un réarrangement sigmatropique [3,3] de Cope pour donner le squelette cycloheptadiène **41**, produit d'une cycloaddition (4+3) formelle entre le diène et le métallo-carbène (**Schéma 17**).³⁴

Cette réaction d'insertion C-H, initialement catalysée par un sel d'argent, a ensuite été étendue à l'acétate de dirhodium(II) par le groupe de Teyssié.^{36,37} De manière similaire à la réaction de cyclopropanation, cette équipe a considéré des réactions intermoléculaires d'insertion du diazoacétate d'éthyle **2** dans des alcanes qui sont alors utilisés comme solvants (**Schéma 19**). A titre d'exemple, la réaction d'insertion dans le pentane catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ a donné quasi exclusivement les produits d'insertion dans les positions méthyléniques, alors que la transformation initiée par voie photochimique avait conduit à des proportions importantes de réaction sur les positions terminales.

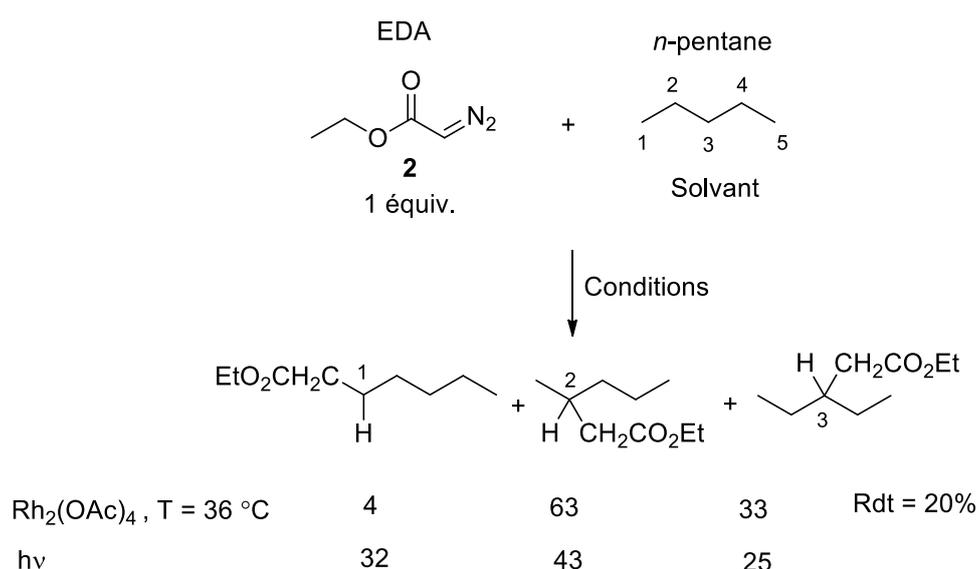
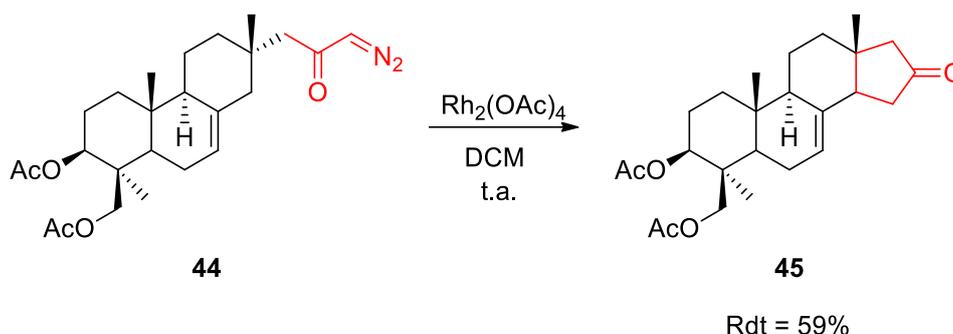


Schéma 19 : Insertion C-H intermoléculaire de l'EDA dans le pentane.

Afin de limiter les réactions de dimérisation, et favoriser ainsi la réaction d'insertion C-H, des versions intramoléculaires ont ensuite été proposées.

La 1^{ère} insertion C-H intramoléculaire de métallo-carbènes de Rh(II) a été publiée en 1982 par le groupe de Wenkert pour la construction du cycle à 5 chaînons d'un stéroïde.³⁸ La décomposition de la diazo cétone **44** issue du diacétate de virescenol B a ainsi conduit au squelette tétracyclique **45** en présence de tétraacétate de dirhodium (II) dans le dichlorométhane avec un rendement de 59% (**Schéma 20**).

Schéma 20 : Insertion C-H intramoléculaire catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Puisqu'elle permet la modification de liaisons C-H réputées inertes, la réaction d'insertion des métallo-carbènes a connu de nombreux développements permettant de l'appliquer aujourd'hui dans de nombreux domaines de la synthèse organique.³⁹ Au laboratoire, cette transformation a été exploitée afin de développer une réaction de fonctionnalisation de la liaison C-H sur la position anomérique des sucres *via* l'insertion 1,5 d'un métallo-carbène ancré sur la position 2 (**Schéma 21**). Cette séquence réactionnelle fait intervenir un bromoacétate qui permet d'abord de contrôler la stéréosélectivité d'une réaction de glycosylation pour conduire aux glycosides de configuration relative 1,2-*trans*. Ce groupement est ensuite transformé en un diazo ester précurseur de métallo-carbène qui permet la quaternarisation de la position anomère dans une seconde étape clé donnant accès à des cétopyranosides de configuration alpha et bêta. Le développement de cette transformation a notamment nécessité de moduler la réactivité des métallo-carbènes de Rh(II) en modifiant la nature des catalyseurs utilisés.

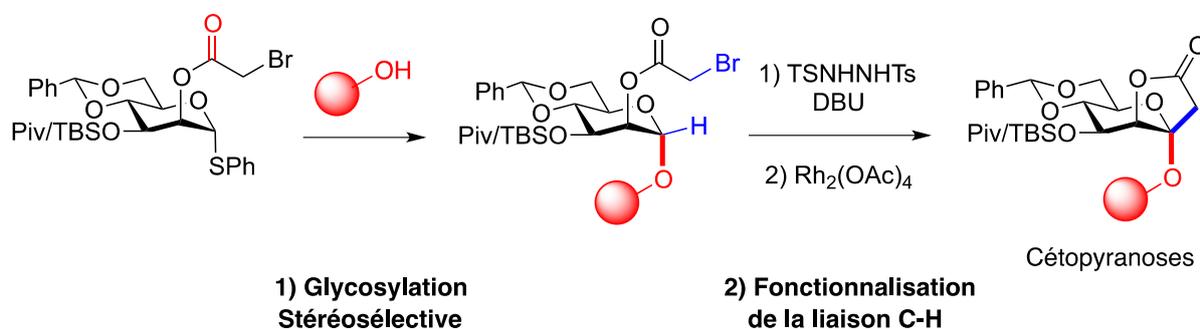


Schéma 21 : Synthèse de cétopyranose par fonctionnalisation de la liaison C-H anomérique des sucres.

Le développement de réactions chimiosélectives impliquant des métallo-carbènes nécessite de pouvoir contrôler leur réactivité en modulant les propriétés des complexes de Rh(II).

3. Modulation des propriétés des complexes de rhodiums (II)

Compte tenu de leurs structures, les complexes de type Rh_2L_4 peuvent conduire à des métallo-carbènes de réactivités différentes en fonction de la nature des ligands pontants. Une autre approche récente consiste à ajouter un ligand supplémentaire sur l'un des deux sites de coordination vacants. Afin de mettre en évidence l'influence que peuvent jouer les ligands pontants sur la réactivité des métallo-carbènes de Rh(II), nous allons tout d'abord exposer le mécanisme d'insertion C-H qui a été étudié en détail d'un point de vue théorique.

3.1. Mécanisme de la C-H insertion des métallo-carbènes de Rh(II) :

Des études expérimentales menées dans les années 1980 ont permis d'établir que la réactivité des liaisons C-H était d'autant plus importante qu'elles étaient riches en électrons. Ainsi, Taber a notamment montré que les méthylènes étaient plus réactifs que les méthyles malgré un encombrement stérique plus important (**Schéma 22**).⁴⁰

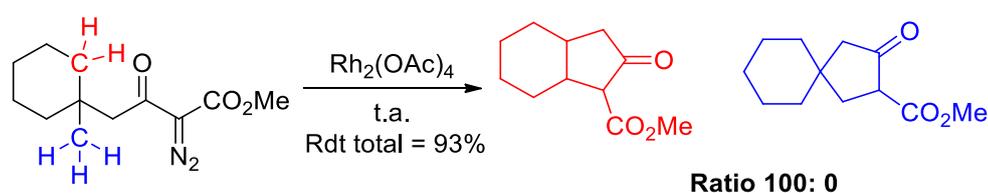


Schéma 22 : Sélectivité de la réaction de C-H insertion.

Cette réactivité a donné lieu à différentes propositions mécanistiques, et il a fallu attendre une étude théorique de Nakamura en 2002 pour définitivement établir le mécanisme de cette transformation.⁴¹

Ces travaux ont ainsi tout d'abord permis de confirmer le rôle distinct des deux centres métalliques dans la formation du métallo-carbène (**Schéma 23**). Dans une première étape, la complexation du composé diazoïque **47** à l'un des sites de coordination vacant du complexe bimétallique **46** conduit à la rupture de la liaison entre les deux atomes de rhodium. Le

rhodium Rh^2 terminal, chargé négativement, possède alors un degré d'oxydation (I) tandis que le second atome de rhodium Rh^1 , complexé au substrat, possède un degré d'oxydation (III) **48**. Une rétro-donation du Rh^1 conduit alors à l'expulsion de la molécule de diazote, étape lente de la transformation, et à la formation du métallo-carbène **49** dans un état singulet. A ce stade, le caractère électroattracteur des ligands pontants apparaît comme un élément primordial permettant d'expliquer l'électrophilie de ces espèces. La liaison C-H du substrat **50** est alors activée par interaction avec l'orbitale p vacante pour donner **51**. L'état de transition concerté asynchrone peut alors être formalisé grâce aux deux formes **51** et **52**. La première forme **51** rend compte de la formation de la liaison C-H précoce (la réaction a parfois été considérée comme un transfert d'hydrure) et du rôle d'accepteur d'électrons de Rh^1 . La seconde forme **52** illustre quant à elle le développement d'une charge positive partielle sur l'atome de carbone du substrat qui permet de rendre compte des régiosélectivités observées expérimentalement. Elle montre également le rôle de l'atome de rhodium Rh^2 , qui transfère sa densité électronique vers Rh^1 et participe ainsi à la formation de la liaison C-C. Cet état de transition concerté asynchrone est le plus souvent écrit sous la forme **53** qui permet de rendre compte de l'ensemble de ces caractéristiques.

3.2. Modulation de la réactivité des métallo-carbènes de Rh(II) par modification des ligands pontants :

La plupart des complexes de rhodium(II) appartiennent aux familles des carboxylates de dirhodium (II) et des carboxamidates de dirhodium (II) (**Figure 9**). Ils peuvent être obtenus par échange de ligands à partir du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, ou à partir du RhCl_3 . Du fait de leur grande stabilité ils sont par ailleurs largement accessibles commercialement.

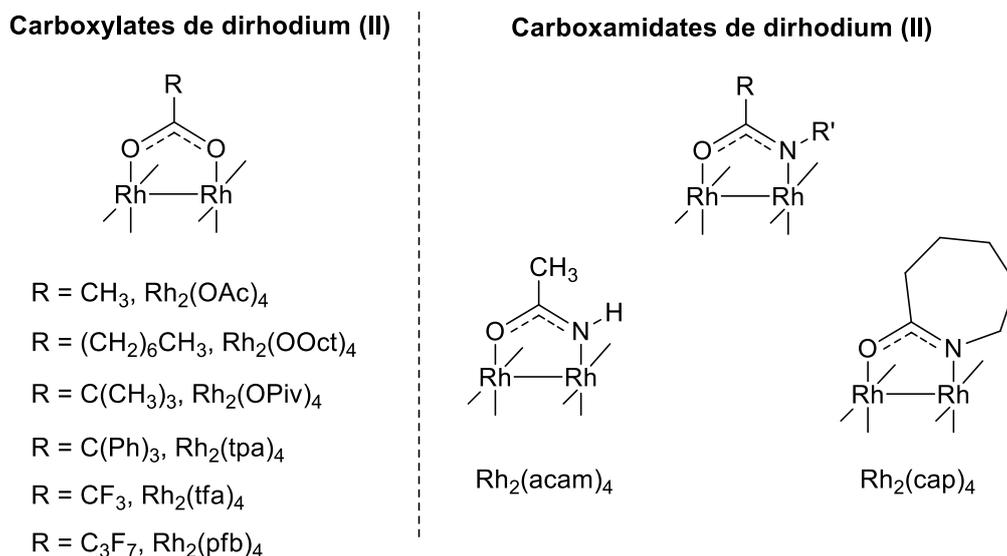


Figure 9 : Carboxylates et carboxamidates de dirhodium (II).

Les carboxamidates de dirhodium comme le $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ conduisent aux métallo-carbènes les moins électrophiles, tandis que les carboxylates de dirhodium donnent des espèces ayant une réactivité supérieure. Au-delà du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ qui est le plus couramment utilisé, les complexes possédant des ligands perfluorés, comme le $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$, conduisent à des métallo-carbènes extrêmement réactifs (**Figure 10**).

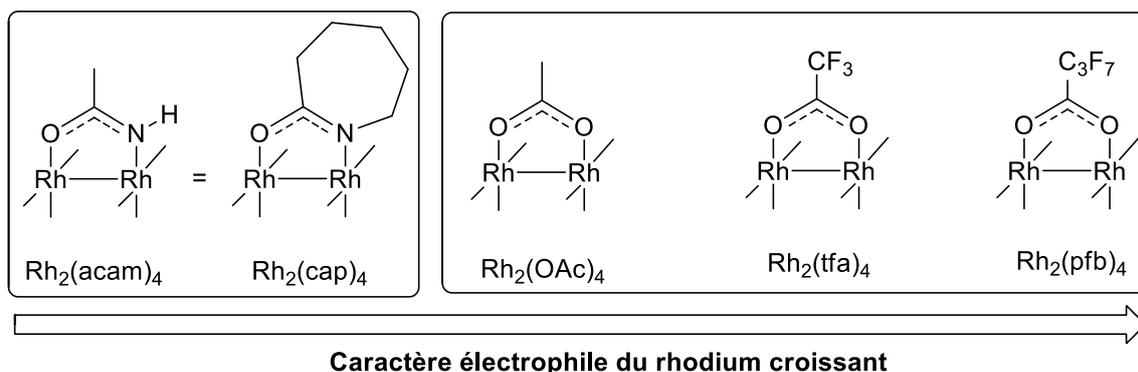


Figure 10 : Caractère électrophile de différents complexe Rh (II).

La modulation de la réactivité des métallo-carbènes de rhodium (II) en fonction de la nature du ligand pontant permet ainsi de modifier la sélectivité des transformations impliquant ces espèces.

Ainsi, lorsqu'une liaison C-H primaire et une liaison C-H tertiaire sont mises en compétition dans le substrat **54** (*schéma 24*), le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ conduit à une absence de sélectivité. Le $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ donne majoritairement le produit **56** résultant d'une insertion dans liaison C-H primaire, tandis que le $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$ conduit exclusivement au produit d'insertion **55** dans la position tertiaire. La réaction est donc ainsi totalement sélective de la position la plus réactive lorsque l'électrophile du métallo-carbène de Rh(II) est réduite. A l'inverse, un métallo-carbène fortement électrophile réagit avec la position primaire qui est moins encombrée.

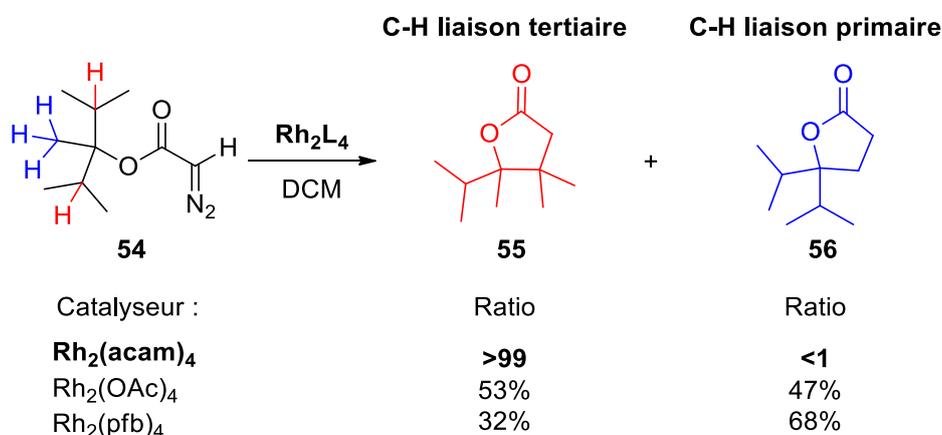


Schéma 24 : Sélectivité entre liaisons C-H tertiaire et une primaire selon la nature du ligand.

De même, la modulation de la réactivité des métallo-carbènes de Rh(II) par modification des ligands pontants permet de contrôler la chimiosélectivité, comme dans le cas du diazoester **57** qui peut conduire aux produits de C-H insertion **59** ou de cyclopropanation **58** (*Schéma 25*).⁴² L'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ pour décomposer ce substrat a ainsi exclusivement donné lieu à une cyclopropanation tandis que le $\text{Rh}_2(\text{pfb})_4$ conduit seulement à une C-H insertion. Une fois de plus, le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, qui conduit à un métallo-carbène de Rh(II) de réactivité intermédiaire, a donné un mélange 1 : 1 de **58** et **59**.

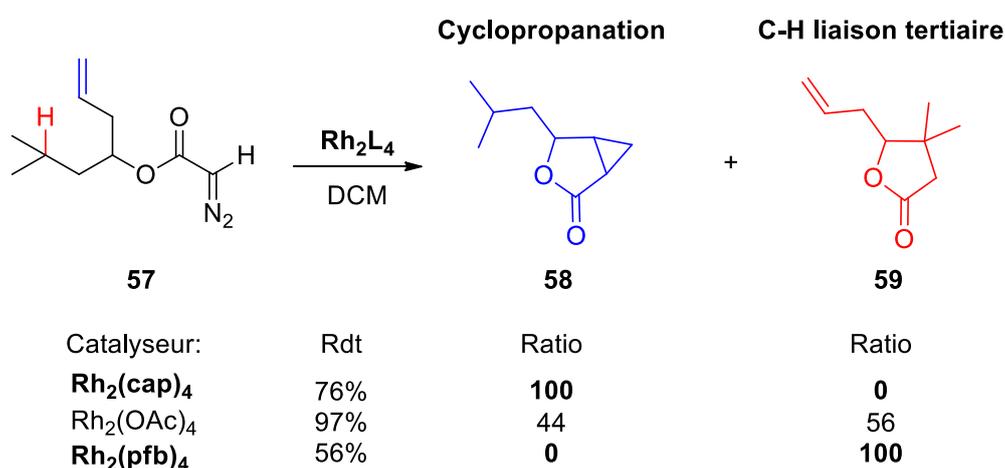
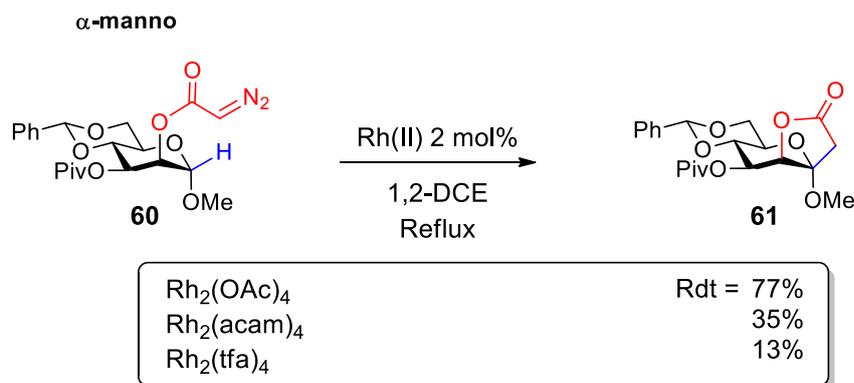
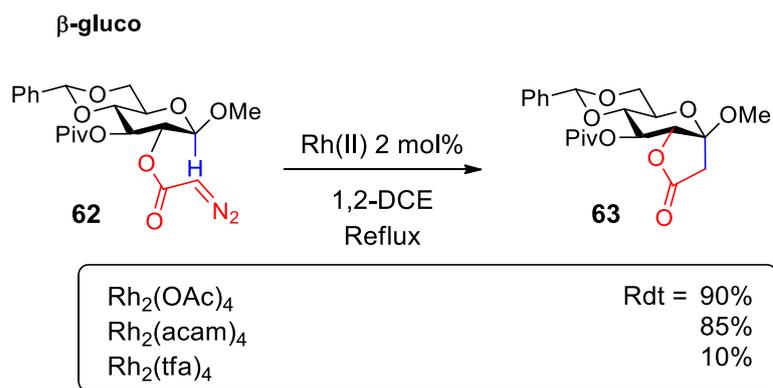


Schéma 25 : Sélectivité des carboxylates de rhodium (II) entre une réaction de C-H insertion et une cyclopropanation.

Au laboratoire, la modulation de la réactivité des métallo-carbènes de Rh(II) selon la nature du ligand pontant a participé au développement de la réaction de quaternarisation de la position anomérique des sucres par réaction d'insertion C-H.^{43,44} Sur le méthylglycoside de configuration α -manno **60**, seul le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ a permis de promouvoir efficacement la réaction d'insertion C-H en position 1,5 pour conduire à la lactone désirée **61** (*Schéma 26*). L'augmentation ou la diminution de la réactivité de l'espèce active, avec l'utilisation respective du $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$ ou du $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$, n'a en effet pas donné **61** avec des rendements satisfaisants.

Schéma 26 : Réaction d'insertion C-H dans la position anomérique en série α -manno.

En série β -gluco, la réaction de quaternarisation de la position anomérique a pu être effectuée efficacement en présence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ ou de $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$ comme catalyseurs, tandis que l'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$ a de nouveau donné de faibles quantités en lactone **63** (*Schéma 27*). La diminution de l'électrophilie du métallo-carbène n'a pas nui à l'efficacité de la réaction d'insertion dans la liaison C-H axiale car celle-ci est particulièrement activée par les effets stéréo-électroniques induits par la position anomérique.

Schéma 27 : Réaction d'insertion C-H dans la position anomérique en série β -gluco.

L'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$ s'est même avérée indispensable pour effectuer la quaternarisation d'un disaccharide. En effet, la décomposition du diazosucre **64** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ avait conduit à un mélange de la γ -lactone **65** souhaitée, et d'un produit secondaire **66** résultant d'une insertion 1,11-C-H dans l'un des groupements protecteurs de l'extrémité réductrice. L'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$ a alors permis de restaurer un processus

totalemment sélectif vis-à-vis de la position anomérique en diminuant la réactivité du métallo-carbène de Rh(II) (**Schéma 28**).

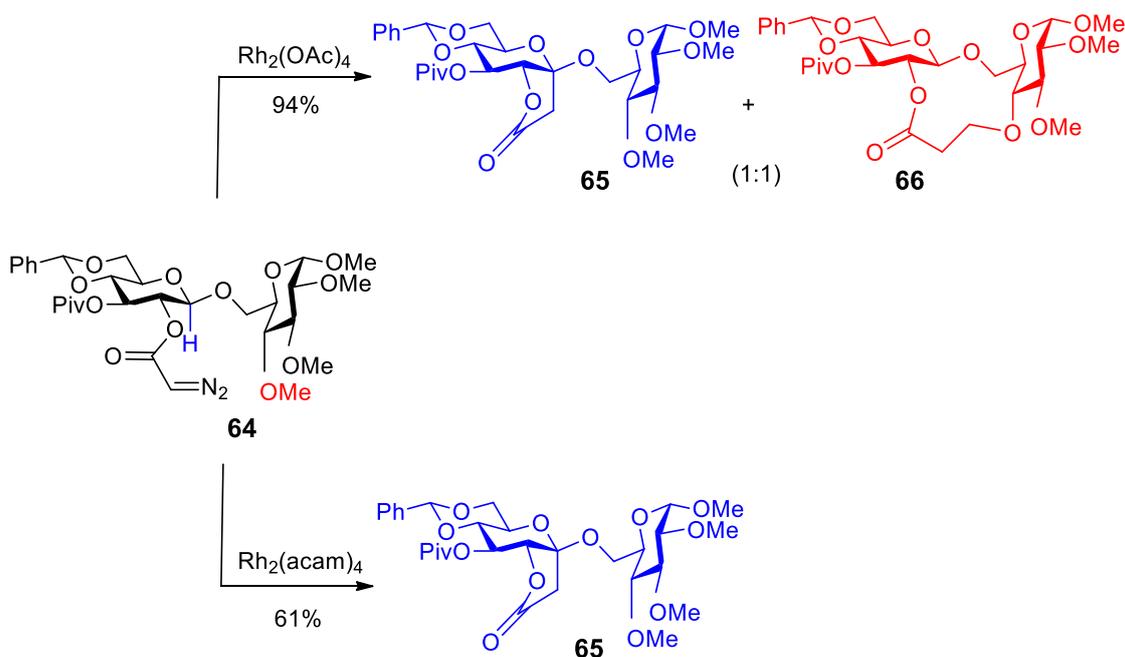


Schéma 28 : Rôle du ligand pontant dans la quaternarisation du disaccharide **64**.

Cette transformation est maintenant conduite à l'échelle du gramme sur les monosaccharides dans le cadre de développements synthétiques, mais les conditions de sa mise en œuvre, et notamment sur de larges échelles, nécessitent d'apporter des améliorations à la procédure expérimentale.⁴⁵ En effet, afin de limiter la réaction de dimérisation qui est hautement compétitive, la vitesse d'addition du diazosucre doit être de 15 à 20 $\mu\text{mol/h}$, et le milieu réactionnel fortement dilué. A l'échelle du gramme, la durée de la réaction dépasse ainsi une semaine et le volume de 1,2-dichloroéthane, qui doit être strictement anhydre pour éviter la formation de produits secondaires, est de l'ordre de 500 mL. Dans ce contexte, la modulation de la réactivité du métallo-carbène pourrait constituer un moyen d'améliorer les conditions expérimentales de cette transformation (**Schéma 29**).

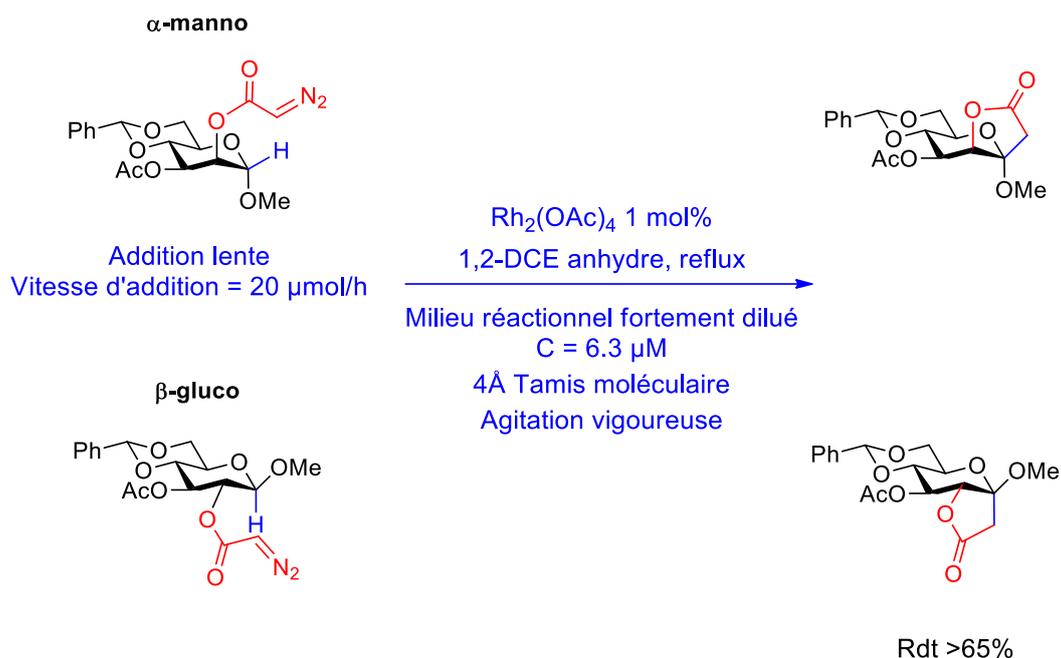


Schéma 29 : Quaternarisation de la position anomérique à large échelle.

Bien qu'ayant permis de régler des problèmes de sélectivité en série β -gluco, la modulation de la réactivité du métal-carbène induite par les ligands pontants n'offre pas la possibilité d'améliorer la mise en œuvre de cette réaction sur de larges échelles. Dans ce contexte, nous avons envisagé d'utiliser des complexes dont l'un des deux sites de coordination vacant serait occupé par un ligand supplémentaire. Notre attention s'est plus particulièrement orientée vers des complexes formés à partir du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et des carbènes-*N*-hétérocycliques décrits récemment.

3.3. Les complexes Rh_2L_4 .Carbène-*N*-Hétérocyclique

La complexation des sites de coordination axiaux des complexes de type Rh_2L_4 constitue un objet d'étude depuis de nombreuses années. Il a ainsi été montré que le solvant de la réaction pouvait se lier au catalyseur et entrer en compétition avec le substrat. Ce phénomène, étudié plus particulièrement par l'équipe de Pirrung, se matérialise par une cinétique de type Michaelis-Menten pour plusieurs transformations impliquant des métal-carbènes de Rh(II).^{46,47} Des solvants possédant un caractère fort basique au sens de Lewis, comme l'acétonitrile et le tétrahydrofurane, conduisent ainsi à une inhibition de la réaction.

Afin d'éviter ce phénomène, ces transformations sont le plus souvent effectuées dans des solvants halogénés tels que le dichlorométhane ou le 1,2-dichloroéthane.

3.3.1. Modulation de la réactivité des complexes Rh_2L_4 par introduction de ligands axiaux

Au-delà de ces effets néfastes, l'addition d'un ligand en position axiale peut également amener des améliorations aux transformations impliquant des métallo-carbènes de Rh(II). Ainsi, lors de la synthèse d'un dérivé de l'Ascomycine **67**, macrocycle aux propriétés immunosuppressives, l'étape clé d'insertion dans la liaison O-H n'a pu être conduite qu'avec des rendements modestes avec les catalyseurs classiquement utilisés (**Schéma 30**).⁴⁸ Un rendement de 55% a finalement pu être obtenu sur une échelle de 20 g en utilisant la tétraméthylurée (TMU) comme co-solvant de la réaction. L'effet de cet additif a été interprété comme étant dû à la formation du complexe $Rh_2(1\text{-adaman})_4\text{-TMU}$ dans le milieu réactionnel.

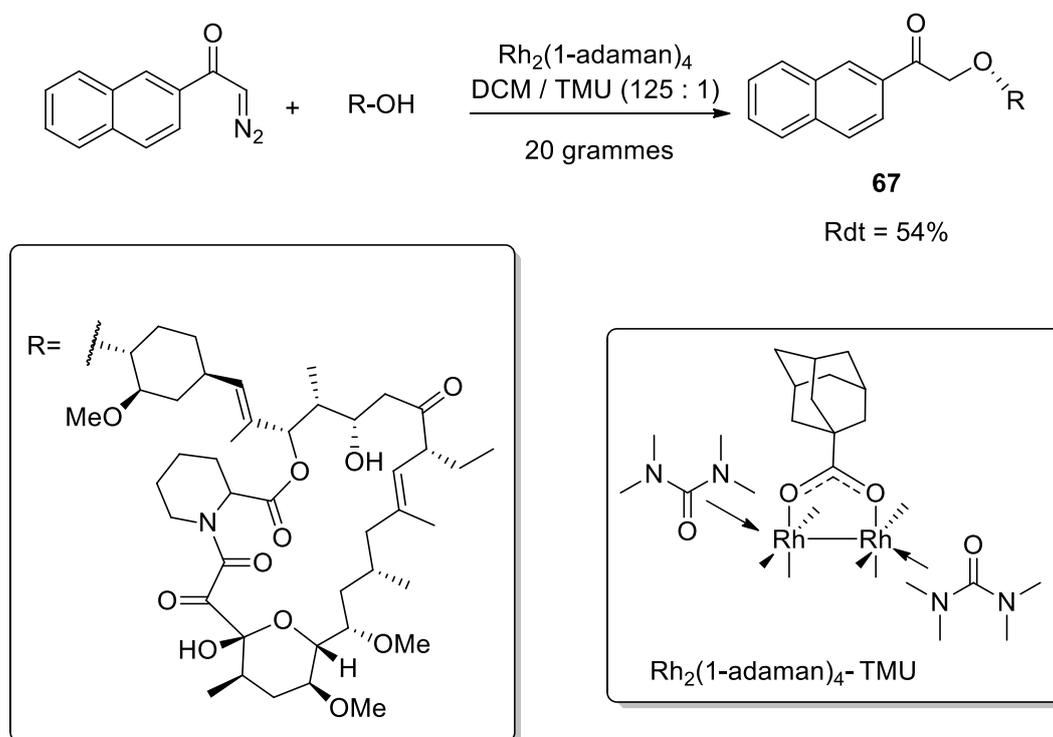


Schéma 30 : Synthèse de l'Ascomycine par insertion O-H impliquant la tétraméthylurée comme additif.

Plus récemment, la formation d'adduits entre les complexes de type Rh_2L_4 et les carbène-*N*-Hétérocycliques a été rapportée et leurs propriétés catalytiques ont été étudiées.

3.3.2. Les carbène-*N*-Hétérocycliques : généralités

Le premier carbène-*N*-hétérocycle (NHC) a été isolé en 1991 par Arduengo.⁴⁹ Ce carbène, le 1,3-di(adamantyl)imidazol-2-ylidène ou IAd **68** (**Figure 11**), est caractérisé par une stabilité cinétique et thermodynamique remarquable qui ont permis de l'isoler. Il est constitué d'un cycle à 5 chaînons incluant deux atomes d'azotes qui entourent et stabilisent le carbone électrodéficient. Ces atomes d'azote portent un groupe adamantyle. Le cycle contient par ailleurs une insaturation au niveau des deux atomes de carbones C₄ et C₅.

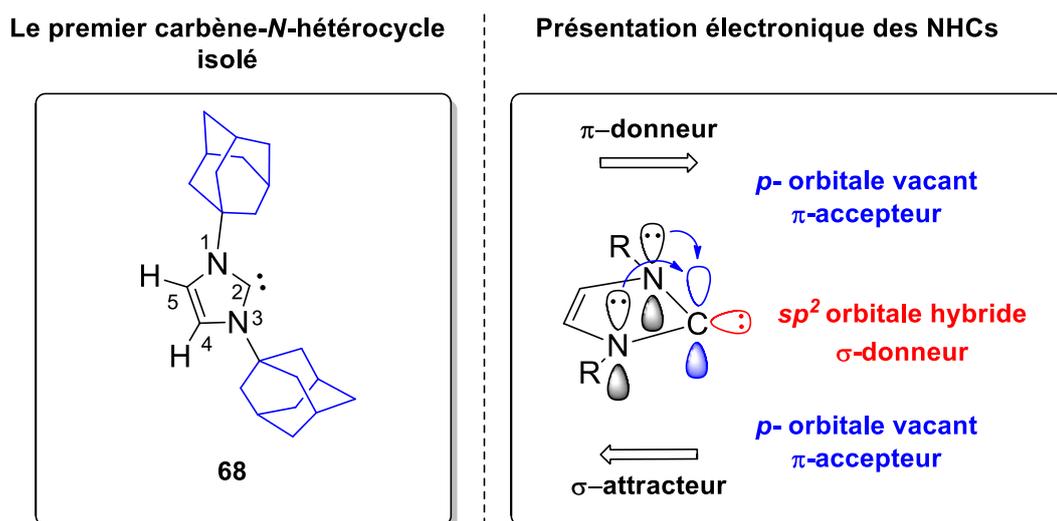


Figure 11 : Le 1^{er} NHC isolé et la présentation électronique des NHCs.

Ces types de carbènes sont dans un état singulet, avec une hybridation de type sp^2 . Le doublet non-liant constitue l'HOMO et donne à ces espèces un caractère fortement σ -donneur. L'orbitale vacante de type p constitue la LUMO et leur confère un caractère π -accepteur (**Figure 11**). Les substituants R de l'atome d'azote, de type adamantyle dans **68**, empêchent la dimérisation et contribuent donc très largement à la stabilité des NHC. De même, la présence de la double liaison dans le cycle lui donne un caractère aromatique.

A la suite de l'IAd, de nombreux autres NHCs ont été rapportés (**Figure 12**). De nombreux NHCs ont ainsi leurs atomes d'azotes substitués par des aryles (**70** et **71**) ou des alkyles (**69**), tandis que le cycle peut être insaturé comme dans les cas de **70** et **71**, ou saturé comme dans **72** et **73**.⁵⁰

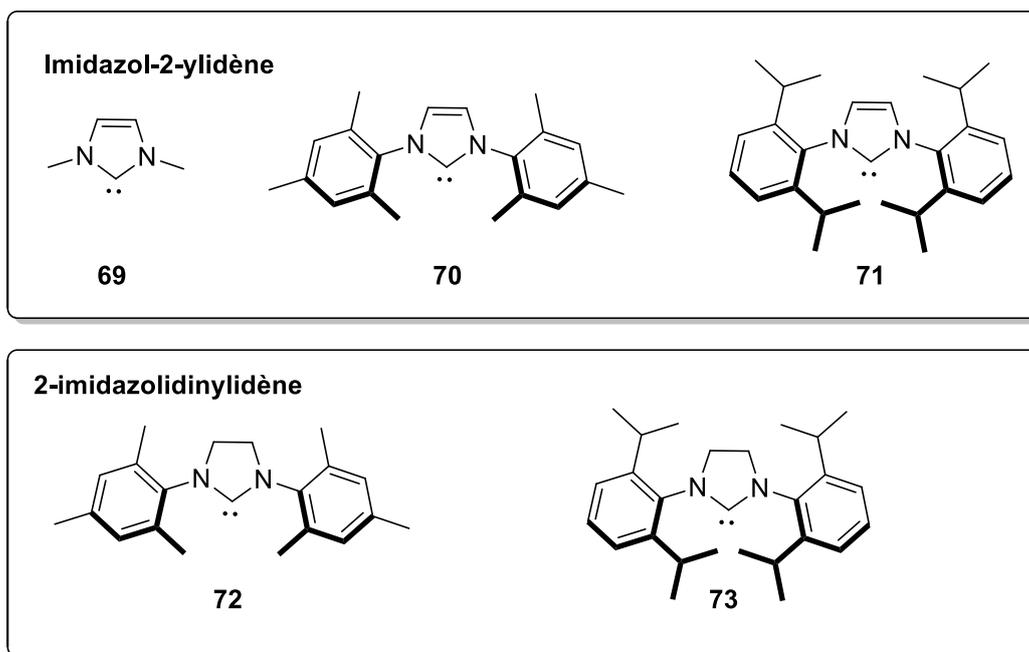


Figure 12 : Quelques exemples de NHC.

Par ailleurs, les NHCs peuvent aussi exister sous forme d'un cycle à 6 chaînons (**78**), ou être constitués d'autres hétérocycliques à 5 chaînons comportant 3 atomes d'azote (**76**), 1 seul atome d'azote (**77**), ou d'autres hétéroatomes comme le soufre ou l'oxygène (**74** et **75** respectivement) (**Figure 13**).

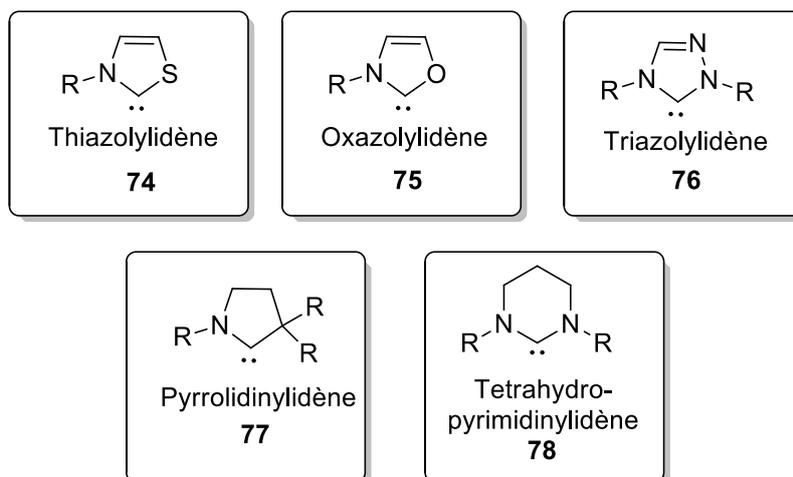


Figure 13 : Autres familles de NHCs.

Malgré cette diversité structurale, les NHCs les plus utilisés restent ceux de type imidazol-2-ylidène **79** et 2-imidazolidinylidène **80** qui seront principalement abordés dans ce

manuscrit pour la complexation par les métaux de transition, et plus particulièrement avec le rhodium pour la formation de complexes de type Rh_2L_4 (**Figure 14**).

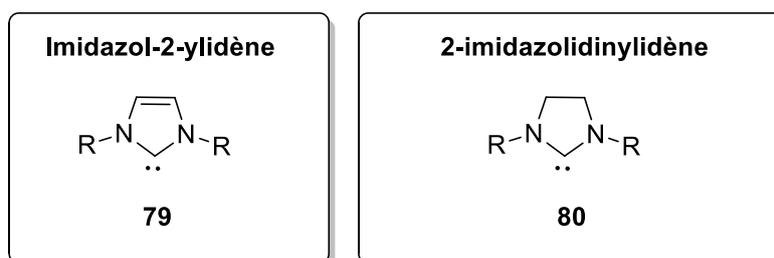


Figure 14 : NHCs les plus utilisés.

3.3.3. Les complexes Rh_2L_4 .NHC

Comme abordé précédemment, le caractère nucléophile des NHCs provient du doublet d'électron non-liant situé dans le plan du cycle. Ceci rend ces molécules capables d'exercer une σ -donation, et par conséquent se lier à des composés électrophiles comme les complexes de métaux de transition (**Figure 15**).

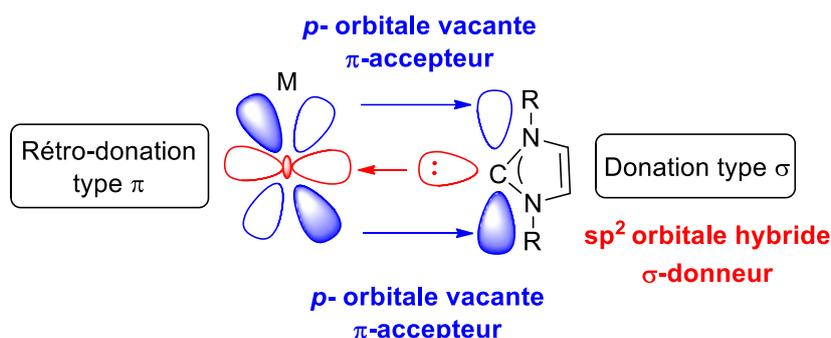


Figure 15 : Liaisons entre métal de transition et NHC.

L'utilisation des NHCs comme ligands des métaux de transition conduit à la formation d'une liaison simple entre les deux espèces. En effet, la rétro-donation du métal vers l'orbitale p vacante du NHC est très faible. Ce caractère de simple liaison entre le métal et le C_2 donne ainsi la possibilité d'une rotation autour de cette liaison. Compte tenu de leurs propriétés et de leurs diversités structurales, les NHCs deviennent des ligands de choix en complément des phosphines pour une complexation avec divers métaux de transition.⁵¹

Dans ce contexte, la formation de complexes entre les précurseurs de rhodium de type Rh_2L_4 et les NHCs ont fait l'objet d'études précoces par Arduengo et Snyder au début des années 2000.⁵² Ils ont préparé le premier complexe $Rh_2L_4.NHC$ à partir du tétrapivalate de Rh(II) **81** et le carbène 1,3,4,5-tétraméthylimidazol-2-ylidène **82** (**Schéma 31**). L'obtention du complexe **83** stable et cristallin a permis d'effectuer des études par diffraction des rayons X⁵² qui ont montré un allongement de la liaison Rh-Rh par rapport au complexe Rh_2L_4 natif.

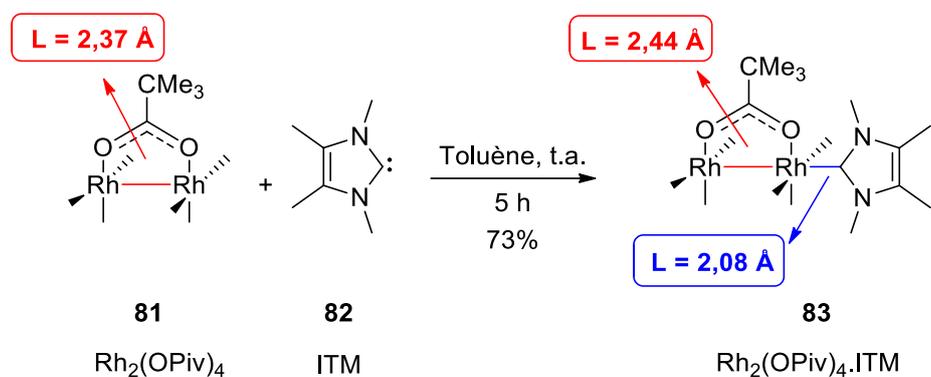


Schéma 31 : Le $Rh_2(OPiv)_4.ITM$, premier complexe Rh(II).NHC.

Les propriétés catalytiques du complexe $Rh_2(OPiv)_4.ITM$ ont ensuite été étudiées dans le cadre d'une réaction de C-H insertion et de réactions impliquant des alcynes (**Schéma 32**). Les résultats ont montré une capacité identique du complexe $Rh_2(OPiv)_4.ITM$ à effectuer ces transformations en comparaison au $Rh_2(OPiv)_4$. Les auteurs ont interprété ces résultats comme provenant d'une possible décomposition du complexe $Rh_2(OPiv)_4.ITM$ **83** dans le milieu réactionnel du fait de son instabilité.

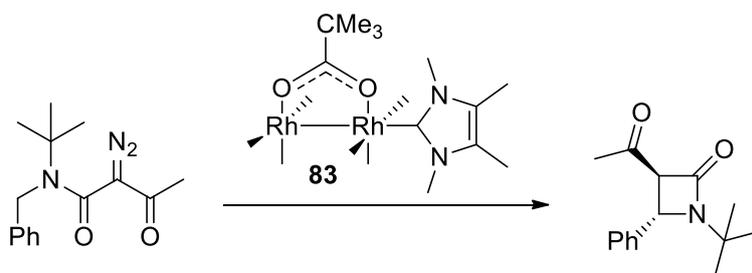


Schéma 32 : Réaction de C-H insertion catalysée par le complexe $Rh_2(OPiv)_4.ITM$.

À partir du tétraacétate de dirhodium(II), l'équipe de Gois a ensuite préparé les complexes **84** et **85** avec les NHCs (IPr) et (SIPr), qui présentent une plus forte contrainte

stérique, dans le but de stabiliser la liaison carbone-métal (**Schéma 33**).⁵³ L'obtention de structures cristallines a permis de confirmer l'allongement de la liaison Rh-Rh préalablement observée.

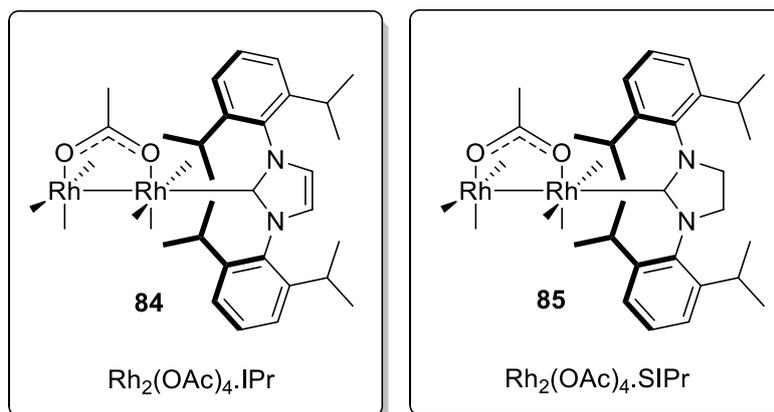


Schéma 33 : Les catalyseurs $\text{Rh}_2\text{L}_4 \cdot \text{NHC}$ préparés par l'équipe de Gois.

Pour mieux comprendre l'effet des NHCs en tant que ligands axiaux sur les complexes de dirhodium(II), les propriétés de différents adduits, comme les longueurs des liaisons, l'index de Wiberg (WI) ou les charges atomiques, ont été calculées et comparées à celles du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**Figure 16**).

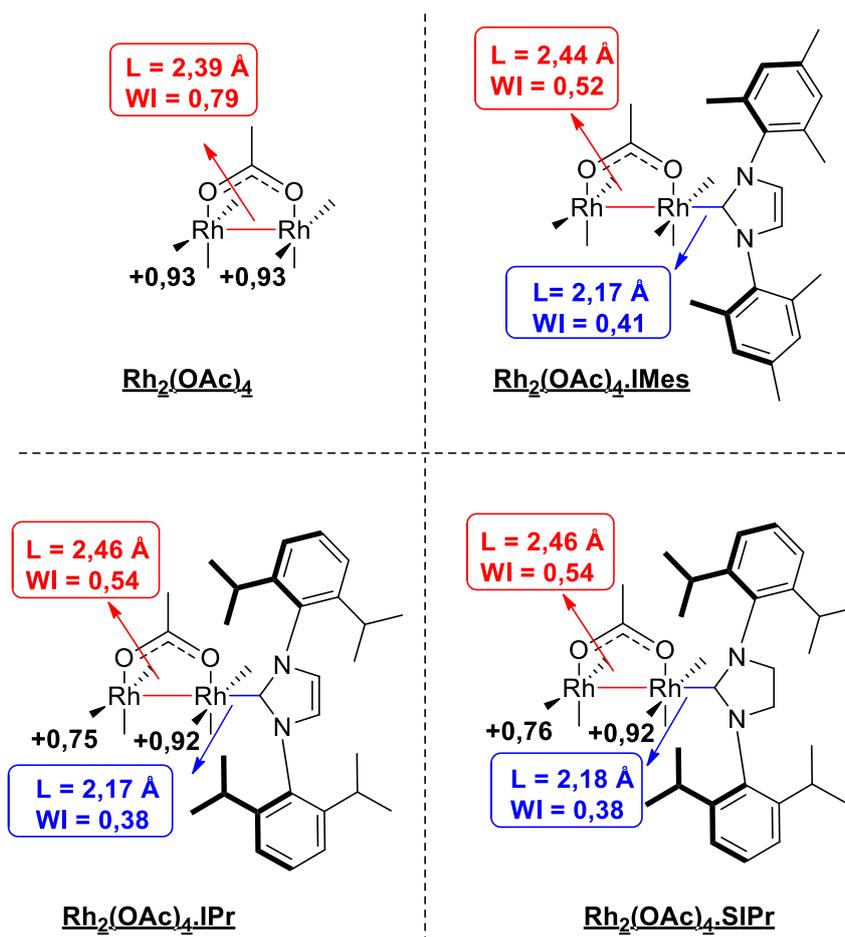


Figure 16 : Comparaison des complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IPr et $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.SIPr avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

La complexation d'un ligand IPr ou SIPr au tétraacétate de dirhodium(II) conduit à un allongement de la longueur de la liaison Rh-Rh à 2,46 Å, contre 2,39 Å pour $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. L'indice de liaison entre les deux atomes de rhodium a quant à lui considérablement diminué (0,79 pour le complexe natif contre 0,54 pour les formes complexées à IPr et SIPr). La complexation d'un ligand NHC à l'un des atomes de rhodium conduit également à une différenciation importante des charges atomiques des deux atomes de rhodium dans le complexe organométallique. Il est à noter que des complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.(NHC)₂ possédant un ligand sur chacun des deux sites de coordination vacant ont également été rapportés par cette même équipe.

Après avoir évoqué l'influence des ligands NHC sur la structure des complexes de type Rh_2L_4 , nous allons maintenant rapporter leurs propriétés catalytiques.

Lors de leur publication de 2007 sur la synthèse et la caractérisation des complexes $\text{Rh}_2\text{L}_4\cdot\text{NHC}$,^{53,54} Gois *et coll.* ont également rapporté que ces complexes étaient susceptibles de catalyser l'arylation du *para*-méthoxy benzaldéhyde **86** par l'acide phénylboronique **87** (**Schéma 34**). Dans un mélange 1,2-diméthoxyéthane (DME) / eau, ils ont ainsi montré qu'en présence de 3 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, de 3 mol% de chlorure d'imidazolium **89** ou **90** et d'un équivalent de $t\text{BuOK}$, ce mélange conduisait à l'alcool secondaire **88** avec un rendement supérieur à 95%. En l'absence de l'une des deux espèces catalytiques, la réaction n'a par contre pas lieu. Cette transformation a par ailleurs été étendue à une large diversité d'aldéhydes et d'acides boroniques aromatiques.

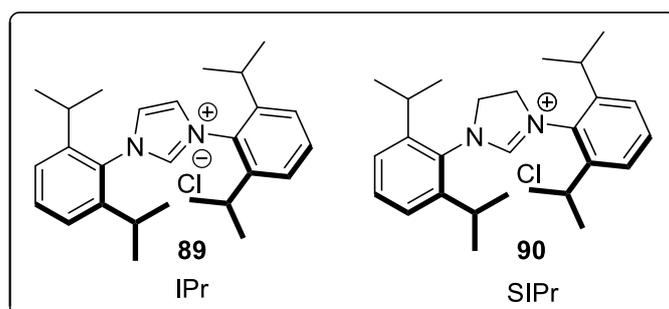
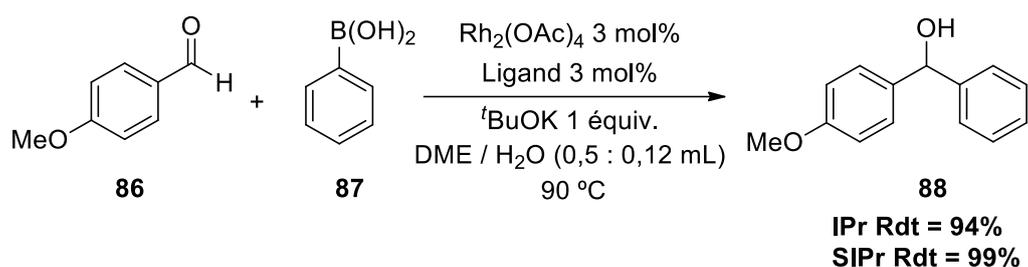


Schéma 34 : Arylation du *para*-méthoxy benzaldéhyde par l'acide phénylboronique en présence du $\text{Rh}_2\text{L}_4\cdot\text{NHC}$.

En 2007, Jang *et coll.* ont également décrit la synthèse, la caractérisation ainsi que les propriétés catalytiques du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IPr}$ **84**.⁵⁵ Ils ont appliqué ces nouveaux catalyseurs à la réaction d'oxydation allylique de **91** en **92** par l'hydropéroxyde de *tert*-butyle (TBHP) (**Schéma 35**). Si Doyle⁵⁶ avait précédemment montré que le tétraacétate de dirhodium (II) était peu efficace pour catalyser cette transformation, le complexe **84** s'est quant à lui montré nettement plus efficace. Cet effet a été attribué à la diminution de la charge atomique de l'atome de rhodium terminal lors de la complexation du NHC qui favoriserait son oxydation par formation d'un couple $\text{Rh}^{4+}/\text{Rh}^{5+}$ qui serait l'espèce catalytique impliquée dans cette réaction.

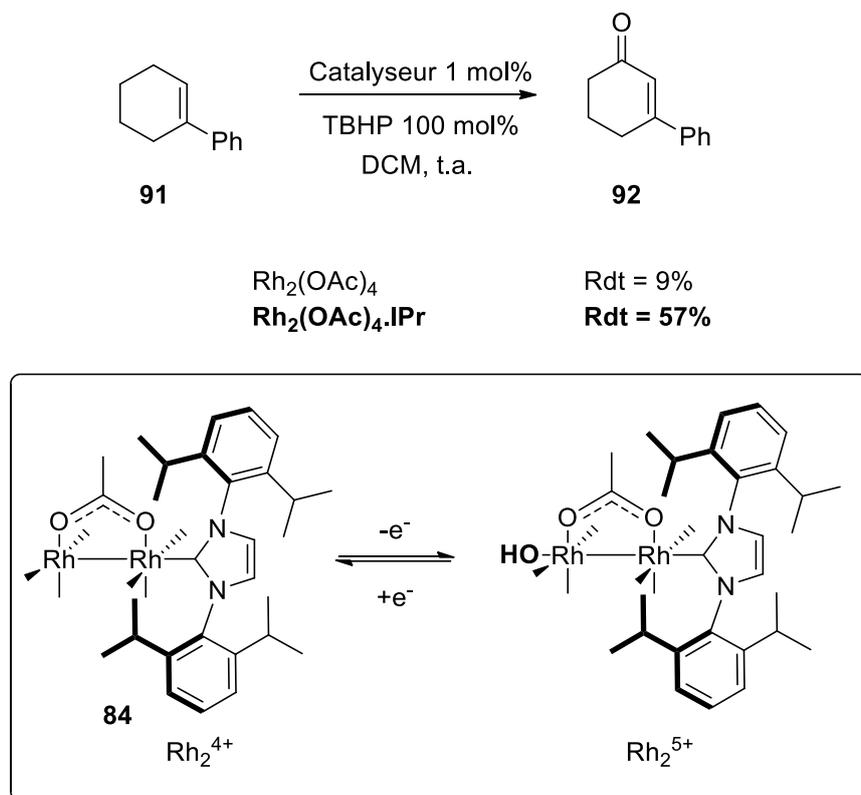


Schéma 35 : Oxydation allylique par $\text{Rh}_2\text{L}_4.\text{NHC}$.

En 2009, l'équipe de Kim *et coll.* a développé une réaction de fonctionnalisation de liaison C-H sp^2 impliquant les complexes de Rh(II) **96** pour la synthèse de composés de type bi-aryle.⁵⁷ Alors que le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ n'a conduit à aucun couplage entre la benzo[*h*]quinoline **93** et le bromobenzène **94** en présence de *tert*-butylate de sodium, l'ajout de chlorure de *N,N*-mésityl-imidazolium a permis la formation du produit désiré **95** (Schéma 36).

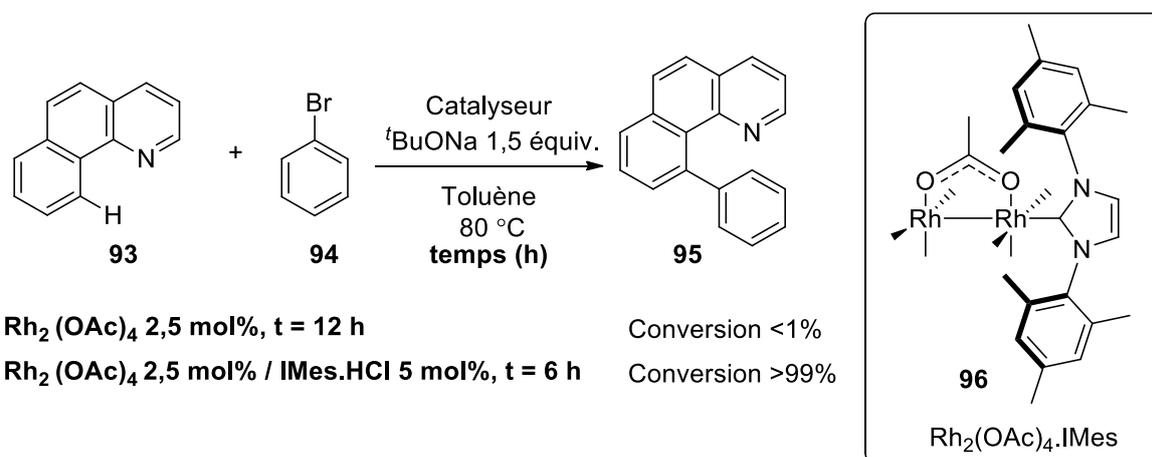


Schéma 36 : Fonctionnalisation C-H intermoléculaire catalysée par un complexe $\text{Rh}_2\text{L}_4.\text{NHC}$.

Enfin, les complexes $Rh_2L_4.NHC$ ont été utilisés dans des réactions plus classiques pour les dimères de rhodium(II) telle que la décomposition de diazoamides en vue de promouvoir une réaction d'insertion C-H intramolécule. ^{58,59} Cette transformation, connue pour donner des mélanges de β - et γ -lactames par insertion 1,4 et 1,5 C-H, a été étudiée sur une large diversité de substrats portant un substituant sulfonate, cétone, ou phosphonate. Alors que la décomposition du diazoamide **97** par le $Rh_2(OAc)_4$ a principalement conduit au γ -lactame **98**, une chute de sélectivité a été observé en présence de $Rh_2(OAc)_4.IPr$ avec l'apparition du β -lactame **99** en forte proportions et du produit **100** provenant d'un réarrangement par migration 1,2 (**Schéma 37**). Le complexe $Rh_2(OAc)_4.SIPr$ donne quant à lui un résultat similaire au catalyseur natif avec un temps de réaction qui est très largement augmenté.

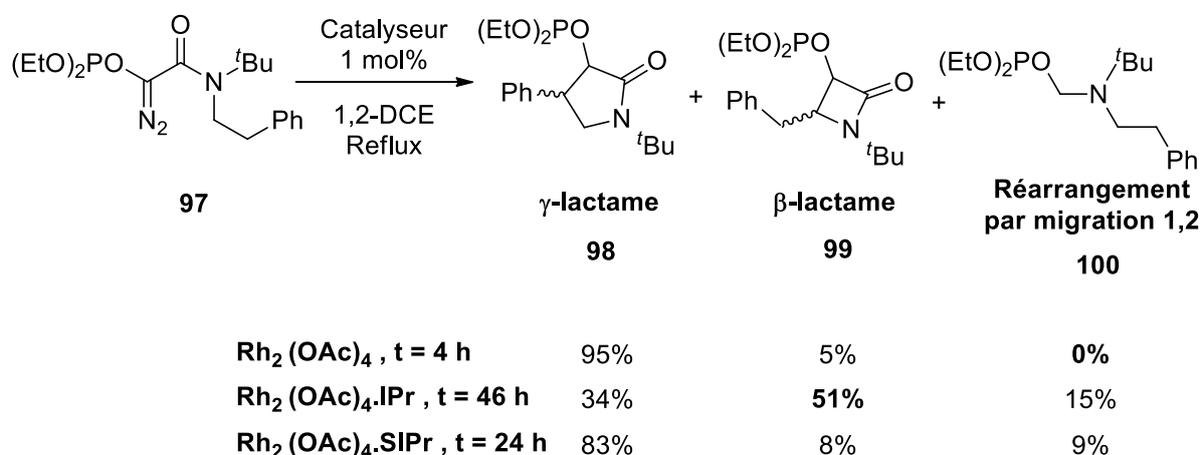
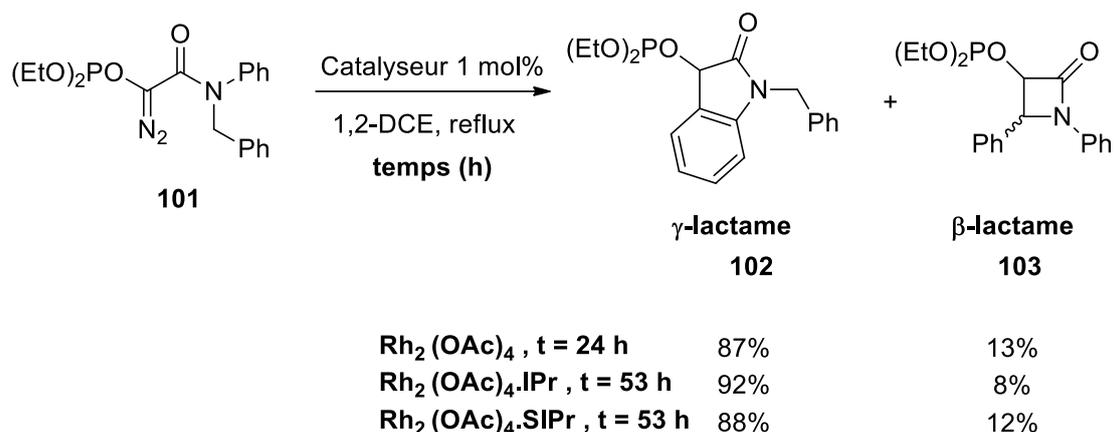


Schéma 37 : Réaction d'insertion C-H catalysée par un complexe $Rh_2L_4.NHC$.

L'étude d'un autre substrat, dans lequel le groupement *tert*-butyle substituant l'atome d'azote a été remplacé par un phényle, a donné des résultats contrastés (**Schéma 38**). En effet, la décomposition du diazoamide **101** par le $Rh_2(OAc)_4$ et les $Rh_2(OAc)_4.NHC$ a conduit à des sélectivités similaires entre les deux lactames **102** et **103**, tandis que le produit de réarrangement n'a jamais été observé quel que soit le catalyseur utilisé.

Schéma 38 : Réaction d'insertion C-H catalysée par un complexe $\text{Rh}_2\text{L}_4.\text{NHC}$.

Dans ce contexte, où la décomposition des diazo esters par les complexes $\text{Rh}_2\text{L}_4.\text{NHC}$ n'a jamais été étudiée, ce travail de thèse s'est donc centré autour de cette problématique.

4.Objectifs des travaux de thèse

Les complexes $\text{Rh}_2\text{L}_4.\text{NHC}$ n'ayant été que très peu étudiés dans le cadre de la chimie des composés diazoïque, nous avons donc tout d'abord envisagé dans une première partie d'étudier leurs propriétés catalytiques vis-à-vis des diazoesters (**Schéma 39**). Dans de ce premier chapitre, les difficultés rencontrées lors de la préparation de ces complexes organométalliques seront d'abord abordées. La décomposition de diazo acétates, diazo cétoesters et diazo malonates par ces catalyseurs sera ensuite traitée ce qui permettra de mettre en évidence des sélectivités inédites. Enfin, le développement d'un système catalytique commutable qui pourrait connaître des développements futurs pour l'élaboration de molécules complexes sera exposé.

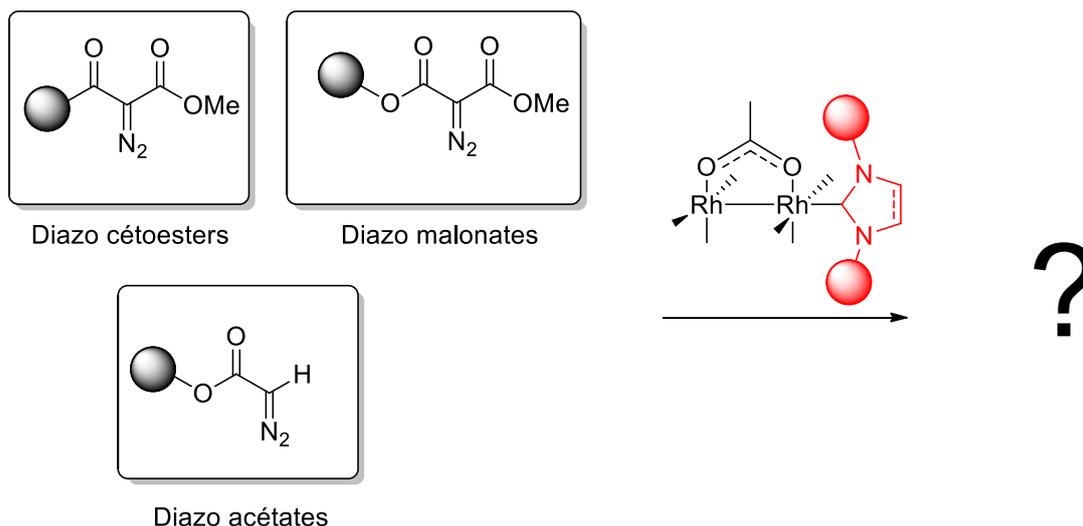
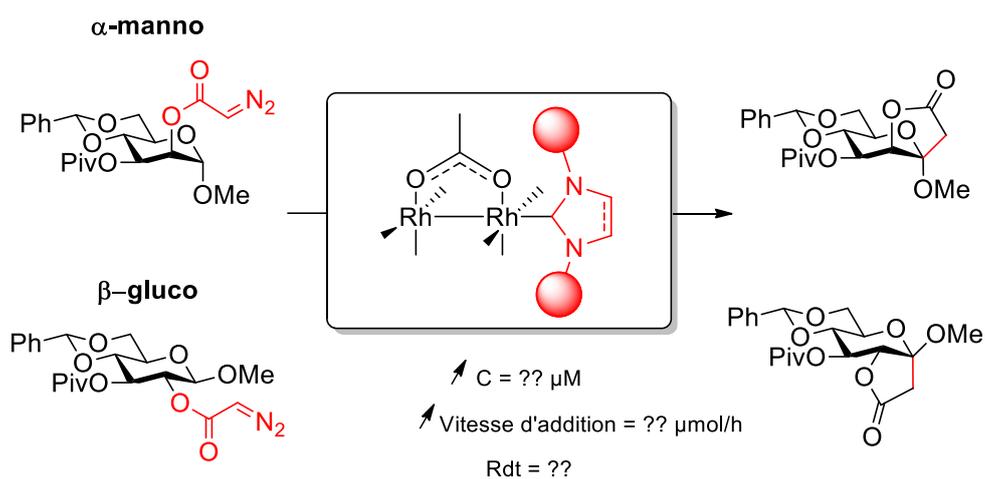


Schéma 39 : Etude de réactivité de plusieurs familles de diazo esters en présence du $Rh_2L_4.NHC$.

Dans la seconde partie de ce travail, nous avons exploité les propriétés catalytiques de ces complexes $Rh_2L_4.NHC$ dans le domaine de la glycochimie (**Schéma 40**). Dans ce second chapitre, nous exposerons tout d'abord les améliorations que nous avons pu apporter à la réaction de quaternarisation de la position anomérique par fonctionnalisation C-H grâce à l'utilisation de ces catalyseurs. Enfin, nous rapporterons une nouvelle approche pour la quaternarisation de la position 5 des sucres par insertion 1,5 d'un métallo-carbène de Rh(II) ancré sur la position primaire.

(A)



(B) **α -gluco**

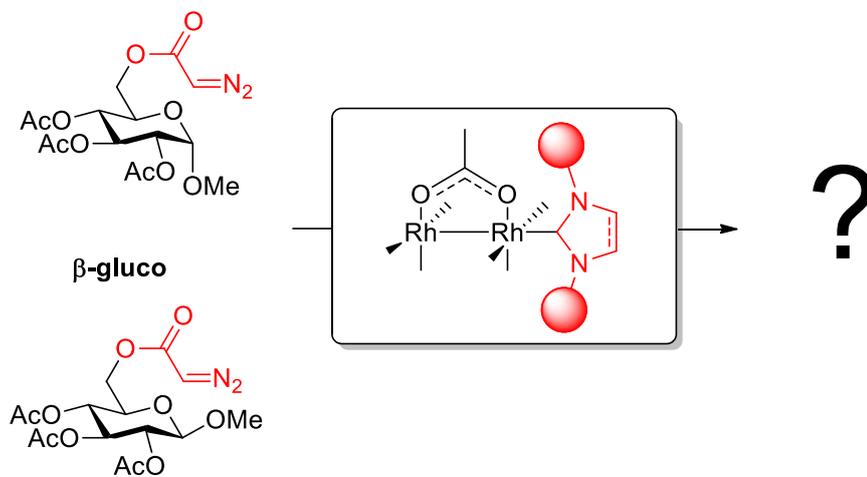


Schéma 40 : Application des complexes $\text{Rh}_2\text{L}_4\cdot\text{NHC}$ en glycochimie.

Chapitre I :

Synthèse des complexes Rh(II).NHC et décomposition de diazo esters

Dans ce premier chapitre, nous avons étudié la décomposition des diazo esters par les complexes Rh(II).NHC. Ceci a tout d'abord nécessité de revoir les méthodes de synthèse et de purification de ces espèces organométalliques. Après avoir préparé des diazo cétoesters, des diazo malonates et des diazo acétates selon les méthodes décrites dans la littérature, nous avons ensuite étudié et comparé leur décomposition par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

1. Synthèse des complexes Rh(II).NHC

1.1. Éléments bibliographiques sur la synthèse des complexes Rh(II).NHC

La synthèse des complexes Rh(II).NHC fait le plus souvent intervenir le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ comme complexe et source de rhodium(II) et des sels d'imidazoliums qui sont stables et commerciaux. La déprotonation des sels d'imidazoliums par une base forte s'effectue en conditions anhydres, dans un solvant aprotique tel que le THF ou l' Et_2O . La préparation de ces catalyseurs peut également faire intervenir directement le NHC carbène lorsque celui-ci est commercial. La manipulation est alors plus délicate du fait de la sensibilité de ces espèces. Les catalyseurs préparés selon ces méthodes sont le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IPr}$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{SIPr}$,

Rh₂(OAc)₄.IMes et le Rh₂(OAc)₄.SIMes qui ont été utilisés dans les études évoquées précédemment.

1.1.1. Synthèse des complexes Rh(II).NHC à partir du carbène-*N*-Hétérocyclique

Historiquement, la préparation du premier complexe Rh(II).NHC par Arduengo et Snyder en 2001 a été effectuée à partir du NHC carbène et du Rh₂(OPiv)₄.⁶⁰ Après 5 heures de réaction entre le 1,3,4,5-tétraméthylimidazol-2-ylidène (ITM) **82** et le complexe de Rh(II) dans le toluène anhydre sous atmosphère inerte à température ambiante, le complexe Rh(II).NHC **83** de couleur rouge foncé est obtenu avec un rendement de 73% après une recristallisation à froid dans le toluène (**Schéma 41**). Malgré une préparation efficace, le complexe **83** s'est avéré instable et n'a donc pas été utilisé en catalyse avec succès.

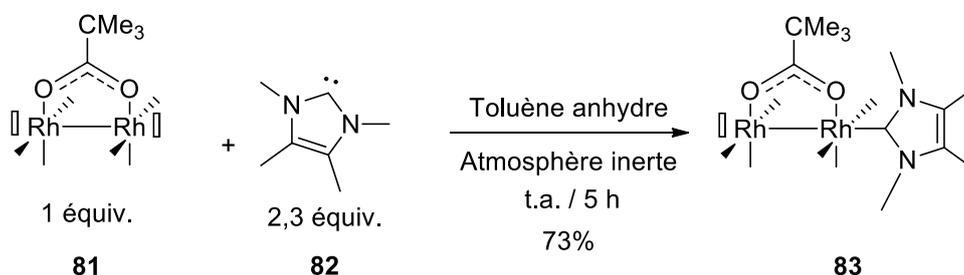


Schéma 41 : Synthèse du Rh₂(OPiv)₄.ITM à partir du carbène ITM.

Cette approche a également été utilisée par Na *et coll.* afin de préparer le Rh₂(OAc)₄.IPr **84**.⁵⁵ Elle a été effectuée par complexation entre le carbène **71** et le Rh₂(OAc)₄ dans le THF anhydre, sous atmosphère inerte, à température ambiante et pendant 5h. Après purification sur colonne de silice avec une élution par un mélange d'hexane / EtOAc 66 : 34, le complexe Rh(II).NHC **84** est obtenu avec un rendement de 93% (**Schéma 42**).

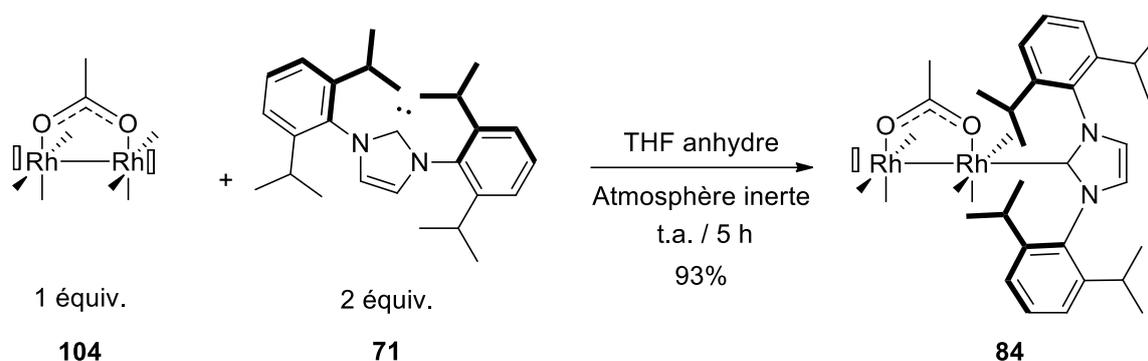


Schéma 42 : Synthèse du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IPr}$ à partir du carbène IPr.

Même si la préparation des complexes Rh(II).NHC à partir des carbène a été décrite, les méthodes les plus courantes font intervenir la déprotonation d'un sel d'imidazolium.

1.1.2. Synthèse de Rh(II).NHC à partir du sel de d'imidazolium

La préparation du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$ **96** a ainsi été réalisée à partir du sel d'imidazolium **105** selon deux procédures distinctes. La première consiste à ajouter **105** à un mélange de *tert*-butylate de lithium et du complexe de rhodium(II) **104** dans le THF et à agiter ce mélange pendant 5h à température ambiante. Le brut réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice avec une élution par un mélange de Et_2O / DCM 30 : 70 pour donner **96** sous forme d'une poudre violette avec un rendement de 40% (*Schéma 43*).⁵⁷

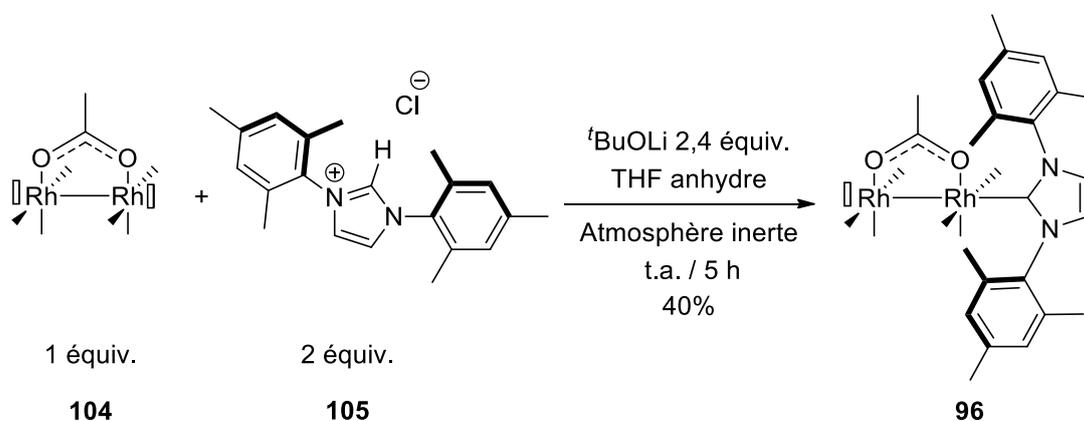


Schéma 43 : Synthèse du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$ à partir du sel d'imidazolium IMes.Cl à température ambiante.

La deuxième procédure fait intervenir des quantités plus faibles du sel d'imidazolium **105** et le *tert*-butylate de sodium en tant que base. Par ailleurs, le solvant utilisé est le toluène et le milieu réactionnel est chauffé à 80 °C pendant 4h. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur une colonne de silice avec une élution par un mélange DCM / MeOH 85 : 15 pour donner **96** avec un rendement de 57% (**Schéma 44**).⁶¹

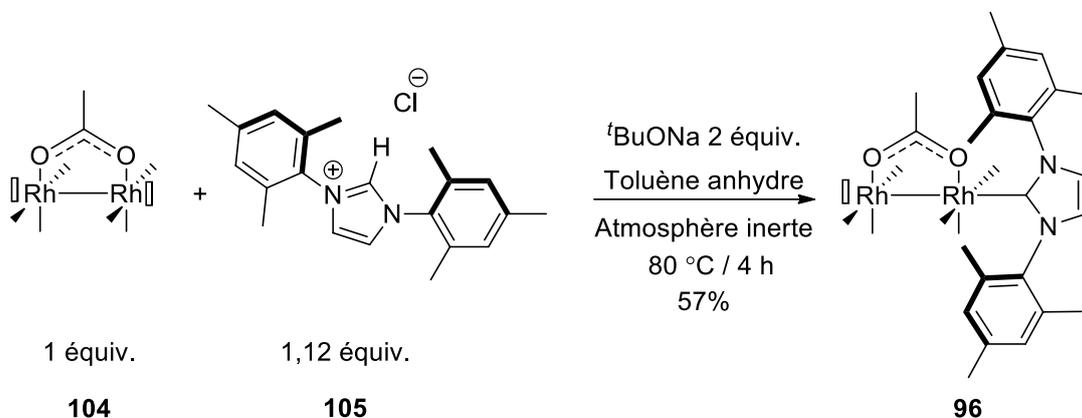


Schéma 44 : Synthèse du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ à partir du sel d'imidazolium $\text{IMes} \cdot \text{Cl}$ à 80°C.

Dans le but d'évaluer les propriétés catalytiques des complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{NHC}$ vis-à-vis des diazo esters et de les utiliser pour améliorer la réaction de quaternarisation de la position anomérique des sucres par insertion C-H d'un métal-carbène, nous avons envisagé la synthèse des complexes Rh(II).NHC selon les méthodes de la littérature. Devant les difficultés rencontrées, celles-ci ont ensuite servi de base à la mise au point d'une nouvelle procédure permettant d'obtenir un catalyseur avec un niveau de pureté suffisant.

1.2. Travaux personnels

Dans le cadre des travaux envisagés au laboratoire sur la décomposition des complexes Rh(II).NHC, nous avons d'abord préparé les complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IPr}$ **84**, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{SIPr}$ **85**, et $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ **96** connus dans la littérature, ainsi que le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{MeOIPr}$ **106** qui n'a jamais été rapporté. Ces complexes ont été préparés à partir des sels d'imidazolium correspondant.

1.2.1. Synthèse de catalyseurs à partir du sel d'imidazolium dans le toluène

La préparation des complexes Rh(II).NHC **84**, **85**, **96** et **106** a tout d'abord été effectuée par déprotonation des sels d'imidazolium sous atmosphère inerte dans le toluène anhydre à 80 °C pendant 4h. Après filtration sur célite, le brut est lavé par du dichlorométhane puis purifié sur une colonne de silice pour donner les complexes sous forme d'une poudre violette. Les données RMN ^1H de **84**, **85** et **96** se sont avérées conformes à celles de la littérature (**Figure 17**).^{53,55,58}

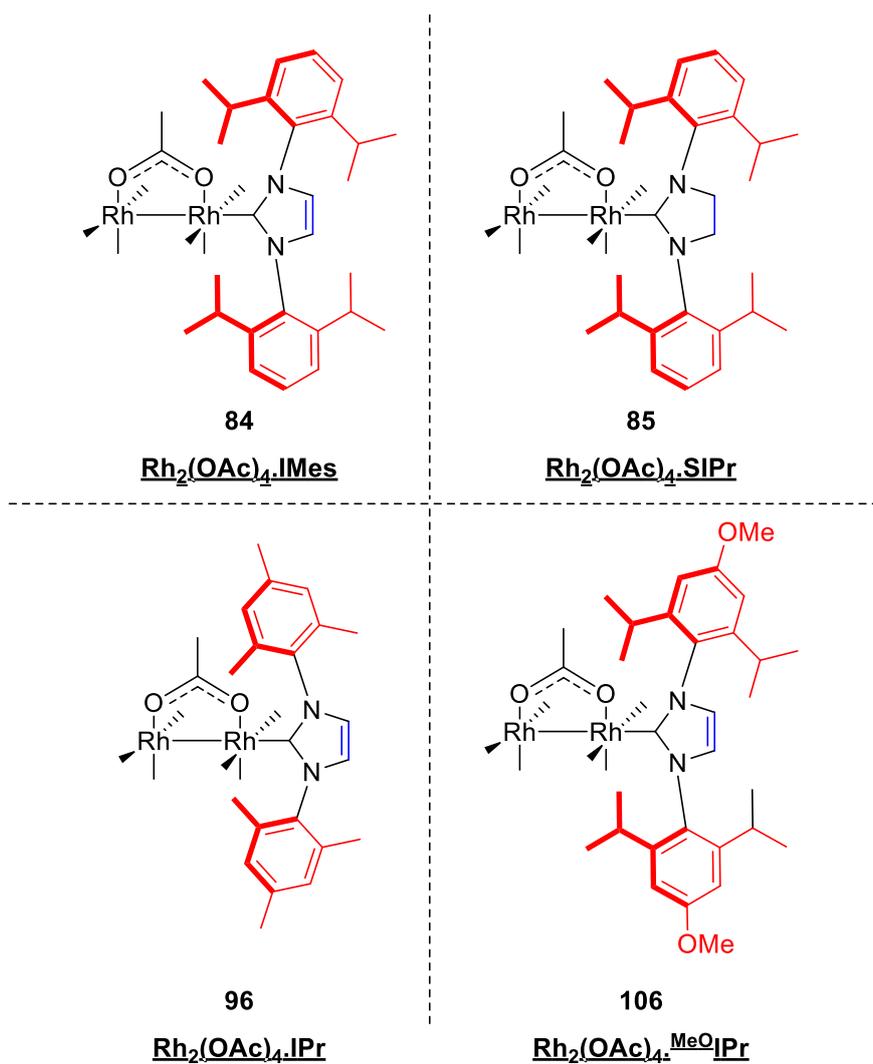
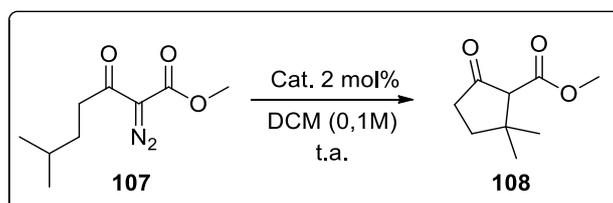


Figure 17 : Les Rh(II).NHC préparés au laboratoire.

Nous avons choisi de décomposer le diazo cétoester **107**, dont nous exposerons la préparation plus en détails dans le paragraphe 2.2.2.1 de ce premier chapitre, afin d'évaluer les propriétés catalytiques de nos complexes Rh(II) NHC **84**, **85**, **96** et **106**.

Compte tenu des données de la littérature avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, cette transformation devrait conduire au cyclopentane **108** par insertion 1,5 du métallo-carbène dans la liaison C-H tertiaire (**Tableau 1**).⁷⁶ Pour ce faire, nous avons adopté les mêmes conditions opératoires que celles de la littérature, à savoir une addition en une seule portion du substrat à une suspension du catalyseur dans le dichlorométhane à température ambiante. L'analyse RMN ^1H du milieu réactionnel nous a permis d'évaluer les proportions de cyclopentane **108** et de diazo cétoester **107** après 1, 6 ou 18h de réaction (**Tableau 1**).



Entrée	Catalyseur	Temps (h)	C-H insertion ^a	Diazo restant ^a
1	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	1	100%	0%
2	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	100%	0%
3	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{SIPr}$	6	7%	93%
4	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{SIPr}$	18	20%	80%
5	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$	1	42%	58%
6	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$	6	87%	13%
7	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$	18	89%	11%
8	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IPr}$	6	13%	87%
9	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IPr}$	6	3%	97%
10	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IPr}$	18	69%	31%
11	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{MeOIPr}$	6	91%	9%
12	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{MeOIPr}$	6	4%	96%
13	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{MeOIPr}$	18	75%	25%
14	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{MeOIPr}$	18	9%	91%
15	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{MeOIPr}$	18	0%	100%

a : Evaluation du brut par ^1H RMN.

Tableau 1 : La C-H insertion du diazo cétoester **107** en présence de différents catalyseurs Rh (II).

Ces résultats montrent que le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, catalyseur de référence pour ces transformations, conduit à la formation exclusive du produit d'insertion 1,5 C-H en moins d'une heure (**Tableau 1, entrée 1 et 2**). L'utilisation des complexes Rh(II).NHC conduit à une forte diminution de la conversion. Après 6 heures, le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.SIPr **85** ne donne que 7% du produit **108**, le milieu réactionnel contenant pratiquement exclusivement du produit de départ **107** (**Tableau 1, entrée 3**). Après 18 heures de réaction, la conversion est légèrement améliorée avec la formation de 20% du cyclopentane **108** (**Tableau 1, entrée 4**). Le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96** conduit également à un fort ralentissement de la conversion du diazo cétoester **107**, mais nous avons tout de même pu observer une conversion presque totale après 18 heures de réactions (**Tableau 1, entrées 5-7**). Ces réactions, effectuées à plusieurs reprises avec le même lot de catalyseur, se sont avérées globalement reproductibles.

Avec les complexes Rh(II).NHC **96** et **106** portant un IPr ou un $^{\text{MeO}}$ IPr, nous avons par contre été confronté à des problèmes de reproductibilité importants. Ainsi le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IPr a conduit à la formation de 3 ou 13% de cyclopentane **108** après 6 heures de réaction (**Tableau 1, entrée 8-10**). Le même lot de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. $^{\text{MeO}}$ IPr **106** a quant à lui donné des quantités de produit allant de 4 à 91% en 6 heures, ou de 0 à 75% en 18 heures (**Tableau 1, entrées 11-15**). Ces éléments nous ont conduits à nous interroger sur la pureté et l'homogénéité de nos catalyseurs. En effet, compte tenu de l'extrême rapidité avec laquelle le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ effectue la conversion du diazo cétoester **107** en cyclopentane **108** (**Tableau 1, entrées 1 et 2**), la présence de traces de catalyseurs non complexés au NHC pourrait expliquer les fortes variations observées dans le cas des complexes **96** et **106**.

1.2.2. Évaluation de la pureté des complexes Rh(II).IMes synthétisés dans le toluène

Confronté à ces difficultés, nous avons voulu évaluer s'il était possible de distinguer par RMN ^1H le complexe Rh(II).NHC du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ libre qui contaminerait potentiellement nos catalyseurs. Parmi les quatre Rh(II).NHC étudiés, nous avons choisi le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes, en effet ce catalyseur a ralenti la conversion du diazo cétoester **107** de manière reproductible. Nous avons ainsi enregistré un spectre RMN ^1H de 3 lots différents de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96**

purifiés sur colonne de silice (DCM / MeOH 95 : 5), puis nous avons ajouté à chacun d'entre eux une quantité connue de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Les spectres ^1H RMN de ces trois échantillons, enregistré dans du chloroforme deutéré séché sur tamis moléculaires, montrent un signal pour les acétates pontants du complexe de dirhodium à 1,57 ppm dont l'intégration a été arbitrairement fixée à 12 protons. Pour chacun de ces trois échantillons, le signal des méthyles du mésityles à 2,25 ppm a montré une intégration de 15,32 protons (**Figure 19**), 14,78 protons (**Figure 20**) et 14,87 protons au lieu des 18 attendus (**Figure 21**). Les protons aromatiques portés par les cycles montrent une intégration à 6,82 ppm, tandis que les protons d'imidazole se chevauchent avec le signal du chloroforme deutéré à 7,26 ppm (**Figure 18**).

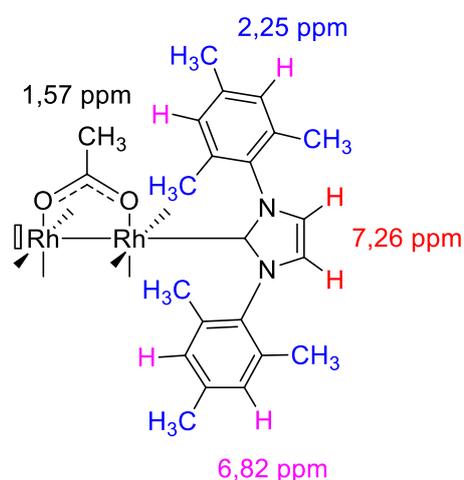


Figure 18 : Déplacement chimique des différents protons en RMN ^1H du catalyseur 96.

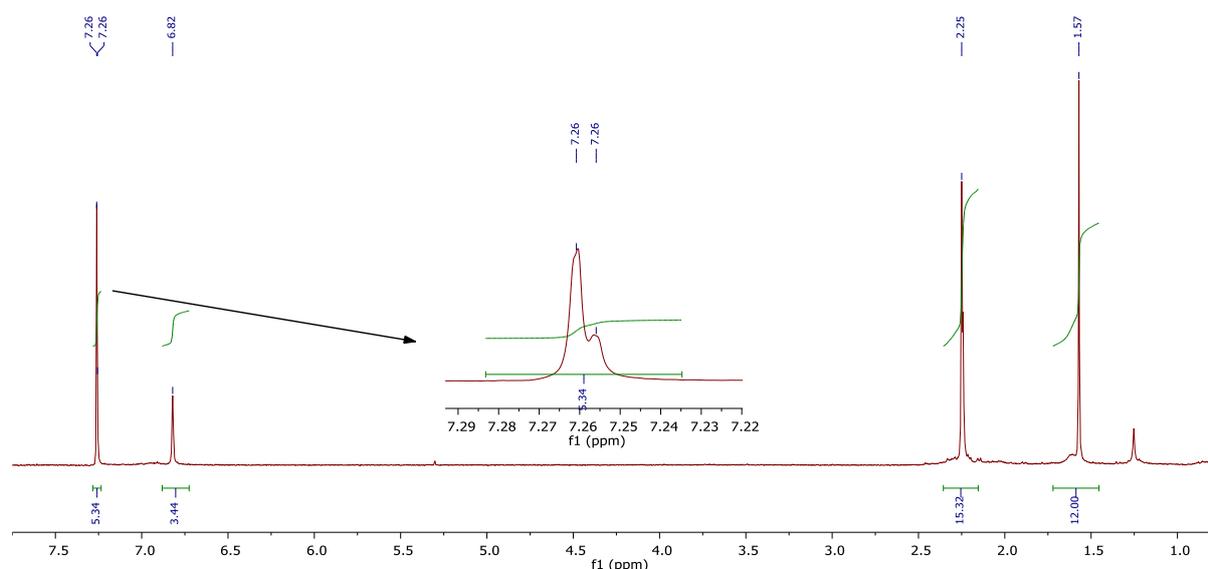


Figure 19 : RMN ^1H du 1^{er} lot de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes purifié.

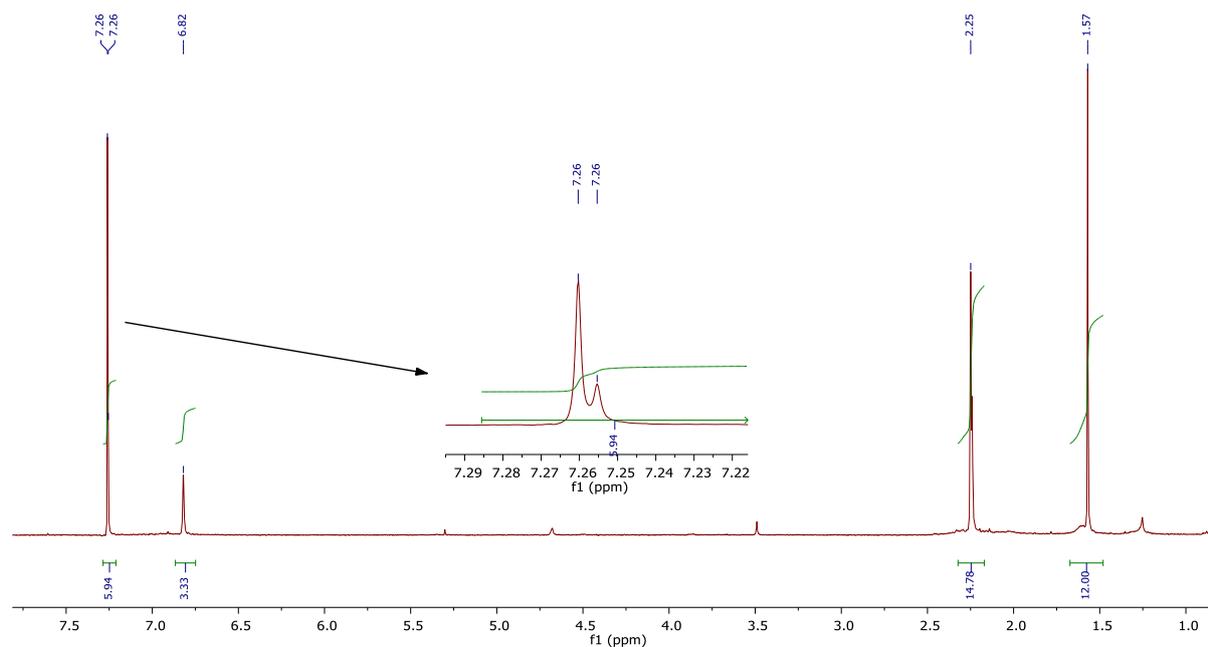


Figure 20 : RMN ^1H du 2^{ème} lot de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ purifié.

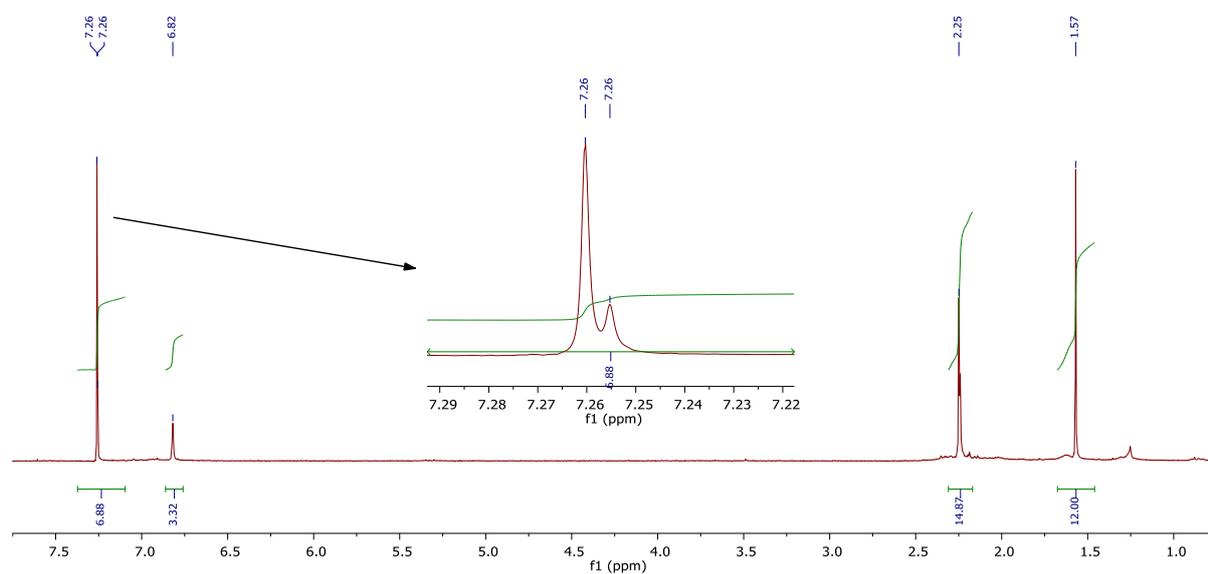


Figure 21 : RMN ^1H du 3^{ème} lot de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ purifié.

Nous avons ensuite ajouté la même quantité du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ à chacun de nos échantillons et enregistré de nouveaux spectres RMN ^1H . Nous avons alors observé toujours un seul signal à 1,57 ppm, et une diminution de l'intégration du signal des méthyles des mésityles (**Figures 22 à 24**). La présence du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ non complexé par le NHC a donc bien l'effet escompté sur le rapport entre les intégrales de ces deux signaux, mais elle ne conduit

malheureusement pas un signal distinct correspondant au catalyseur libre, ou du moins pas en présence d'une faible quantité du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

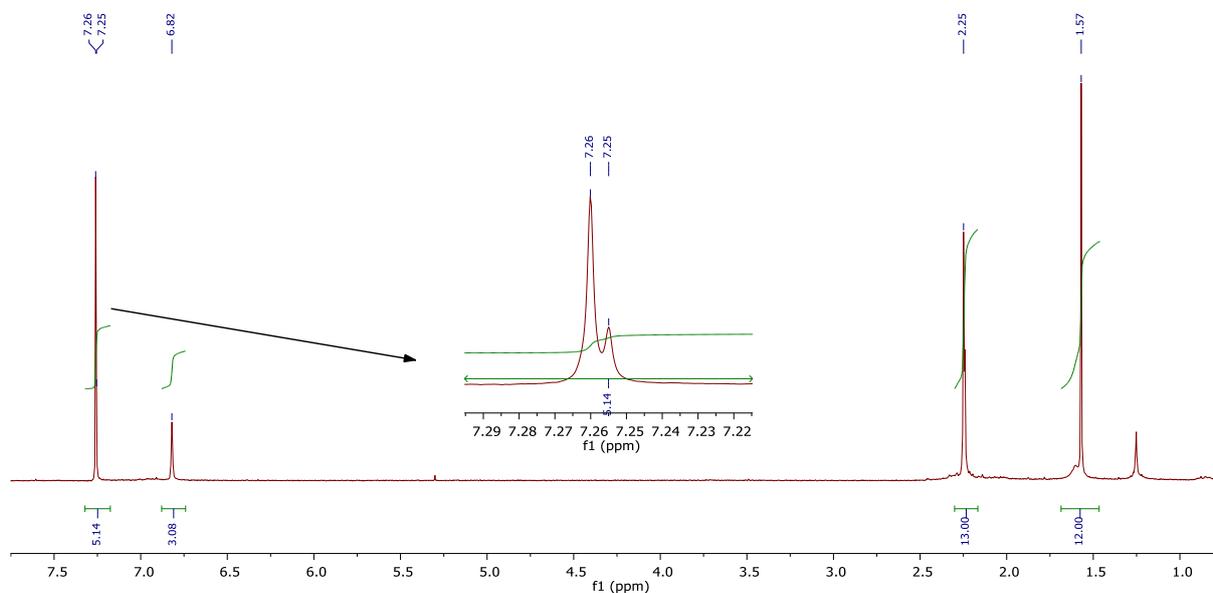


Figure 22 : RMN ^1H du 1^{er} lot de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. IMes après ajout du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

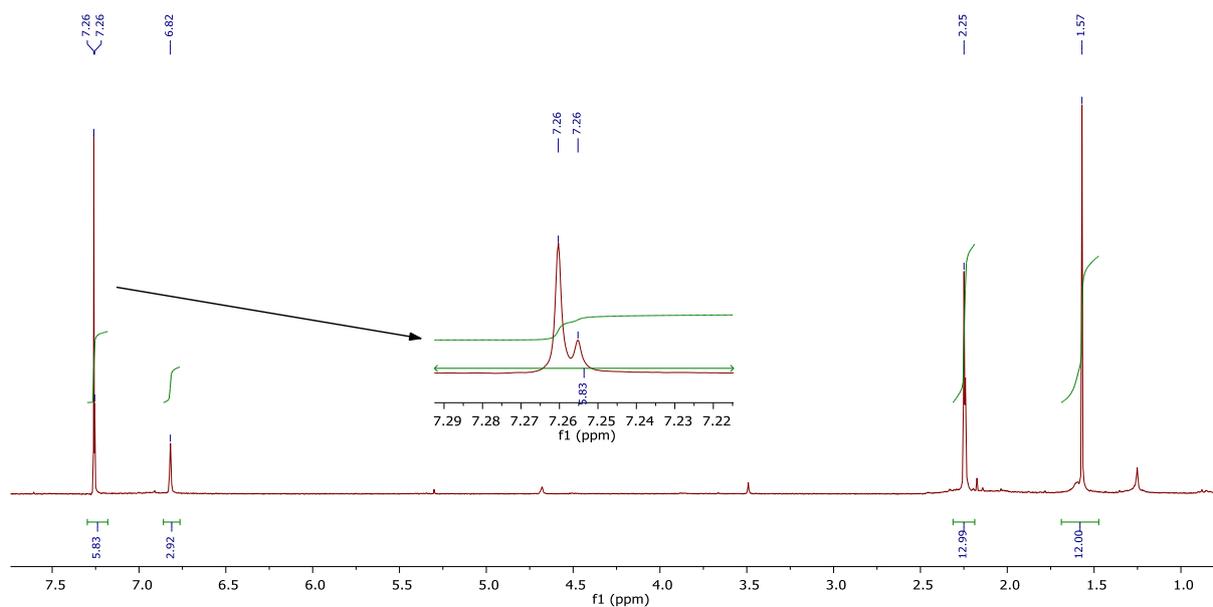


Figure 23 : RMN ^1H du 2^{ème} lot de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. IMes après ajout du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

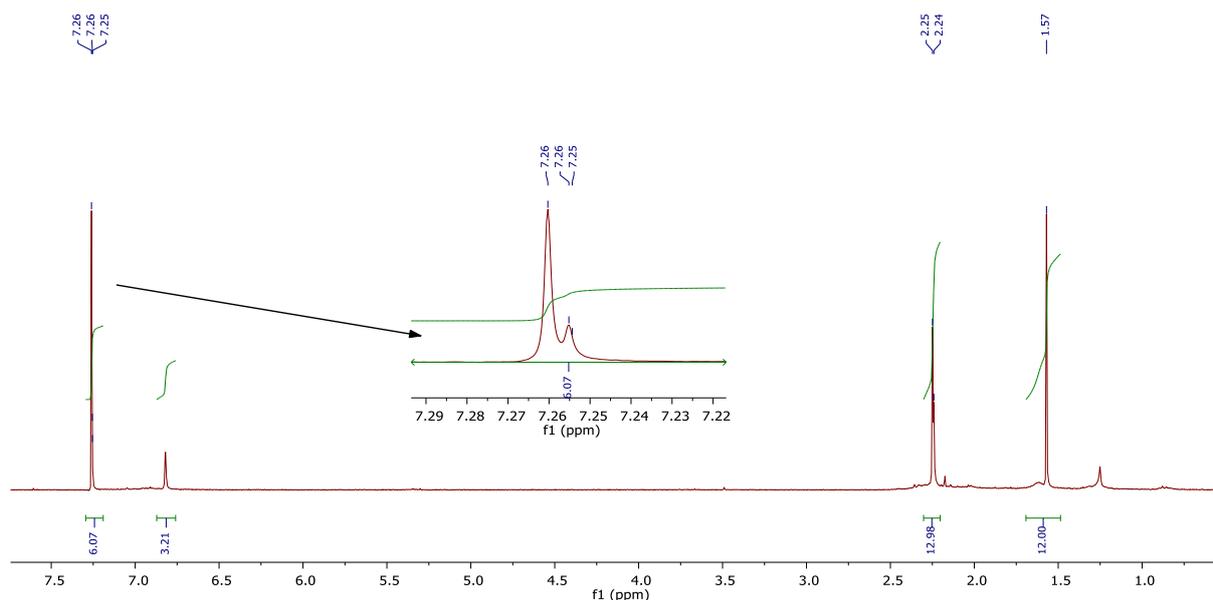


Figure 24 : RMN ¹H du 3^{ème} lot de Rh₂(OAc)₄.IMes après ajout du Rh₂(OAc)₄.

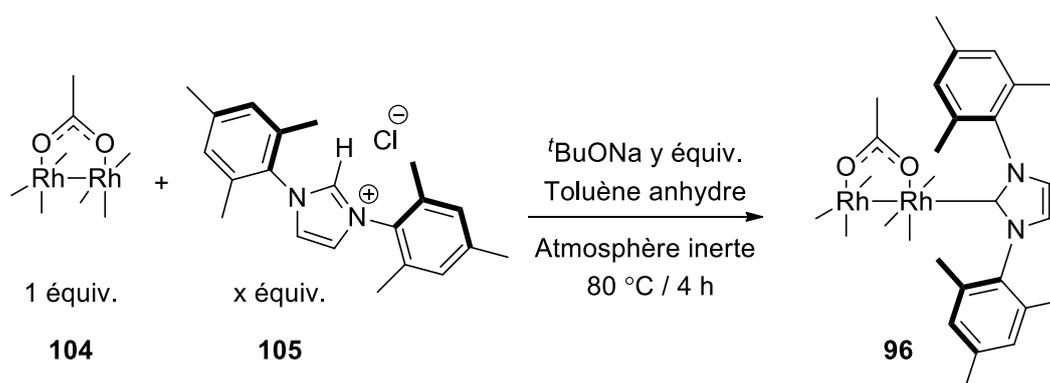
L'intégration du signal des méthyles du mésityle pour 13,00, 12,99, 12,98 protons, au lieu des 18 protons attendus, tendrait donc à démontrer que ces lots de catalyseur pourraient contenir une proportion non négligeable de Rh₂(OAc)₄ libre. Nous avons donc envisagé de revoir la synthèse des complexes Rh(II).NHC afin de disposer de composés purs.

1.2.3. Identification des éléments affectant la préparation du complexe Rh₂(OAc)₄.IMes dans le toluène

Ayant montré précédemment que le lot de complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96** était contaminé par du Rh₂(OAc)₄ libre, nous avons voulu identifier les éléments du mode opératoire pouvant conduire à un produit impur afin de pouvoir réviser la synthèse des complexes Rh(II).NHC.

1.2.3.1. Reproductibilité et modification du mode opératoire dans le toluène

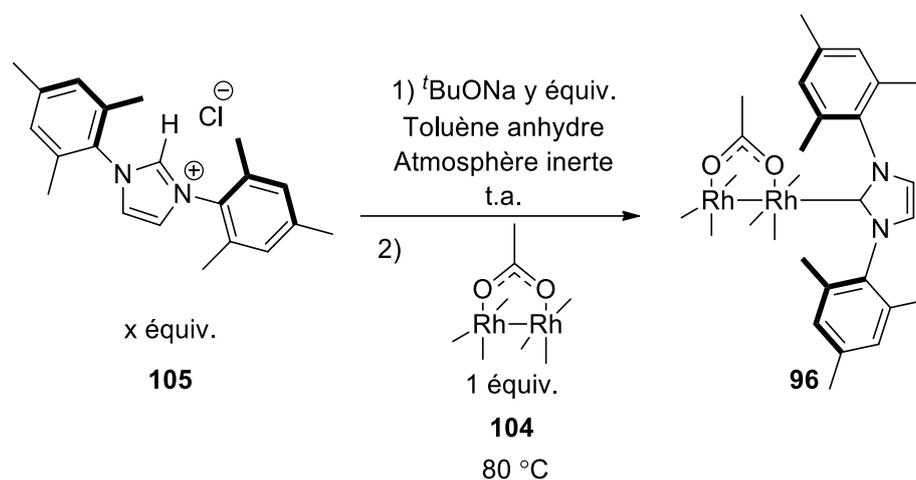
Nous avons tout d'abord répété les conditions expérimentales mises en jeu initialement (**Tableau 2**), et nous avons analysé le brut réactionnel par RMN ^1H . En mesurant le rapport des intégrales caractéristiques et en tenant compte du nombre d'équivalents de sel d'imidazolium engagé dans la réaction, celle-ci montre un mélange d'environ 70% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96** pour 30% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**Tableau 2, entrée 1**). En augmentant la quantité de sel d'imidazolium et de base à 1,7 équivalents, la quantité de complexe Rh(II).NHC **96** a été diminuée à environ 30% (**Tableau 2, entrée 2**).



Entrée	x (équivalents)	y (équivalents)	%Rh(II).NHC dans le brut
1	1,12	2	68%
2	1,68	3	28%

Tableau 2 : Synthèse du catalyseur **96** en changeant le nombre d'équivalents de la base et du sel d'imidazolium.

Ce mode opératoire impliquant une addition du sel d'imidazolium sur une solution de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et de base semble donc conduire à des résultats difficilement reproductibles. Nous avons donc décidé de faire la synthèse en 2 étapes, la première étant un pré-mélange du sel d'imidazolium et de la base à température ambiante afin de favoriser la formation du carbène. La deuxième étape correspond à l'ajout du complexe de Rh(II) et le chauffage à 80 °C. Nous avons fait varier différents paramètres comme le nombre d'équivalents du sel et de la base, la durée pendant laquelle le sel et la base sont laissés en contact à température ambiante, et la durée de réaction à 80 °C pendant laquelle le complexe Rh(II).NHC est supposé se former (**Tableau 3**). Certaines de ces expériences ont été conduites à plusieurs reprises sans donner de résultats cohérents ni reproductibles.



Entrée	Temps à t.a. (h)	Temps à 80 °C (h)	x (équivalents)	y (équivalents)	%Rh(II).NHC dans le brut
1	0,5	4h	1,12	2	43-92% ^a
2	1h	4h	1,12	2	68%
3	1h	4h	1,4	2,5	45%
4	1h	4h	1,68	3	38-161% ^b
5	1h	18h	1,12	2	69%

a : 7 expériences, b : 2 expériences.

Tableau 3 : Synthèse du catalyseur 96 sur 2 étapes.

Parallèlement aux modifications du mode opératoire, l'obtention de nombreux lots de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ **96** avec des niveaux de pureté variés a été l'occasion d'évaluer les différentes approches pour la purification de ce complexe.

1.2.3.2. Purification du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ synthétisé dans le toluène

La purification des complexes Rh(II).NHC a été décrite dans la littérature par chromatographie sur colonne de silice, par filtration ou par cristallisation. Ces différentes méthodes ont été évaluées sur les lots de complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ **96** obtenus précédemment. L'impact de la purification a été évalué en mesurant le rapport des intégrales caractéristiques avant et après purification.

- Purification sur colonne de silice – élution par DCM / MeOH 95 : 5

Cette méthode de purification, issue de la littérature, a été utilisée initialement lors de la préparation du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96**.⁶¹ En partant d'un brut réactionnel qui contenait environ 90% de Rh(II).IMes , la purification sur colonne de silice avec élution par un mélange de DCM / MeOH 95 : 5 conduit à un complexe ne contenant plus que 50% de NHC (**Figure 25**).

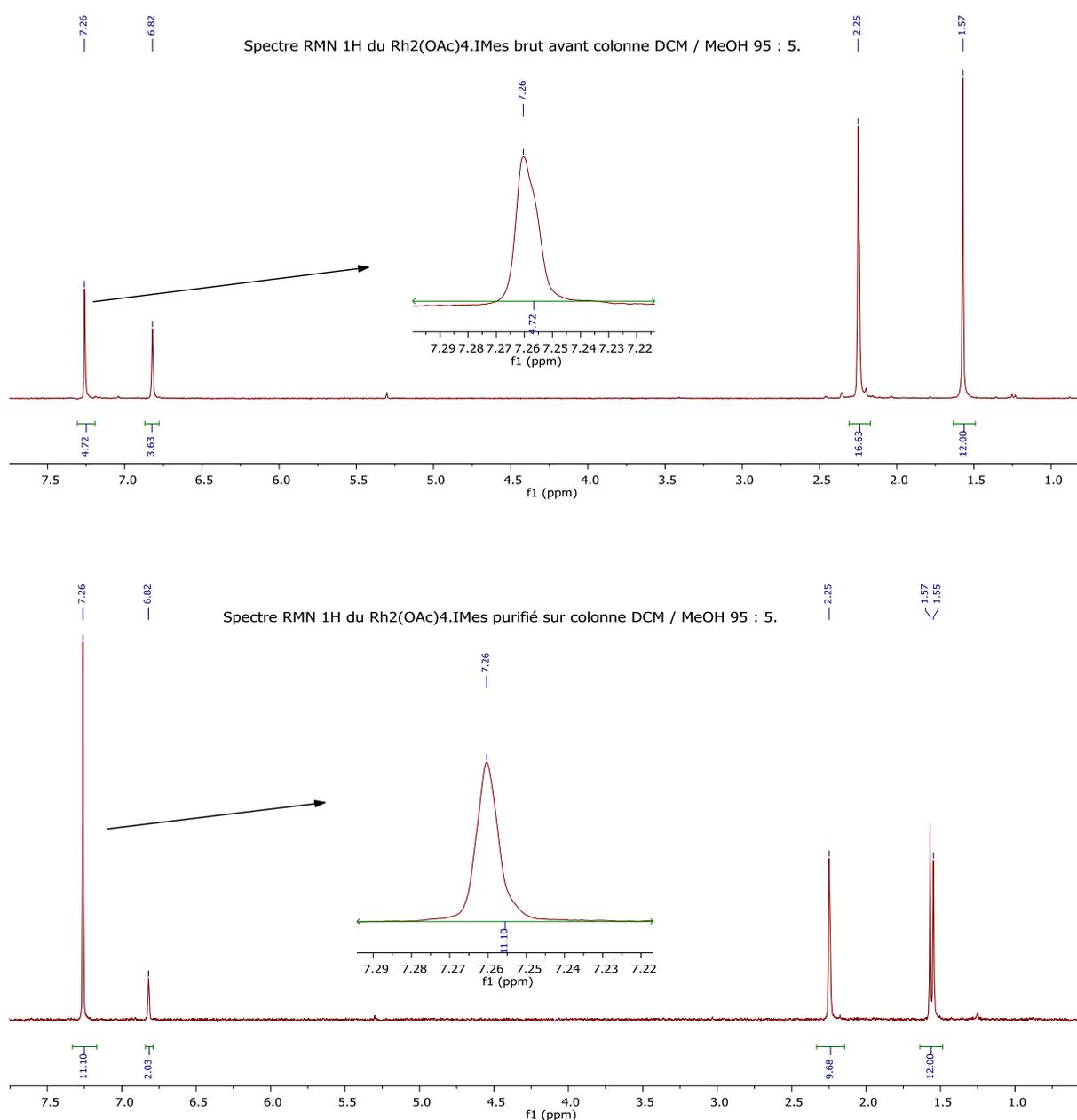


Figure 25 : Spectres RMN ^1H du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ avant et après passage sur colonne de silice avec élution par un mélange de DCM / MeOH 95 : 5.

Cette méthode de purification provoque donc une décomplexation du NHC du dimère de Rh(II).

- Purification par filtration sur célite

La filtration d'un brut réactionnel sur une colonne de célite en utilisant du DCM comme éluant⁶¹ a permis de récupérer différentes fractions. Leur analyse par RMN ¹H a montré qu'elles contenaient au mieux 90% du complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96**.

- Purification par cristallisation à froid dans un mélange toluène / DCM 1 : 1.

Ayant observé que le toluène était capable de solubiliser les impuretés, et sachant que le DCM solubilise le complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96**, nous avons alors tenté de cristalliser **96** dans ce mélange de solvants à froid. Une faible quantité d'un mélange toluène / DCM 1 : 1 a été utilisée pour solubiliser un brut réactionnel puis placé à -27 °C pendant une nuit. Après filtration, les spectres RMN ¹H ont montré que le filtrat contenait une nouvelle fois des impuretés issues du NHC, tandis que le solide contenant un mélange de Rh₂(OAc)₄.IMes et Rh₂(OAc)₄ (3 : 1). Cette méthode de purification ne permet donc pas non plus de séparer les deux complexes de Rh(II).

- Purification par filtration dans le toluène à chaud

En partant de l'observation que le toluène solubilise les impuretés, nous avons tenté la solubilisation du brut réactionnel à chaud dans un minimum de toluène anhydre. Après refroidissement partiel, la fraction soluble est séparée d'un solide par filtration au travers d'une membrane microporeuse. L'analyse des deux fractions a permis de montrer que le filtrat contenait des sous-produits issus du NHC, tandis que le solide contenait un mélange de Rh₂(OAc)₄.IMes **96** et de Rh₂(OAc)₄ libre (environ 3 : 1). Cette méthode de purification ne permet donc pas de séparer les deux complexes de Rh(II).

Parmi ces méthodes de purifications, les approches par filtration et/ou cristallisation ne permettent pas d'obtenir un complexe Rh(II).NHC pur. La chromatographie sur colonne de silice, qui permet cette séparation, semble donc être la seule méthode envisageable afin de purifier le complexe Rh₂(OAc)₄.IMes. Elle devra tout de même être optimisée afin de ne pas conduire également à la dégradation de **96** par décomplexation du ligand axial.

1.2.4. Elaboration d'une nouvelle procédure pour la préparation des complexes Rh(II).NHC

Ayant montré que la chromatographie semblait être la seule méthode pouvant permettre la purification de **96**, nous avons alors décidé de changer de mode opératoire pour la préparation du complexe Rh₂(OAc)₄.IMes.

1.2.4.1. Synthèse du complexe Rh₂(OAc)₄.IMes dans le THF

Le THF ayant déjà été utilisé comme solvant pour la préparation de complexes Rh(II).NHC,⁵⁷ nous avons alors choisi ce solvant pour la réaction afin d'améliorer la solubilité de la base, cet élément pouvant être décisif pour la déprotonation du sel d'imidazolium (**Schéma 47**).

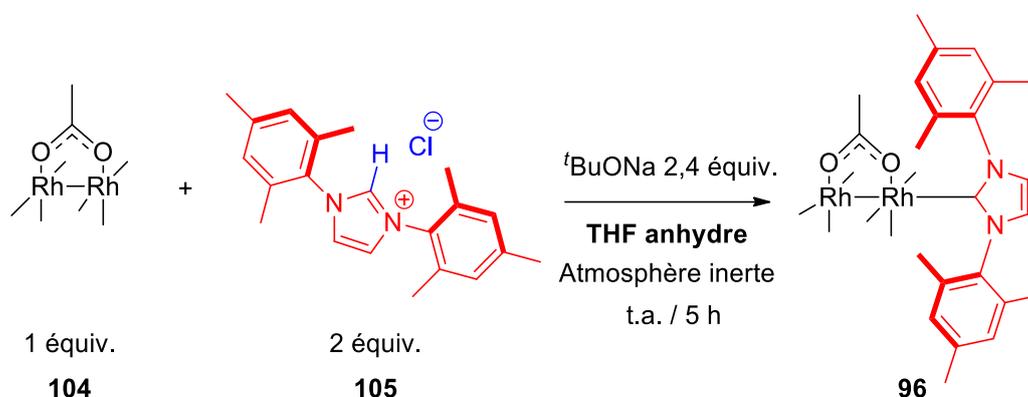


Schéma 45 : Synthèse du Rh₂(OAc)₄.IMes dans le THF.

Une solution de Rh₂(OAc)₄ et de *tert*-butylate de sodium est tout d'abord placée dans le THF anhydre sous atmosphère inerte pendant 30 minutes à température ambiante. Une

suspension de sel d'imidazolium dans le THF anhydre est alors ajoutée, et le mélange est agité 5 heures, toujours à température ambiante, durant lesquelles un changement de couleur de vert à marron foncé est observé (**Figures 26 et 27**).



Figure 27 : A gauche, la suspension du sel dans le THF. A droite, la solution du catalyseur et la base dans le THF.



Figure 26 : Le mélange après 5 heures d'agitation à température ambiante.

Après 5 heures de réaction, le solvant est évaporé pour donner une fine poudre brune dont le spectre RMN ^1H montre un excès d'intégration pour les signaux qui correspondent au NHC correspondant à l'excès de ce réactif utilisé pour la réaction (**Figure 28**).

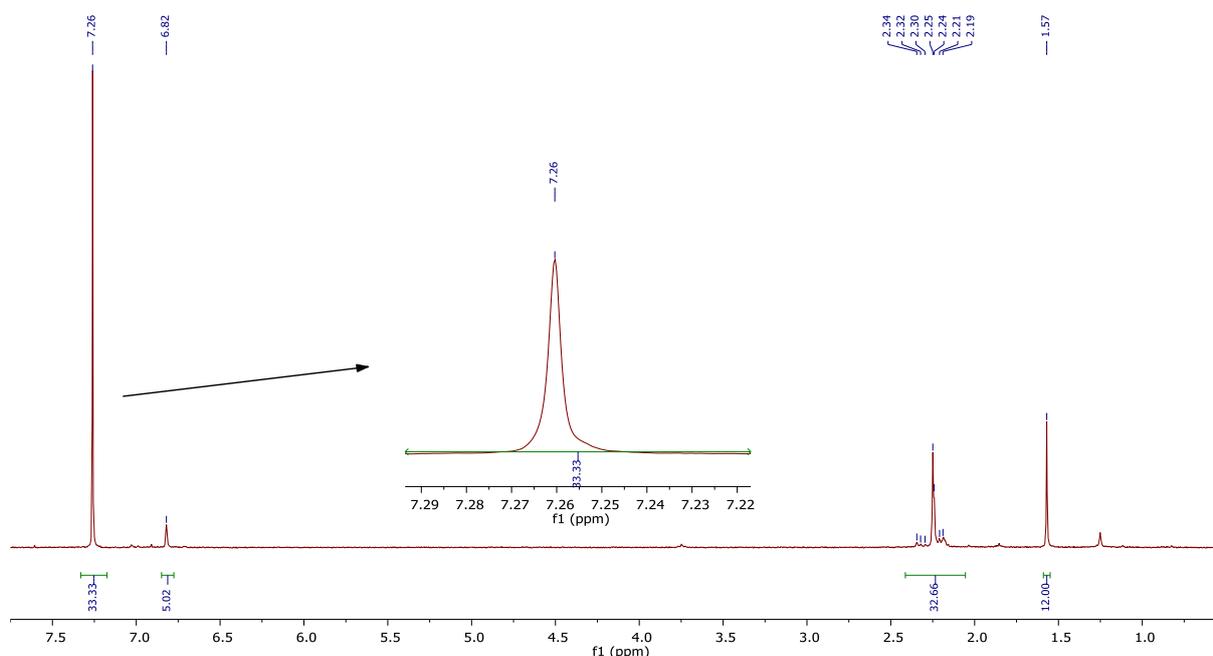


Figure 28 : Spectre ^1H RMN du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ brut.

1.2.4.2. Purification du complexe $Rh_2(OAc)_4.IMes$ synthétisé dans le THF

La purification de ce catalyseur a fait intervenir une colonne de silice avec une élution par un mélange de DCM / Et₂O 70 : 30 afin d'éviter l'utilisation d'un solvant protique qui pourrait favoriser la décomplexation du NHC du dimère de Rh(II). Malgré ces précautions, l'analyse RMN ¹H après purification montre toujours une légère dégradation du complexe $Rh_2(OAc)_4.IMes$ **96**. Nous avons alors pris le parti de limiter la quantité de silice utilisée en réduisant l'échelle de la purification. Le brut réactionnel a ainsi été partagé en plusieurs portions de 10 à 15 mg qui sont purifiées individuellement par filtration sur silice dans une pipette Pasteur (diamètre = 0,7 cm, hauteur 2 cm) en collectant des fractions de l'ordre de 1mL (**Figure 29**).

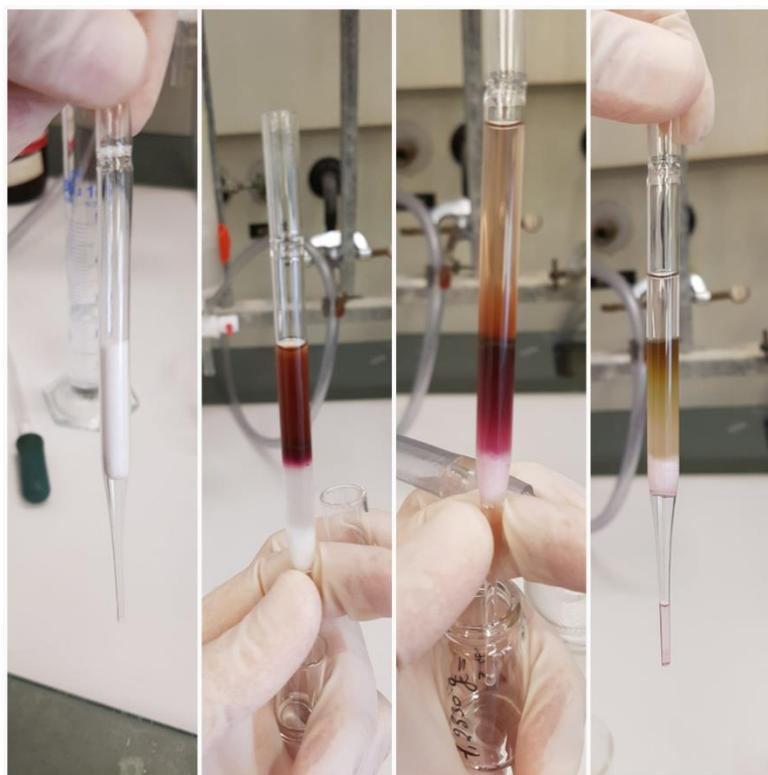


Figure 29 : Evolution de la colonne pipette Pasteur éluée avec le mélange DCM / Et₂O 70 : 30.

Cette hypothèse de dégradation du complexe **96** lors de la purification sur colonne de silice a été confirmée par l'analyse RMN ¹H des différentes fractions. Tandis que les premières montrent le rapport attendu entre les intégrales des acétates et des mésityles pour un complexe pur (**Figure 30**), l'intégration des mésityles est déjà insuffisante dans les

dernières fractions de cette purification menée pourtant très rapidement, sans solvant protique et en diminuant au maximum la quantité de phase stationnaire.

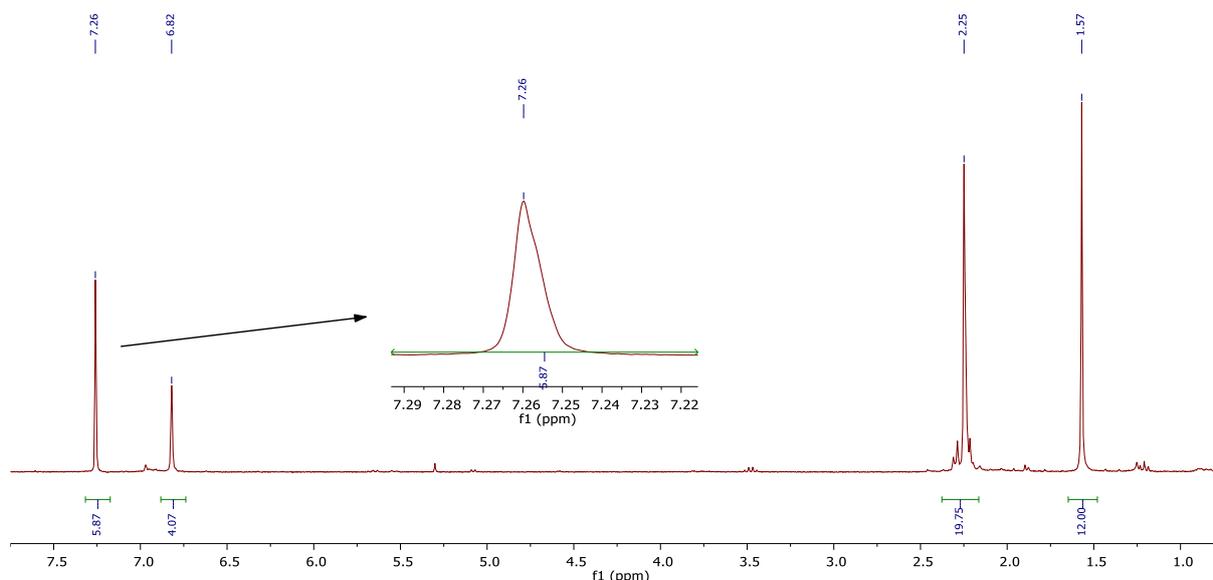


Figure 30 : $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ purifié sur une colonne éluée avec le mélange DCM / Et_2O 70 : 30.

Ayant pu montrer que l'utilisation du THF comme solvant pour effectuer la réaction, et qu'une filtration sur silice avec un éluant DCM / Et_2O permettait d'obtenir le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ **96** pur, nous avons ensuite évalué la stabilité de ces catalyseurs en solution.

1.2.4.3. Stabilité du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ en solution dans le DCM

Nous avons ensuite évalué la stabilité du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ **96** en solution afin de disposer de cet élément pour pouvoir interpréter plus finement les expériences de décomposition des diazo esters.

Pour commencer, nous avons préparé trois échantillons du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ **96** en solution dans le DCM et les avons placés dans des tubes ^1H RMN afin de pouvoir suivre leur évolution au cours du temps. Le premier échantillon était constitué d'un mélange Rh(II).NHC / $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (75 : 25), le second a été préparé à partir d'un lot de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ **96** pur, tandis que le dernier a été conservé à l'abri de la lumière. Le rapport entre les intégrales de l'acétate et du mésityle a été mesuré en fonction du temps, de 0 à 24h, pour

suivre l'évolution du catalyseur en solution. Un pourcentage de dégradation en fonction du temps a ensuite été déterminé en calculant la différence de la quantité du Rh(II).NHC entre l'état initial et l'état à un temps donné (**Figure 31**).

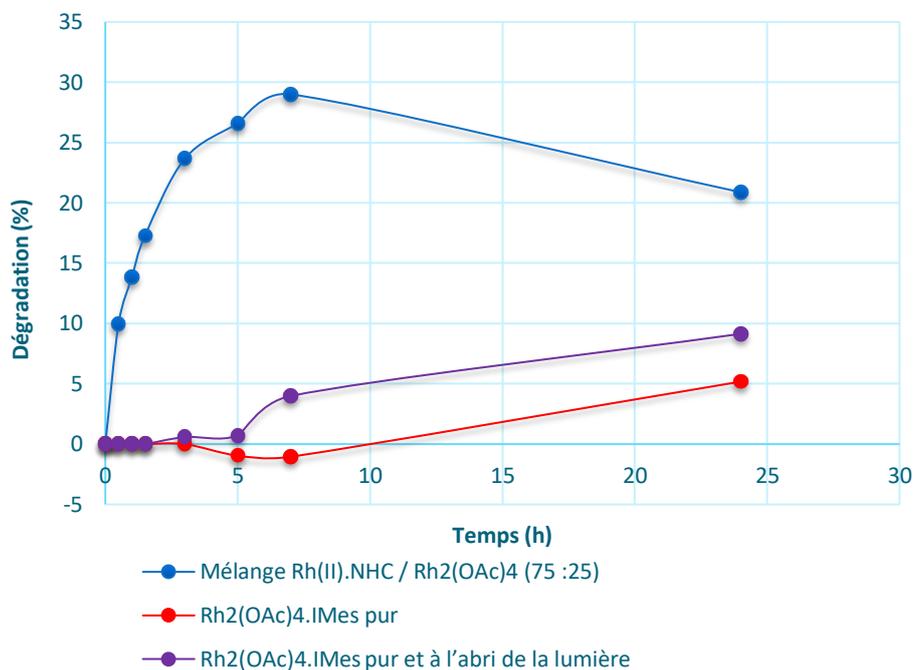


Figure 31 : Dégradation du catalyseur Rh₂(OAc)₄.IMes au cours du temps.

Cette étude montre qu'une dégradation intervient pour les trois échantillons, mais que sa vitesse dépend de la qualité initiale du complexe. Ainsi à partir d'un catalyseur pur, une dégradation n'est mesurable qu'après 5 heures, pour atteindre 5 à 8% après 25h. Par ailleurs, la lumière ne semble pas avoir d'effet néfaste. Par contre lorsqu'une quantité importante de Rh₂(OAc)₄ est libre en solution, cette dégradation est beaucoup plus rapide pour atteindre 25 à 30% au bout de seulement 5 à 6h. Ces éléments indiquent donc que nous disposerons au maximum d'une durée de 6 heures pendant laquelle la décomposition des diazo esters pourra être effectuée par un complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96** pur dans le dichlorométhane et à température ambiante. Au-delà de cette durée, la dégradation du catalyseur, qui semble s'accélérer au cours du temps, pourra donc être à l'origine de réactions secondaires dues à la présence de Rh₂(OAc)₄ libre.

Après avoir effectué la préparation du complexe $Rh_2(OAc)_4.IMes$ **96** dans le THF et montré qu'une rapide filtration sur pipette pasteur permettait d'obtenir une espèce stable en solution pendant quelques heures, nous avons envisagé de préparer directement les complexes Rh(II).NHC à partir du carbène, sans intervention de l'étape de déprotonation du sel d'imidazolium.

1.2.5. Synthèse des complexes Rh(II).NHC à partir du carbène-*N*-Hétérocyclique

Certains carbènes-*N*-hétérocycliques étant disponibles commercialement, nous avons également envisagé de préparer les complexes Rh(II).NHC directement à partir de cette espèce. La mise en œuvre de cette approche a nécessité un travail en boîte à gants afin de préserver le carbène-*N*-Hétérocyclique de l'humidité.

1.2.5.1. Préparation du $Rh_2(OAc)_4.IMes$ à partir du NHC correspondant

Après avoir effectué les pesées du catalyseur et du IMes disponible commercialement en boîte à gants, les deux espèces sont mises en solution dans du THF anhydre et le mélange est agité à température ambiante pendant 5 heures (**Schéma 46**). Le solvant est ensuite évaporé sous vide pour donner une fine poudre brune dont le spectre RMN 1H est similaire à celui du brut réactionnel obtenu par déprotonation du sel d'imidazolium. Elle sera utilisée ultérieurement pour la décomposition de diazo esters sans purification.

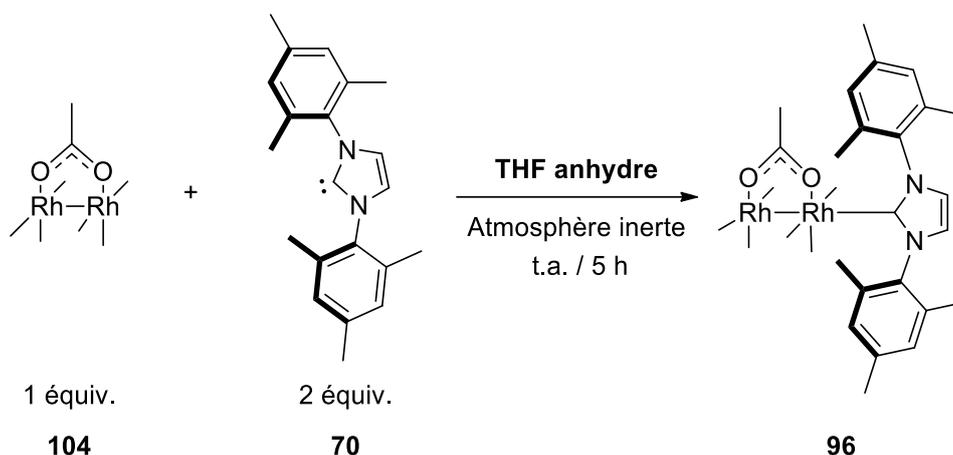


Schéma 46 : Synthèse du catalyseur Rh₂(OAc)₄.IMes à partir du carbène correspondant.

1.2.5.2. Préparation du Rh₂(OAc)₄.IPr à partir du NHC correspondant

Nous avons reproduit ce même mode opératoire pour préparer le complexe Rh₂(OAc)₄.IPr **84** à partir du carbène-*N*-Hétérocyclique correspondant qui est également disponible commercialement (**Schéma 47**). Le spectre RMN ¹H du brut réactionnel montre la présence de 4 doublets (0.94-1.36 ppm), correspondant aux substituants *iso*-propyles du NHC, qui pourraient correspondre au complexe Rh₂(OAc)₄.(IPr)₂ (**Figure 32**).^{53,55}

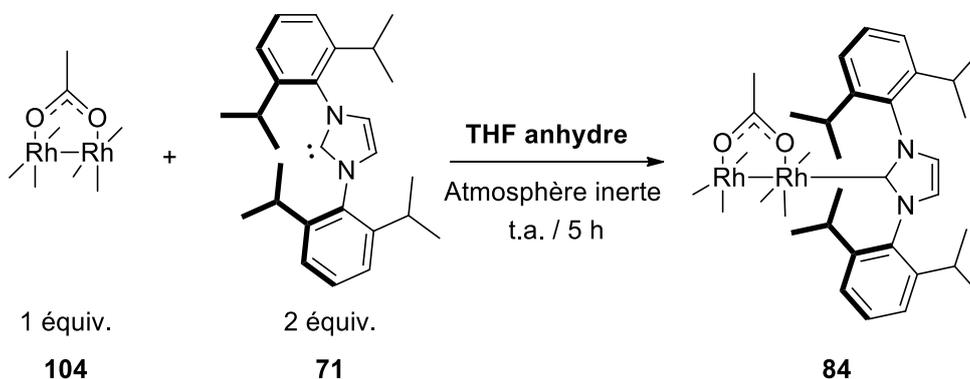


Schéma 47 : Synthèse du catalyseur Rh₂(OAc)₄.IPr à partir du carbène correspondant.

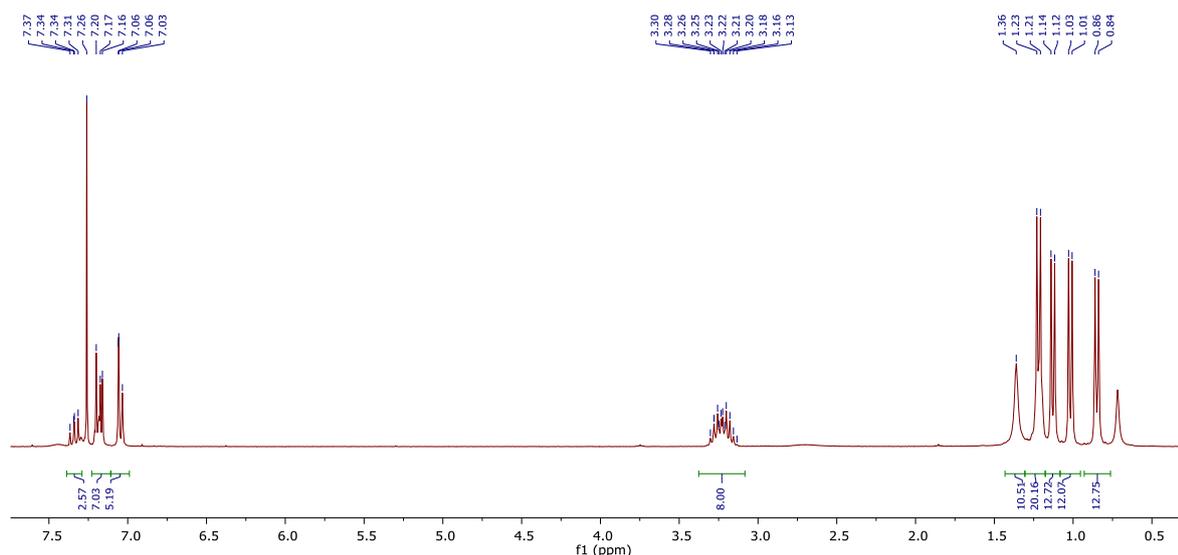


Figure 32 : Spectre ^1H RMN du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4(\text{IPr})_2$ brut.

Nous avons alors envisagé une purification par filtration sur pipette pasteur en utilisant l'éluant DCM / Et₂O 70 : 30 utilisé précédemment pour le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$ **96**. Effectivement, la purification sur colonne de silice a abouti à l'obtention du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IPr}$ **84** par décomplexation d'un des deux NHC.

Après purification, le spectre RMN ^1H montre deux doublets intégrant chacun pour 12H et un multiplet de 4H, correspondants aux substituants *iso*-propyles du NHC, ainsi qu'un singulet large intégrant pour 12H correspondant aux acétates du dimère de Rh(II), comme attendu pour le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IPr}$ **84** (Figure 33).

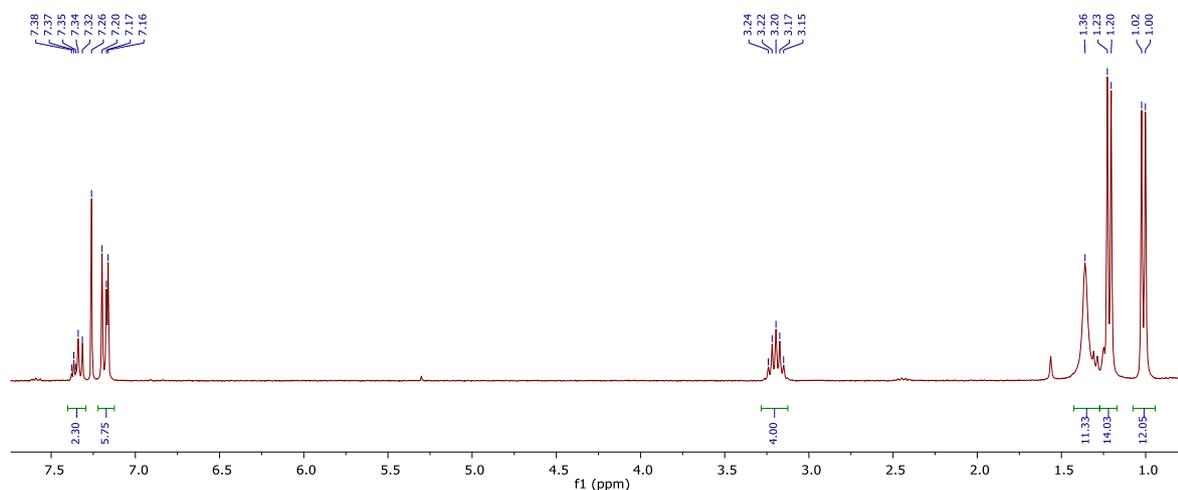


Figure 33 : Spectre ^1H RMN de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IPr}$ purifié sur colonne éluée avec le mélange DCM/Et₂O 70:30.

Après avoir préparé les complexes Rh(II).NHC sous une forme pure grâce à la mise au point de procédures fiables, nous avons ensuite étudié leurs propriétés catalytiques vis-à-vis de différents types de diazo esters.

2. Préparation des dérivés diazoïques précurseurs de métallo-carbènes

Nous avons envisagé d'étudier la décomposition de différents diazo esters par les complexes Rh(II).NHC **96** et **84** préparés précédemment. Nous avons ainsi considéré les diazo cétoesters et les diazo malonates qui portent deux groupements électroattracteurs stabilisant la fonction diazoïque, et les diazo acétates simples (**Figure 34**).



Figure 34 : Diazo esters envisagés pour l'étude.

Nous allons donc passer en revue les méthodes de la littérature permettant de préparer ces différentes catégories de dérivés diazoïques.

2.1. Éléments bibliographiques sur la synthèse des diazo esters

Compte tenu des nombreuses utilisations en synthèse des dérivés diazoïques, passées en revue dans le chapitre introductif, leur préparation constitue donc un très vaste domaine. Les dérivés diazoïques non substitués par un groupement mésomère attracteur, comme le diazométhane, sont par exemple des composés thermiquement labiles, voir explosifs, qu'il est préférable de préparer juste avant de les engager en réaction afin de limiter les risques associés à leur manipulation. Pour les diazo esters, dont la stabilité est accrue par la présence d'un groupement électroattracteur, l'objectif est de diminuer les risques associés à leur préparation qui provient le plus souvent de l'utilisation d'azotures organiques.

Historiquement, la première synthèse d'un diazo ester a été rapportée en 1944 par Womack et Nelson.⁶² Elle concernait la préparation du diazo acétate d'éthyle **2** par

diazotation de l'ester éthylique de la glycine **1** par le nitrite de sodium (NaNO_2) en présence d'une solution acide aqueuse (**Schéma 48**).

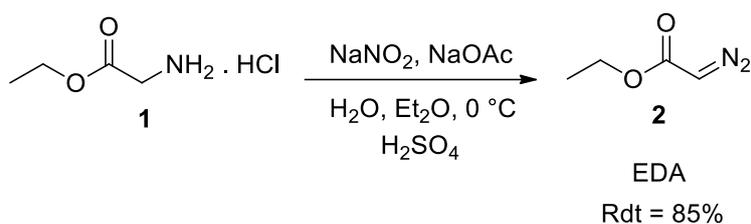


Schéma 48 : La synthèse de l'EDA par Womack et Nelson.

De nos jours, la préparation des α -diaz esters fait le plus souvent intervenir un transfert diazoïque à partir des dérivés carbonylés correspondant. L'obtention des diazo cétoesters et des diazo malonates fait ainsi intervenir des approches directes exploitant la forte acidité du méthylène situé entre les deux substituants électroattracteurs. La synthèse des diazo acétates nécessite quant à elle des approches plus longues qui permettent de s'adapter à différents substrats.

2.1.1. Préparation des diazo cétoesters et diazo malonates par transfert diazoïque

La préparation des diazo malonates et des diazo cétoesters met le plus souvent à profit l'acidité du méthylène pour introduire la fonction diazoïque par transfert depuis un azoture organique en milieu basique.

2.1.1.1. Réaction de transfert diazoïque de Regitz

Cette méthode, très largement utilisée pour transformer un méthylène actif en une fonction diazoïque a connu de nombreux développements, depuis les travaux initiaux de Regitz, qui visent à en améliorer la sécurité.

- Les conditions classiques de la réaction de Regitz

La préparation des composés α -diao 1,3 dicarbonylés, comme les diazo cétoesters et les diazo malonates, par transfert de la fonction diazoïque depuis un azoture organique a été effectuée initialement par Regitz.⁶³ Cette méthode utilise l'azoture d'arylsulfonyle comme donneur de fonction diazoïque et une base faible comme la triéthylamine pour déprotonner le substrat (**Schéma 49**). Les accepteurs sont donc des molécules acides comme les di-esters de l'acide malonique ($R_1 = OR$) et les β -cétoesters ($R_1 = \text{alkyle}$).

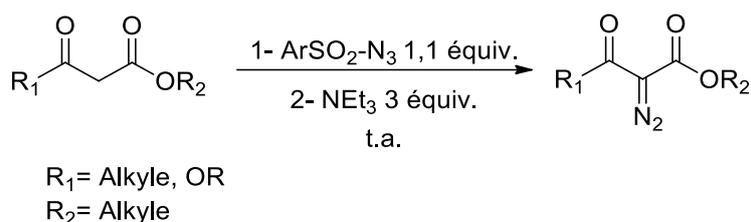


Schéma 49 : Réaction de transfert diazoïque classique de Regitz.

D'un point de vue mécanistique, l'énolate **111** issue de la déprotonation du substrat **109** par la base donne un triazène **112** par attaque sur l'azote électrophile terminal de l'azoture organique, ici l'azoture de tosylo **113** qui est très couramment employé (**Schéma 50**). Un transfert de proton intramoléculaire permet ensuite la décomposition de cet intermédiaire et la libération du produit **110**. Le produit secondaire **115**, qui se forme par protonation du **114** libéré dans le milieu, peut être séparé sur une colonne de chromatographie si la différence entre sa polarité et celle de diazo formé **110** est suffisante.

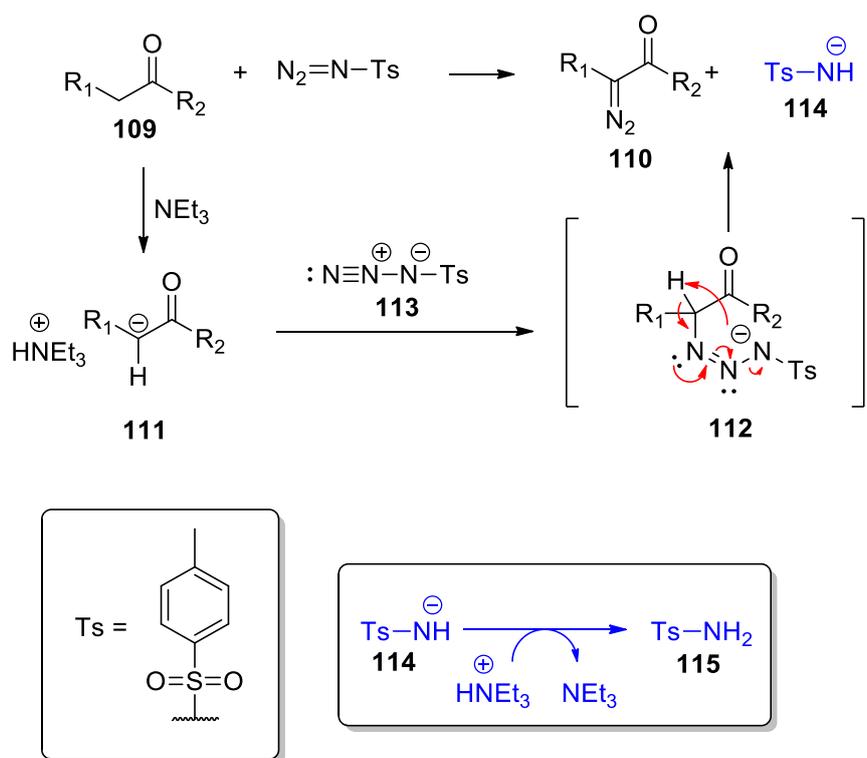


Schéma 50 : Mécanisme de la réaction de Regitz.

- Optimisation de la réaction de Regitz

Cette réaction, bien que très efficace, fait intervenir des azotures organiques dont le stockage et l'utilisation sur de larges échelles pose des problèmes de sécurité. Par ailleurs le sulfonamide, qui constitue le sous-produit de la réaction, peut s'avérer difficile à séparer du composé diazoïque désiré. Ces limitations ont motivé la mise au point de conditions nouvelles au fil des années afin d'améliorer cette transformation et de l'utiliser notamment en milieu industriel.

- Réaction en flux continu

Une nouvelle approche de transfert diazoïque en flux continu a été établie par Collins et Maguire en 2016.⁶⁴ Elle repose sur la génération de l'azoture de tosylate dans le système juste avant d'être injectée au mélange du substrat. Elle a conduit à une large diversité de diazo-cétoesters avec de bons rendements et a été utilisée sur de larges échelles pour donner par

exemple 21 g de diazo cétoester **117** avec un rendement de 88% sans avoir recours à une purification sur colonne (**Schéma 51**).

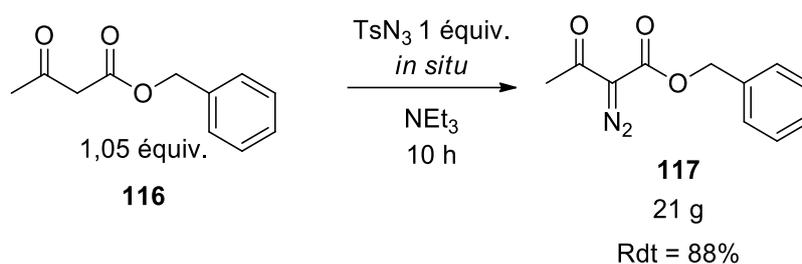


Schéma 51 : La méthode de Regitz en flux continu.

- Azoture greffé sur polymère

Une approche différente, développée par Collins,⁶⁵ a consisté à greffer l'azoture organique sur polymère. Ce réactif permet alors d'effectuer la réaction dans l'eau sur de nombreux β -cétoesters avec de bons rendements, ainsi qu'utiliser une quantité catalytique de base (**Schéma 52**). La nature supportée de ce réactif permet d'obtenir le produit par simple filtration.

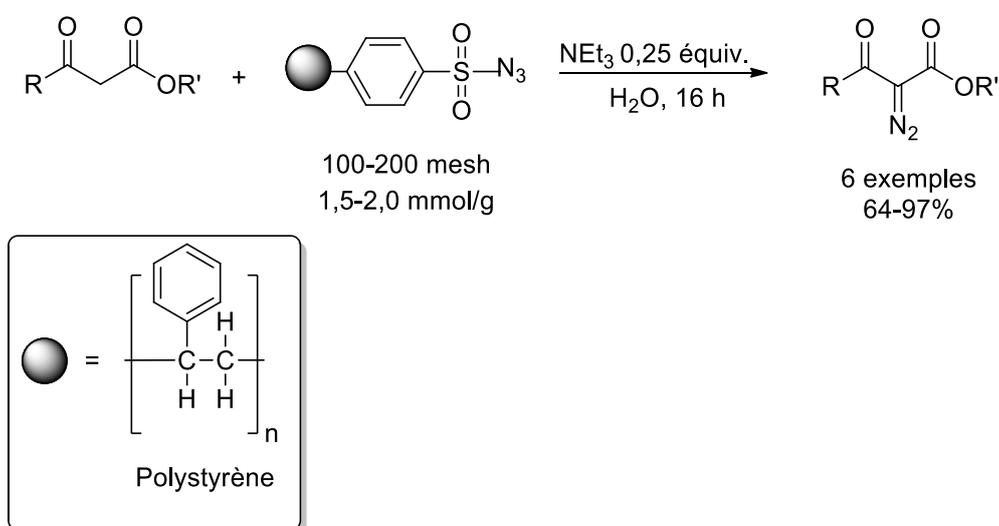


Schéma 52 : Transfert diazo de Regitz en chimie verte.

2.1.1.2. Préparation des diazo cétoesters à partir de diazo acétates

La préparation des diazo cétoesters peut également être effectuée par condensation d'un diazo acétate **118** sur un aldéhyde **119**, suivie d'une oxydation (**Schéma 53**).⁶⁶ Selon cette approche, le caractère nucléophile des diazo acétates est exalté en milieu basique pour favoriser son addition sur l'aldéhyde **119** selon un processus de type aldol. Le composé β -hydroxyle carbonyle **120** obtenu est ensuite oxydé par un agent doux de type periodinane de Dess-Martin lors d'une seconde étape pour donner le diazo cétoester correspondant **121**.

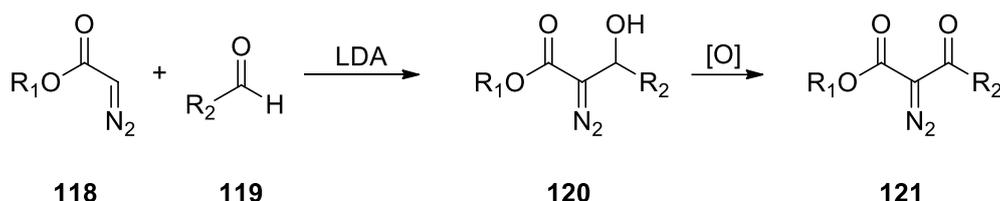


Schéma 53 : La synthèse des diazo cétoesters par aldolisation entre un diazo acétate et un aldéhyde.

Cette approche permet de coupler aux diazo acétates des aldéhydes de structures variées pour donner une large diversité de diazo cétoesters en présence d'une quantité stœchiométrique d'une base forte comme le LDA.

Erhunmwunse et Steel⁶⁷ ont développé une variante de cette méthode permettant d'effectuer cette transformation en une seule étape (**Schéma 54**). Elle utilise une quantité catalytique de DBU, à la place de bases fortes telles que la LDA en quantités stœchiométriques utilisées précédemment, et fait intervenir une ré-oxydation immédiate de l'alcool en cétone par l'IBX. Cette méthode a été utilisée avec succès aussi bien sur des aldéhydes aromatiques, aliphatiques ou encore α , β -insaturés avec de bons rendements.

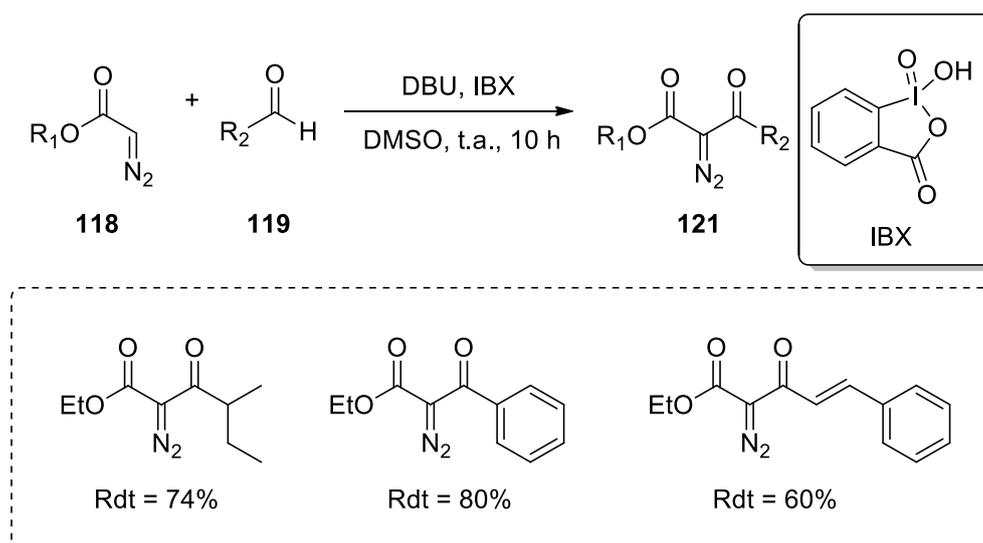


Schéma 54 : Préparation des diazo cétoesters en 1 étape à partir des diazo acétates.

Après avoir évoqué les approches permettant de préparer les diazo malonates et les diazo cétoesters, nous allons maintenant aborder la préparation des diazo acétates.

2.1.2. Préparation des diazo acétates

Contrairement aux diazo cétoesters et diazo malonates qui peuvent être obtenus par transfert diazoïque à partir d'azoture organiques, la préparation des diazo acétates fait intervenir des approches plus complexes, car leurs précurseurs ne possèdent pas de fonction méthylène activée.

2.1.2.1. Préparation à partir des diazo cétoesters

Les diazo acétates **124** peuvent être préparés à partir de diazo cétoesters **123** obtenus selon les méthodes rapportées dans le paragraphe précédent. Elle fait intervenir un traitement final en milieu basique de dérivés **123** portant une méthyle cétone (**Schéma 55**).

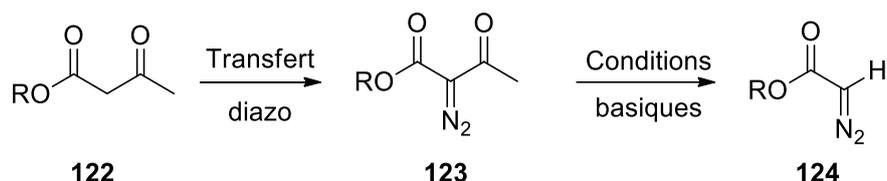


Schéma 55: Concept général de la dé-acétylation des diazo cétoesters.

Historiquement décrite par Regitz⁶⁸ en 1973, elle a ainsi permis de préparer le diazoacétate de *tert*-butyle (BDA) **125** avec un bon rendement de 70%. Cette méthode consiste à traiter du diazo acétoacétate de *tert*-butyle **126** par le méthanolate de sodium dans le méthanol à froid (**Schéma 56**).

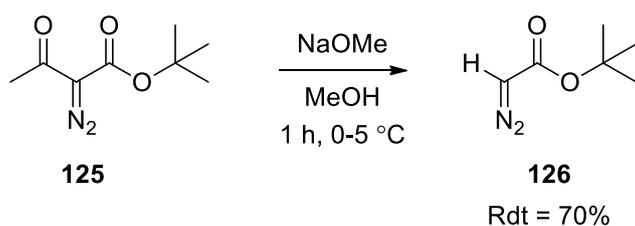


Schéma 56 : Synthèse du diazo acétate de *tert*-butyle par la méthode de Regitz.

L'utilisation de conditions moins basiques a ensuite permis d'étendre cette procédure à la préparation de diazo acétates plus sensibles. Le diazo acétate d'isopentényle **128** a ainsi été obtenu par traitement du diazo cétoesters **127** par de l'hydroxyde de lithium dans l'eau à température ambiante (**Schéma 57**).⁶⁹

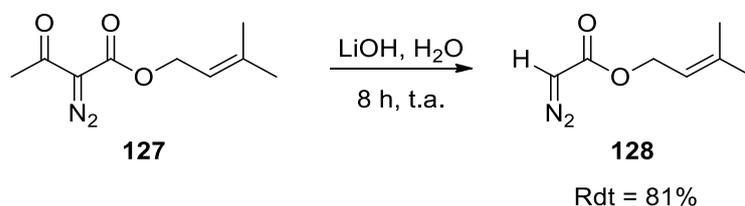


Schéma 57 : Extension de la méthode de Regitz à des esters sensibles.

Les limitations de cette méthode résident dans l'utilisation de conditions basiques qui peuvent ne pas être compatibles avec certaines fonctions chimiques.

2.1.2.2. Préparation à partir des tosylhydrazones

La préparation de diazo acétates peut également faire intervenir la décomposition d'une tosylhydrazone en milieu basique. Cette approche a été inspirée par la réaction de Bamford-Stevens qui permet de transformer un aldéhyde ou une cétone en alcène.

- La réaction de Bamford-Stevens

La réaction de Bamford-Stevens, décrite en 1952, permet de transformer un aldéhyde ou une cétone en alcène.⁷⁰ Elle fait intervenir une condensation d'un dérivé carbonylé **129** avec la *p*-toluènesulfonyl hydrazine **130** pour donner la *p*-toluènesulfonyl hydrazone **131** qui conduit à l'alcène **132** après un traitement en milieu basiques (**Schéma 58**).

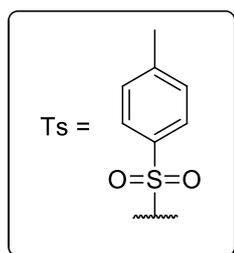
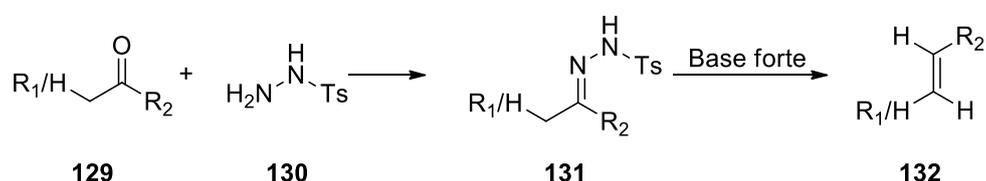


Schéma 58 : Réaction de Bamford Stevens.

Lors de cette transformation, de faibles quantités du dérivé diazoïque **133** peuvent être isolées. Celui-ci est en effet l'intermédiaire obtenu lors de la décomposition de la tosylhydrazone **131** en milieu basique. Il conduit spontanément à un carbène **134** qui permet une migration 1,2 d'hydrure donnant le produit de la réaction **132** (**Schéma 59**).

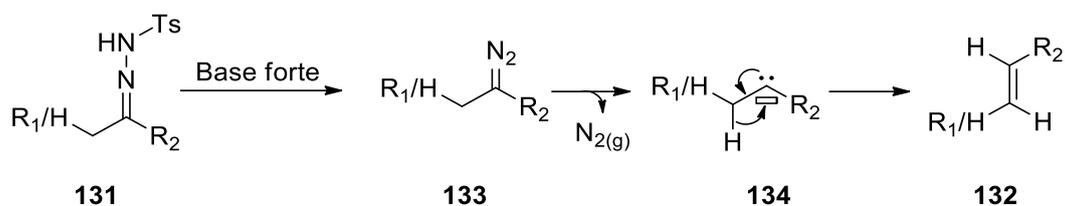


Schéma 59 : Mécanisme de la réaction de Bamford-Stevens.

L'évolution spontanée du dérivé diazoïque **133** en carbène **134** avec libération de N_{2(g)} est due à son instabilité car il ne possède aucun groupement électroattracteur, comme un ester, qui permettrait de l'isoler.

- Réaction de House et Blankley

La substitution de la tosylhydrazone préparée dans la réaction de Bamford-Stevens par un groupement électroattracteur comme un ester permettrait de stabiliser l'intermédiaire diazoïque afin de l'isoler. Cette constatation a permis à House et Blankley de proposer une méthode originale pour la préparation des diazo acétates en 1968.⁷¹ L'acide glyoxylique **135** est tout d'abord condensé avec la tosylhydrazine **130** pour donner le composé **136**. La fonction acide est ensuite activée en chlorure d'acyle **137** qui peut ensuite être condensé avec un alcool puis décomposé pour donner le diazo acétate souhaité **139** en présence de deux équivalents de triéthylamine (*Schéma 60*).

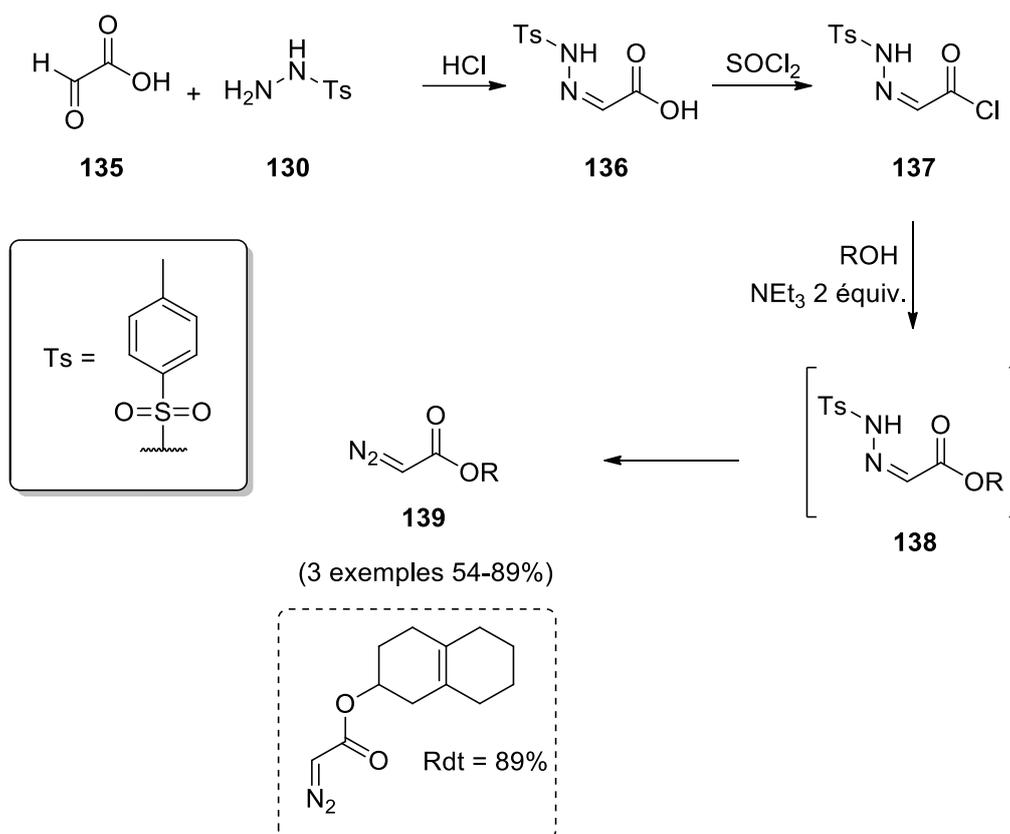


Schéma 60 : Synthèse des diazo acétates par la méthode de House et Blankley.

L'équipe de House et Blankley a ainsi préparé 3 diazo acétates avec des rendements qui varient de 54 et 89%, tandis que pour certains dérivés la purification des diazo acétates s'est avérée impossible. Compte tenu de ces limitations, cette procédure a ensuite été modifiée afin de pouvoir être appliquée à une large diversité de substrats.

- Modification de Corey et Myers

L'approche de House et Blankley présente l'avantage de condenser un réactif unique **137** avec un alcool afin d'obtenir en une seule étape le diazo acétate **139** souhaité et de s'affranchir ainsi de la préparation d'un diazo cétoester **123**, qui est imposée par la méthode de Regitz. Elle conduit par contre à la formation de l'ester de *p*-toluènesulfinyle **142** comme produit secondaire par réaction entre l'alcool et le sulfinat **141** qui se formerait à partir du cétène **140** provenant de la déprotonation de l'azote du chlorure d'acide **137** (**Schéma 61**).

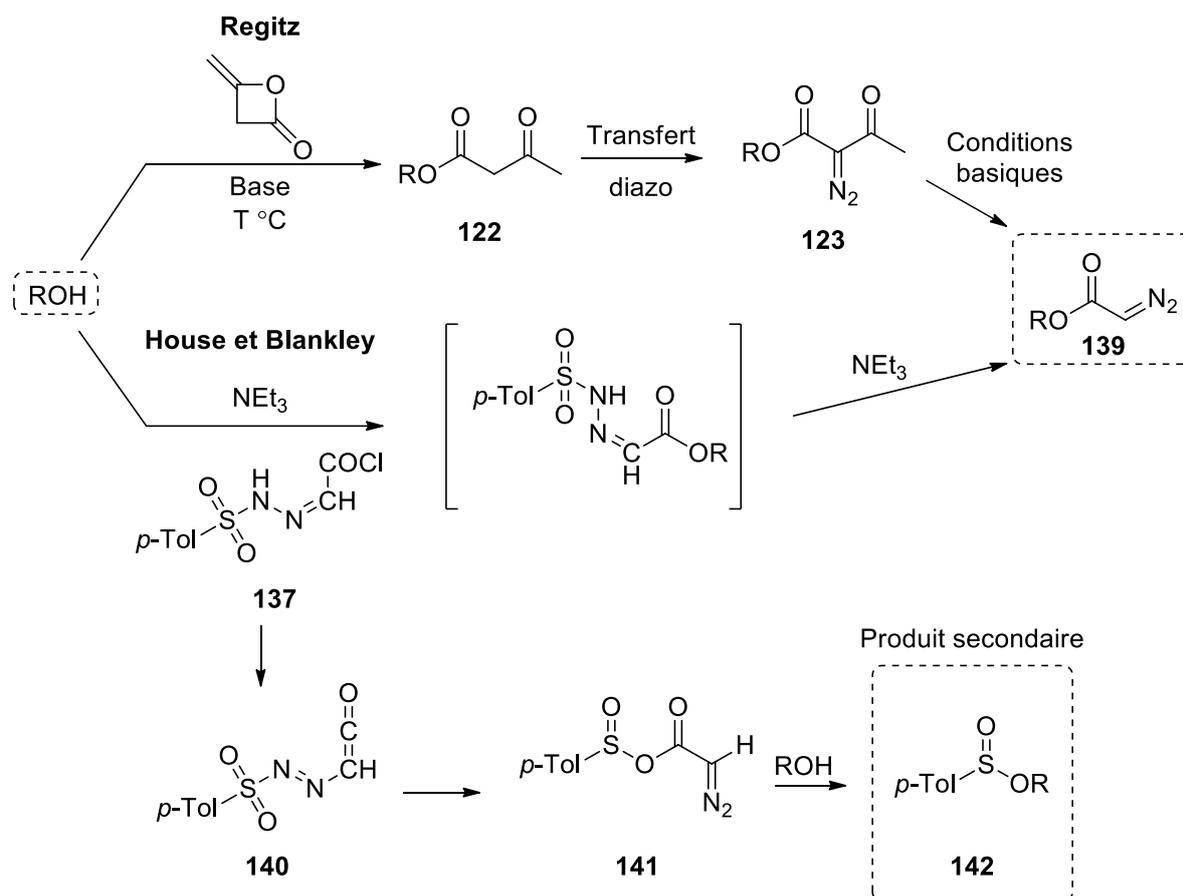


Schéma 61 : Comparaison des modes de synthèse des diazo acétates entre la méthode de Regitz et House-Blankley.

En 1984, Corey et Myers proposent ainsi une modification du protocole expérimental afin de dissocier les étapes de condensation du chlorure d'acide sur l'alcool, et la décomposition de la tosylhydrazone.⁷² Afin de prévenir la décomposition de la tosylhydrazone lors de la première étape, la formation du diazo acétate **144** a ainsi été effectuée en présence d'un équivalent de diméthylaniline dont la très faible basicité ne permet pas la déprotonation de l'atome d'azote. Une fois cette étape d'acylation terminée, l'addition de triéthylamine permet alors la décomposition de l'hydrazone **146** et d'obtenir le diazo acétate **144** désiré sans formation du produit secondaire **145** (*Schéma 62*).

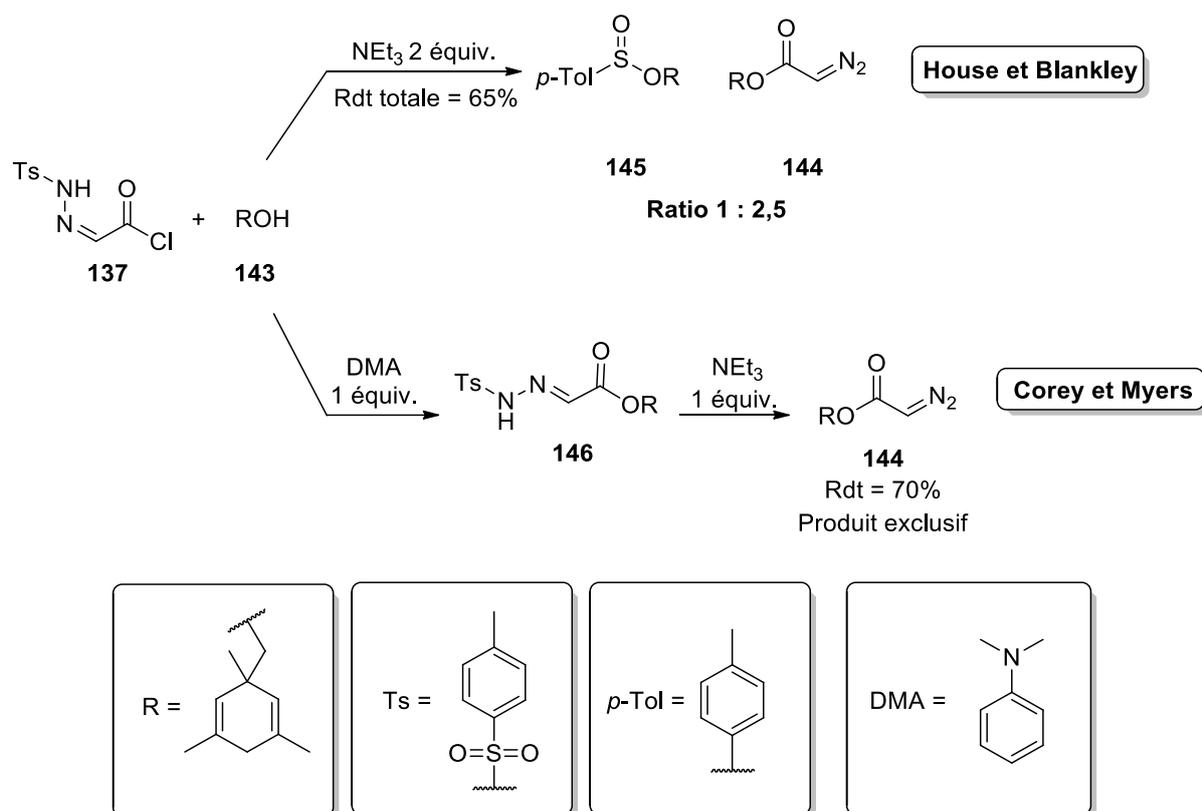


Schéma 62 : Modification du protocole de House et Blankley par Corey et Myers.

Cette modification de Corey et Myers de la réaction de House a permis de préparer de nombreux diazo acétates sur une large diversité de substrats. Sa principale limitation réside dans l'utilisation de conditions d'acylation très douces qui nécessitent des alcools fortement nucléophiles. Cette méthode n'avait ainsi pas permis d'installer un diazo acétate en position 2 des sucres lors d'études préliminaires menées dans notre laboratoire.

Cette modification est limitée à la préparation de diazo acétates dérivés d'alcools fortement nucléophiles car l'agent d'acylation et le précurseur de la fonction diazoïque sont inclus dans le composé **137** (Schéma 62). Ceci empêche l'utilisation de catalyseurs nucléophiles comme la pyridine ou la 4-diméthylaminopyridine car ceux-ci, trop basiques, conduisent à la dégradation du réactif **137** observée dans le cas des conditions initiales décrites par House et Blankley (Schéma 62).

- La réaction de Fukuyama

Une nouvelle approche rapportée par Fukuyama a permis de lever la limitation de la modification de Corey et Myers en dissociant les deux étapes d'acylation et de formation du dérivé diazoïque grâce à l'utilisation du bromure de bromoacétyle **147** (*Schéma 63*).⁷³

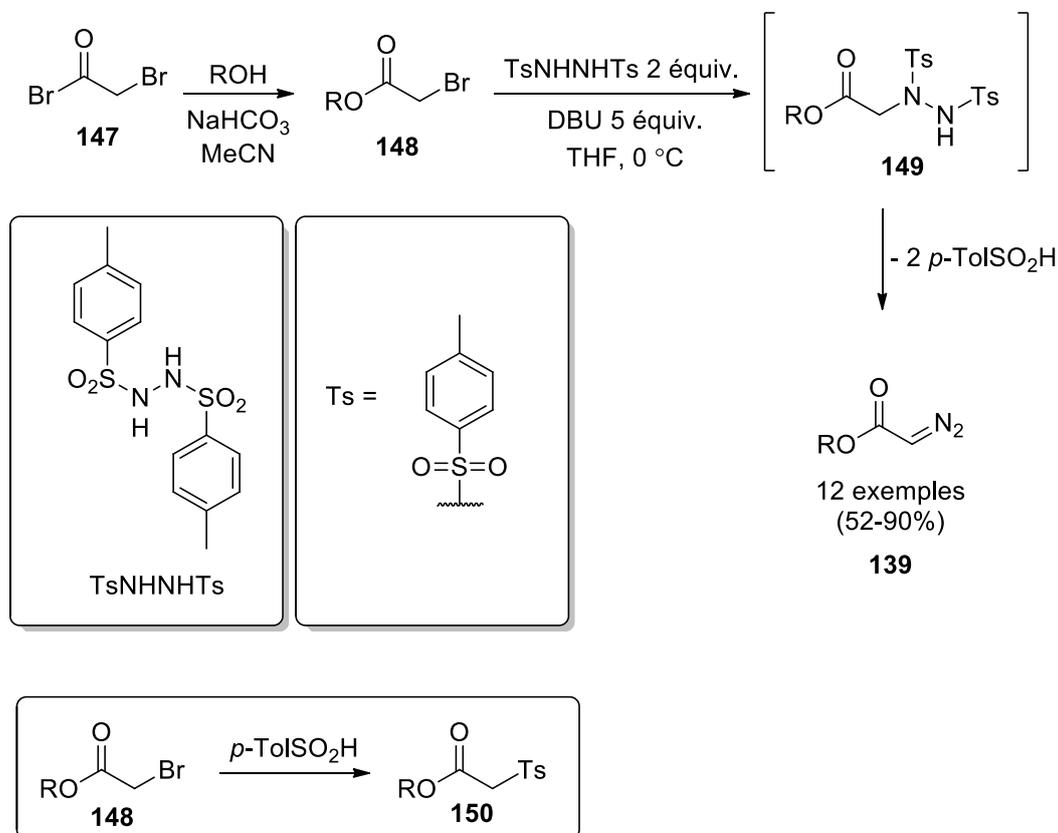


Schéma 63 : Réaction de synthèse des diazo acétates décrite par Fukuyama.

Cette méthode fait intervenir, dans une première étape, l'acylation de l'alcool ROH par le bromure de bromoacétyle **147** en présence du NaHCO_3 dans l'acétonitrile à 0°C , pour donner le bromoacétate **148**. Ce dernier est ensuite traité par la ditosylhydrazine (TsNHNHTs) et la DBU dans le THF à 0°C pour donner le diazo acétate **139** dans une seconde étape indépendante (*Schéma 63*).

Cette approche a été appliquée avec succès par notre équipe pour donner les diazo sucres ayant permis d'effectuer la quaternarisation de la position anomérique (voir chapitre 2). Elle peut néanmoins conduire à la formation d'un produit secondaire **150** provenant de

la réaction du sulfinate (*p*-TolSO₂H) libéré avec le bromoacétate **148**. Celui-ci est alors séparé du diazo acétate **139** par chromatographie sur colonne de silice (**Schéma 63**).

2.2. Travaux personnels

Au laboratoire, la préparation des dérivés diazoïques utilisés pour évaluer les propriétés catalytiques des complexes Rh(II).NHC a fait intervenir la méthode de Regitz pour les diazo cétoesters et les diazo malonates, et la méthode de Fukuyama pour la préparation des diazo acétates.

2.2.1. Préparation des diazo acétates

Nous avons adopté le mode opératoire décrit par Fukuyama pour préparer les diazo acétates (**Schéma 64**).⁷³ Nous avons ainsi condensé l'isobutanol, l'isopentanol et le le but-4-èn-1-ol avec le bromure de bromoacétyle dans l'acétonitrile en présence de NaHCO₃ pour donner les bromoacétates correspondants. Ceux-ci ont alors été traités par la ditosylhydrazine et la DBU dans le THF pour donner les diazo acétates **151**, **152**, et **153** avec des rendements de 62 à 96% après purification sur colonne de silice. Les rendements modestes obtenus dans certains cas pourraient être dus à la grande volatilité de ces composés.

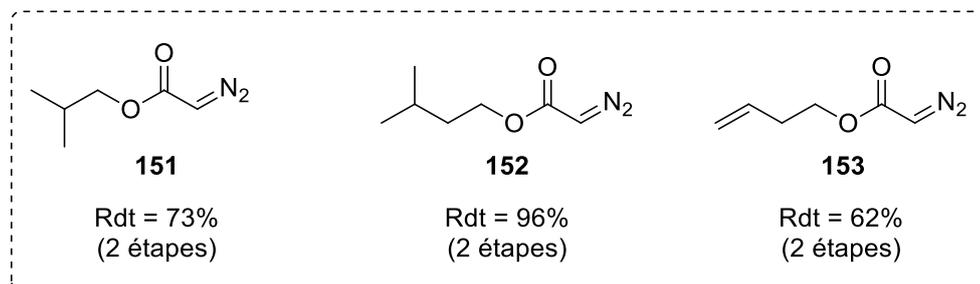
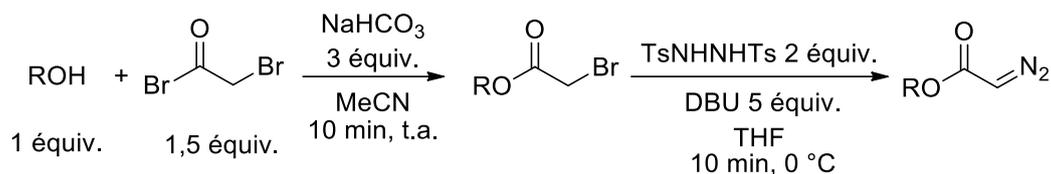


Schéma 64 : Diazo acétates préparés au laboratoire selon la méthode de Fukuyama.

2.2.2. Préparation des diazo cétoesters

Les diazo cétoesters ont été obtenus selon la méthode de Regitz par transfert diazoïque. Leur préparation a donc tout d'abord nécessité de synthétiser les β -cétoesters correspondants.

2.2.2.1. Préparation des β -cétoesters

La préparation des β -cétoesters **157** a tout d'abord été envisagée selon l'approche de Brinkerhoff qui repose sur une condensation des acides **154** avec l'acide de Meldrum **155** pour donner les acyles de Meldrum **156** suivie d'une méthanolyse en milieu acide (*Schéma 65*).⁷⁴

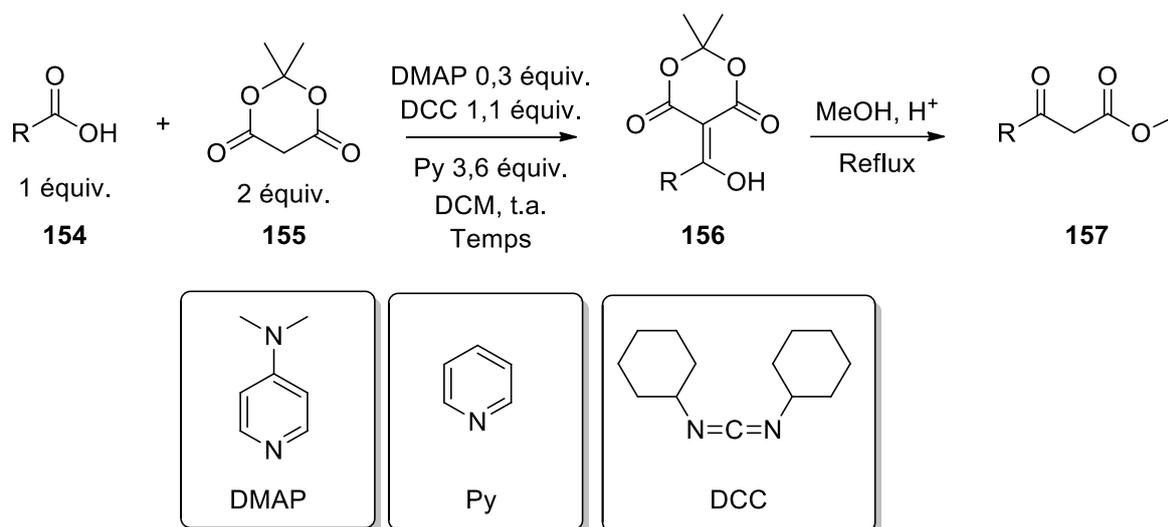


Schéma 65 : Synthèse des β-cétoesters.

N'ayant jamais pu atteindre une conversion totale en acyle de Meldrum, même après 42h de réaction, nous avons ensuite envisagé d'utiliser les chlorures d'acyles pour effectuer cette réaction de condensation avec l'acide de Meldrum.

Les acides valérique **158**, hexanoïque **159** et hexénoïque **160** ont ainsi été traités par 1,1 équivalents de chlorure d'oxalyle et une quantité catalytique de *N,N*-diméthylformamide (DMF) dans le dichlorométhane anhydre à température ambiante pendant 16h. Le milieu réactionnel est alors concentré sous vide avec précaution pour donner les chlorures d'acyles **161**, **162**, et **163** avec un rendement de 65 à 89% (**Schéma 66**).

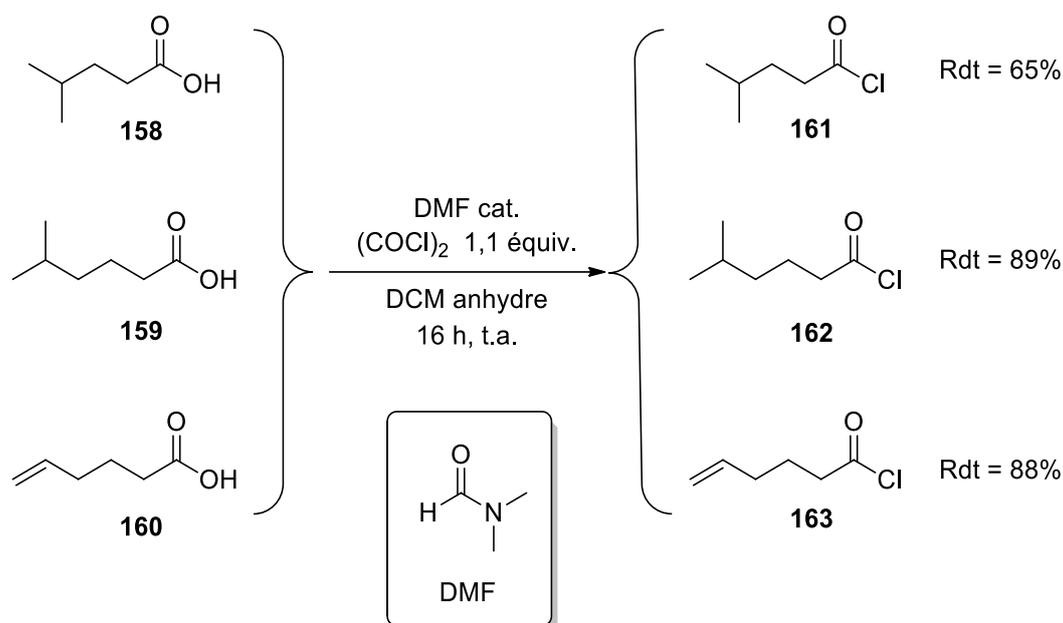


Schéma 66 : Synthèse des chlorures d'acyles à partir des acides carboxyliques correspondants.

La condensation des chlorures d'acyles **161**, **162** et **162** avec l'acide de Meldrum **155** a ensuite été effectuée en présence de pyridine dans le dichlorométhane pendant une nuit avec une remontée lente de la température de 0 °C à température ambiante (**Schéma 67**).⁷⁵ Afin de prévenir l'hydrolyse des esters de Meldrum **164**, **165** et **166**, le traitement doit faire intervenir un lavage de la phase organique contenant le produit par une solution d'acide chlorhydrique (2M).

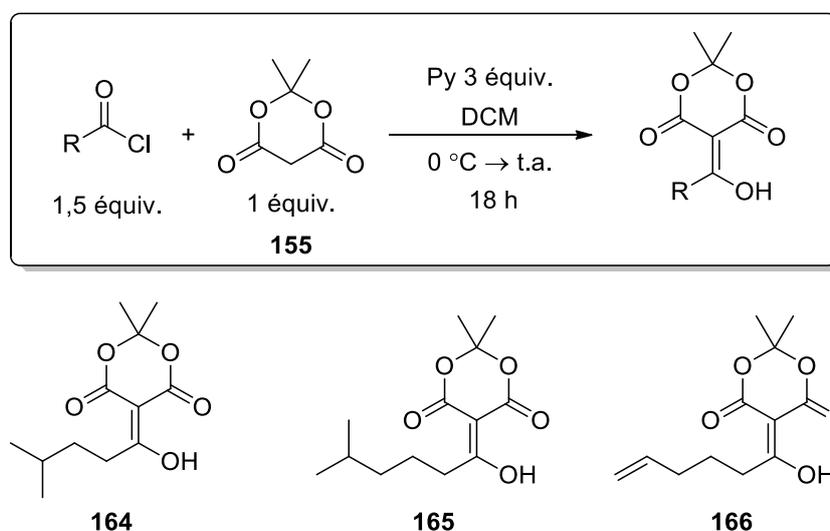


Schéma 67 : Synthèse des acyles de Meldrum par condensation des chlorures d'acyles avec l'acide de Meldrum.

Disposant des acyles de Meldrum **164**, **165** et **166**, nous les avons ensuite traités par le méthanol anhydre à reflux pendant 4h pour donner les β -cétoesters de méthyle correspondant **167**, **168** et **169** avec respectivement 62, 75 et 63% de rendement sur les 2 étapes (*Schéma 68*).⁷⁵

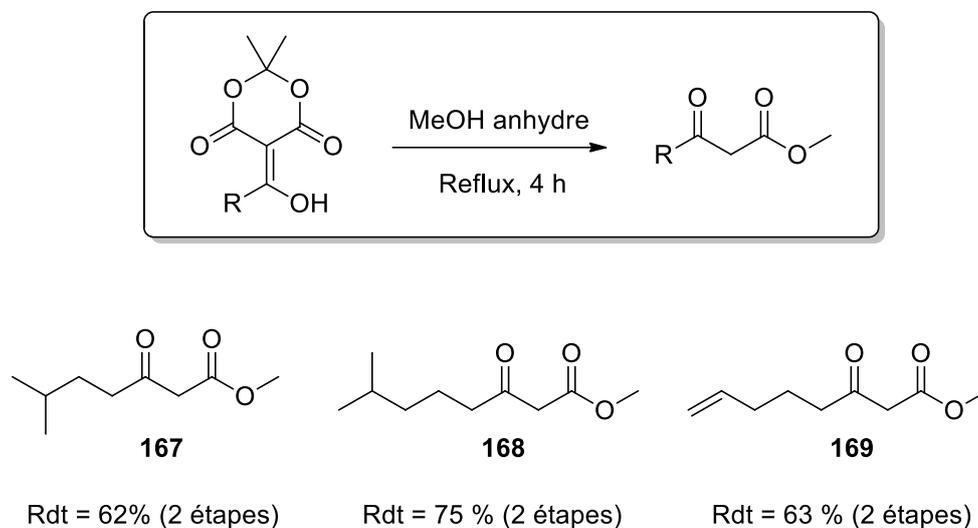
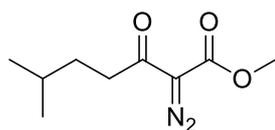
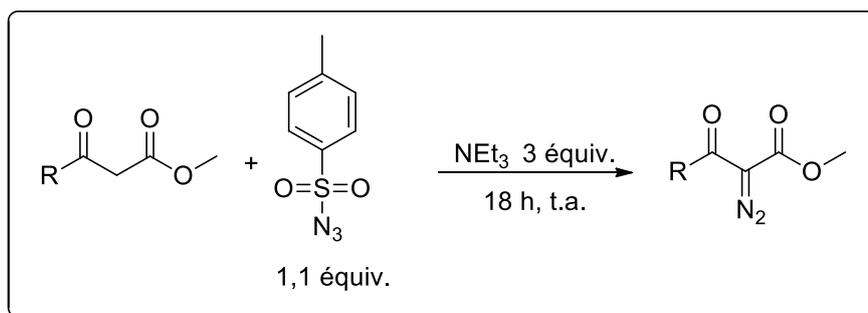


Schéma 68 : Synthèse des β -cétoesters par méthanolyse.

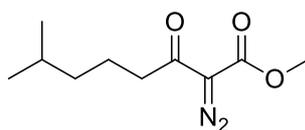
2.2.2.2. Réaction de transfert diazoïque

Disposant des β -cétoesters **167**, **168** et **168**, nous avons ensuite effectué la réaction de transfert diazoïque en présence d'azoture de tosylo et de triéthylamine. L'application de la méthode de Regitz a ainsi donné les diazo cétoesters **107**, **170** et **171** avec 75, 62 et 85% de rendement respectives après purification sur colonne de silice (*Schéma 69*).



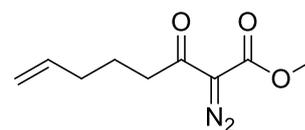
107

Rdt = 75%



170

Rdt = 62 %



171

Rdt = 85 %

Sch\u00e9ma 69 : Transfert diazo\u00efque en pr\u00e9sence d'azoture de tosylo.

2.2.3. Pr\u00e9paration des diazo malonates

Les diazo malonates ont \u00e9galement \u00e9t\u00e9 pr\u00e9par\u00e9s par transfert diazo\u00efque selon la m\u00e9thode de Regitz \u00e0 partir des malonates correspondants. Lors d'une premi\u00e8re \u00e9tape le malonate **176** a \u00e9t\u00e9 obtenu par condensation des alcools **172**, **173** et **174** avec le chlorure de m\u00e9thyle malonyloxy **175** en pr\u00e9sence de NaHCO_3 dans l'ac\u00e9tonitrile. Un transfert diazo\u00efque permet ensuite d'obtenir les diazo malonates **177**, **178** et **179**, qui sont utilis\u00e9s sans purification avec des rendements compris entre 63 et 82% (**Sch\u00e9ma 70**).

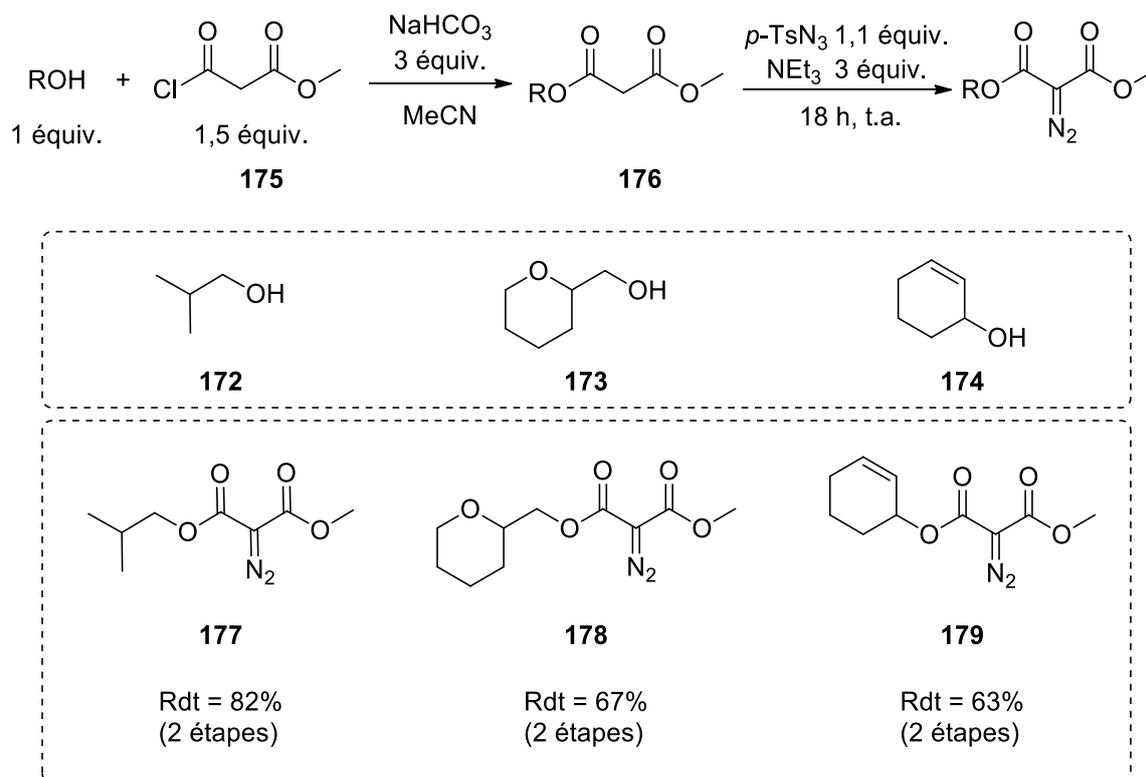


Schéma 70 : Préparation des diazo malonates.

Afin d'étudier la réactivité des différents composés diazoïques, nous avons choisi de faire un suivi cinétique par RMN ^1H . Pour ce faire, nous avons utilisé un étalon interne dont nous avons effectué la calibration.

2.3. Détermination du coefficient de normalisation dérivés diazoïques / étalon interne

Pour suivre la décomposition des diazo esters par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **104** et les complexes Rh(II).NHC préparés au laboratoire, nous avons envisagé de faire un suivi par RMN ^1H . Pour cela, nous avons utilisé un étalon interne nous permettant de quantifier la conversion du substrat et l'apparition de(s) produit(s).

Nous avons choisi un étalon interne ayant une masse moléculaire proche de celle des substrats / produits, possédant des fonctions compatibles avec la réaction de décomposition de composés diazoïque, et donnant des signaux caractéristiques en RMN ^1H

qui soient distincts de ceux des substrats / produits. Pour ce faire, nous avons choisi l'ester méthylique de l'acide *n*-nonanoïque **180** (Figures 35 et 36).

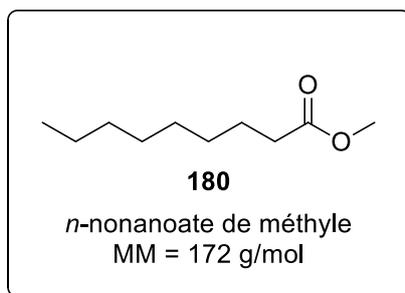


Figure 35 : Les familles de dérivés diazos préparées au laboratoire et structure de l'étalon interne.

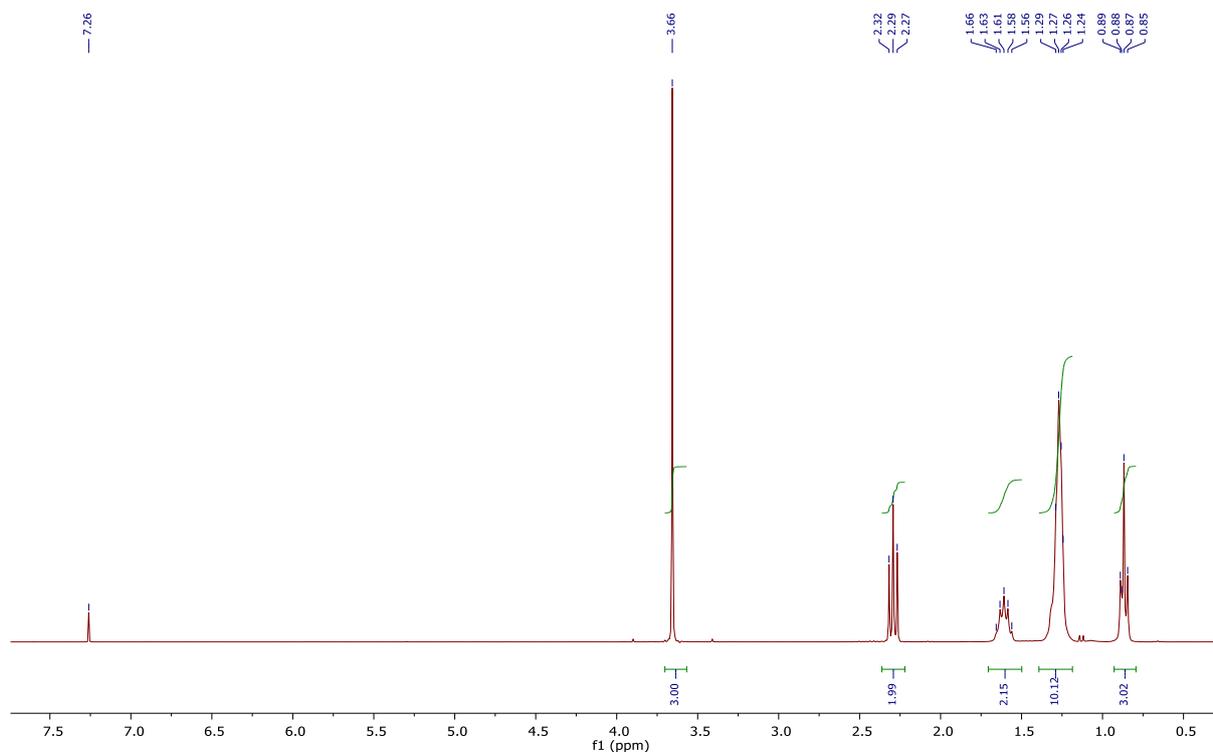


Figure 36 : Spectre RMN ¹H de *n*-nonanoate de méthyle utilisé comme étalon interne.

Afin de suivre la conversion du substrat, nous avons déterminé pour chaque diazo ester le coefficient permettant de normaliser les intégrales obtenues lors de l'enregistrement des spectres RMN ^1H . Pour chaque substrat, nous avons préparé 3 solutions pour lesquelles le nombre de moles de diazo ester et d'étalon interne ont été déterminés précisément par pesée. Après enregistrement des spectres RMN ^1H , nous avons mesuré les intégrales des signaux caractéristiques de chacun des composés. Ceci nous a permis de déduire les coefficients permettant de normaliser ces valeurs, en s'affranchissant ainsi de propriétés de relaxation différentes qui conduiraient à une mauvaise quantification. Pour chacun des substrats, nous avons ainsi établi un coefficient moyen à partir d'une série de 3 mesures indépendantes (**Tableau 4**).

Disposant des complexes Rh(II).NHC, des substrats et d'une méthode de suivi des réactions par RMN ^1H , nous avons ensuite étudié la décomposition des diazo cétoesters, malonates et acétates par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **104**, le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96** et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IPr **84**.

3. Décomposition des diazo esters par les complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{NHC}$

Nous avons tout d'abord évalué la décomposition des diazo cétoesters **107**, **171** et **172** par les différents complexes de Rh(II). L'étude de ces substrats permettra en effet d'obtenir graduellement des éléments sur la sélectivité de ces réactions.

3.1. Décomposition des diazo cétoesters par les complexes de Rh(II)

La décomposition du composé **107** devrait conduire à une réaction d'insertion 1,5 dans la liaison C-H tertiaire pour donner exclusivement le produit **108**. Le substrat **170** devrait quant à lui conduire à **181**, potentiellement sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères, par insertion 1,5 dans le méthylène. Le diazo cétoester **171** pourrait donner un mélange des produits d'insertion C-H **182** dans la position allylique et de cyclopropanation **183** (*Schéma 71*).

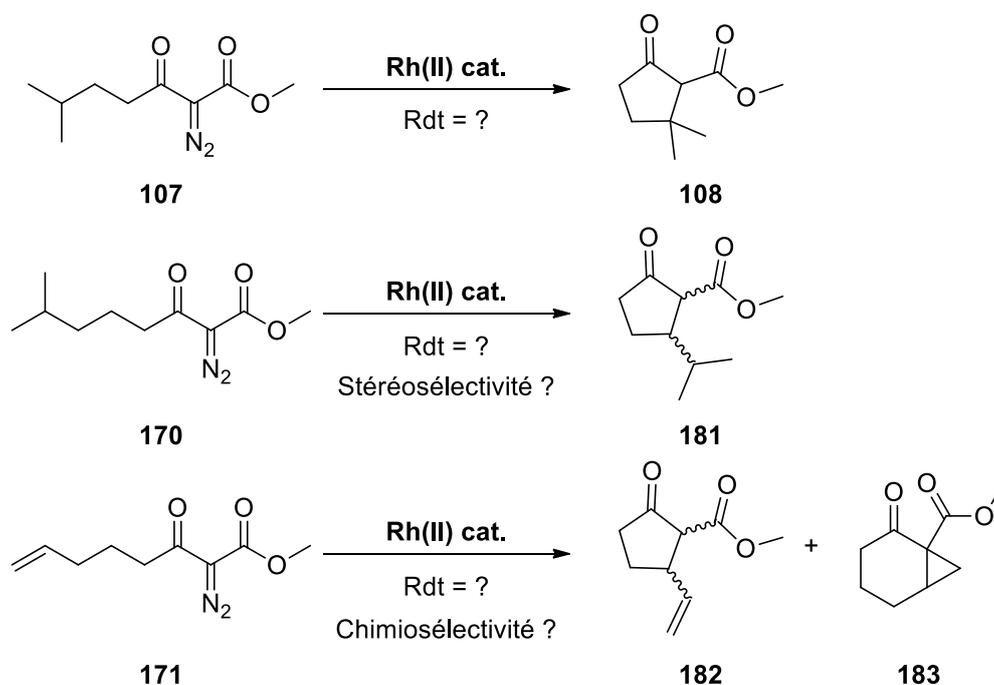


Schéma 71 : Dérivés théoriques des différents diazo cétoesters par décomposition par le Rh(II).

3.1.1. Décomposition du diazo cétoester **107**

Afin de pouvoir quantifier la formation du produit d'insertion 1,5 C-H, nous avons tout d'abord effectué sa préparation afin de déterminer son coefficient de normalisation avec l'étalon interne **180**.

3.1.1.1. Préparation du produit de C-H insertion **108** et détermination de son coefficient de normalisation

Pour obtenir la cyclopentanone **108**, nous avons suivi le mode opératoire décrit par Taber qui fait intervenir la décomposition du diazo cétoester **107** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2 mol%) dans du dichlorométhane à température ambiante pendant 1h avec une addition du substrat en une seule portion.⁷⁶ Après purification sur colonne de silice, nous avons obtenu **108** avec 56% de rendement (**Schéma 72**).

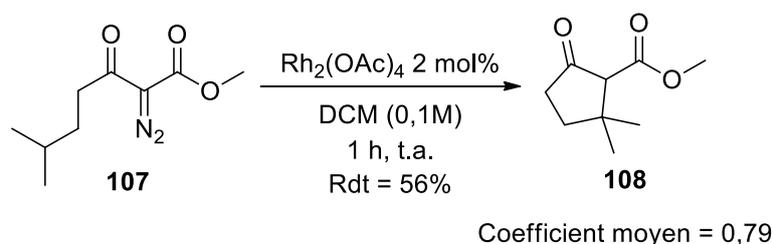


Schéma 72: Formation du produit 1,5 C-H **108** par décomposition du **107** avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

A partir de ce produit pur, nous avons pu déterminer un coefficient de normalisation en RMN ^1H par rapport à l'ester méthylique de l'acide *n*-nonanoïque, qui nous sert d'étalon interne, d'une valeur égale à 0,79 par moyenne de trois mesures indépendantes (**Schéma 74**). Par ailleurs, le spectre RMN ^1H d'un mélange du substrat **107**, du produit de la réaction **108** et de l'étalon interne **180** a montré que nous pouvions intégrer des signaux caractéristiques de chacun d'entre eux et suivre ainsi la conversion du substrat et la formation du produit (**Figure 37**).

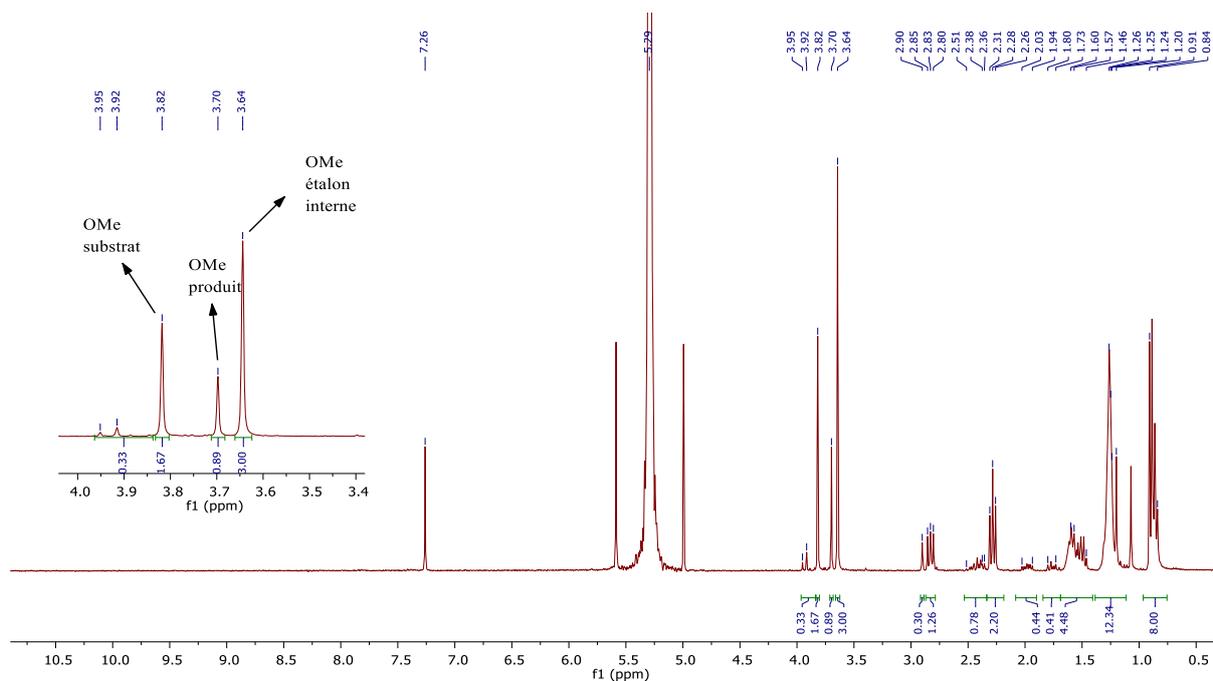


Figure 37 : Spectre RMN ^1H du mélange DE diazo cétoester **107**, cyclopentanone **108** et de l'étalon interne **180**.

Afin de vérifier que l'étalon interne est inerte dans les conditions de la réaction, nous avons par ailleurs effectué une première fois la réaction sans étalon, celui-ci étant ajouté en fin de réaction avant enregistrement du spectre RMN ^1H . Dans une seconde réaction, l'ester méthylique de l'acide *n*-nonanoïque est ajouté dès le début de la transformation afin d'être exposé à une potentielle réaction avec le métallo-carbène. Les spectres RMN ^1H enregistrés sont totalement identiques, démontrant ainsi que l'étalon interne ne joue aucun rôle dans la décomposition de **107** en **108**. Par ailleurs, ces deux résultats permettent de confirmer la conversion totale du substrat et de mesurer un rendement de 86% par RMN ^1H .

3.1.1.2. Suivi RMN ^1H de la décomposition de **107** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$

Ayant obtenu différents lots de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$ **96** provenant de différentes méthodes de purification, nous avons tout d'abord évalué leurs propriétés catalytiques afin de pouvoir évaluer l'influence de la présence de différentes proportions de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ libre. Pour chaque lot, la réaction a été suivie pendant 100 heures afin d'obtenir les courbes de suivi

cinétiques par suivi de la conversion du diazo cétoester **107** (Figure 38). Nous avons également effectué la décomposition par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ pur afin de disposer de la cinétique de la réaction de référence.

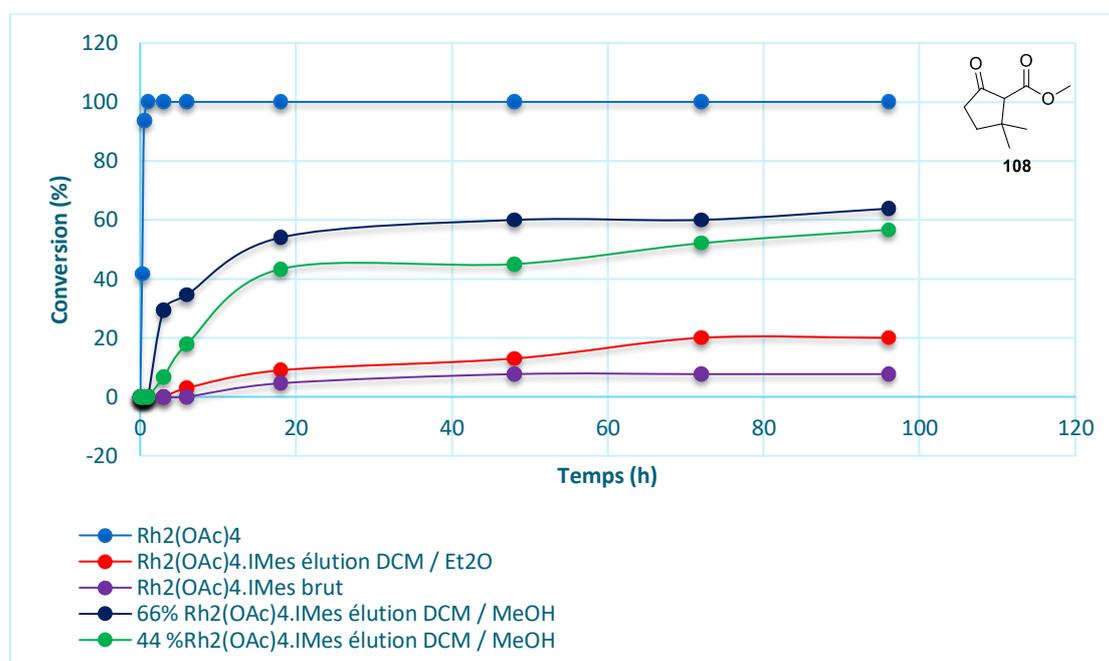


Figure 38 : Décomposition du diazo cétoester **107** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et les différents lots de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes en fonction du temps.

La réaction catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ permet une conversion totale du diazo cétoester **107** en cyclopentanone **108** en seulement 1h heure de réaction. En présence de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96** pur, obtenu par purification sur pipette Pasteur avec une élution par un mélange DCM / Et₂O, nous n'observons aucune conversion lors des 6 premières heures, puis une conversion très lente qui atteint finalement environ 20% après 100 h de réaction. Dans le cas du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96** brut, obtenu par complexation directe du NHC commercial sur le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **104** sans purification ultérieure, nous observons le même phénomène avec une conversion nulle lors des premières heures pour finalement obtenir environ 10% de cyclopentanone **108**. Avec deux lots de complexes purifiés sur silice avec un éluant DCM / MeOH, dont l'analyse RMN ¹H montrait qu'ils contenaient environ 50 ou 70% du complexe Rh(II).NHC respectivement, nous avons une conversion assez rapide mais qui atteint un plafond à 40 et 60% après environ 24 heures.

Ayant précédemment montré que le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ **96** était stable en solution pendant environ 5 à 6 heures dans le DCM, ces résultats montrent donc que ce complexe n'est pas susceptible de promouvoir la décomposition du diazo cétoester **107**. La faible conversion observée dans le cas du complexe purifié avec DCM / Et_2O , ou avec le complexe brut, serait due à la libération d'une faible quantité de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ après quelques heures en solution. Lorsque l'on compare la conversion par le Rh(II).NHC et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ sur quelques heures, la différence d'activité est vraiment très marquée (**Figure 39**).

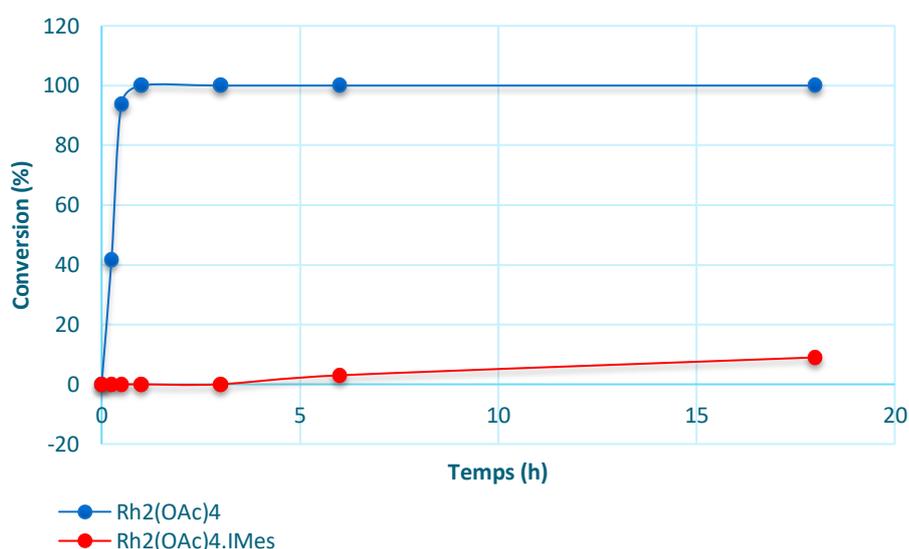


Figure 39 : Comparaison des activités catalytiques de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{NHC}$ pur sur la décomposition du diazo cétoester **107** en fonction du temps.

Ces résultats montrent également que la purification sur silice avec un éluant DCM / MeOH donne un matériel conduisant à une conversion bien plus importante du fait de la libération de quantités assez importantes de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ lors de cette purification.

Ayant observé que le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ **96** pur n'était pas en mesure de catalyser la décomposition du diazo cétoester **107**, nous avons ensuite évalué ces propriétés sur les substrats **170** et **171**.

3.1.2. Décomposition du diazo cétoester **170**

Comme pour le substrat précédent, nous avons tout d'abord préparé le produit d'insertion 1,5 C-H **181** afin de définir son coefficient de normalisation afin de pouvoir effectuer un suivi RMN ^1H de décomposition du substrat **170**.

3.1.2.1. Préparation du produit de C-H insertion **181** et détermination de son coefficient de normalisation

La décomposition du diazo cétoester **170** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ après 6h de réaction à température ambiante a donné la cyclopentanone **181** avec un rendement de 77% sous la forme exclusive du diastéréoisomère *trans*.⁷⁶ Son coefficient de normalisation par rapport à l'ester méthylique de l'acide *n*-nonanoïque **180**, déterminé par moyenne de trois expériences indépendantes, est égal à 0,81 (**Schéma 73**).

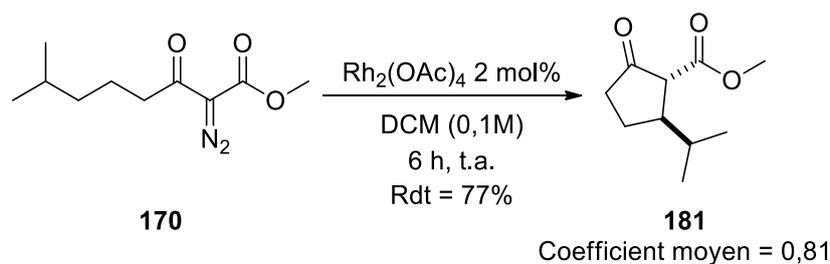


Schéma 73 : Décomposition du diazo cétoester **170** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

3.1.2.2. Suivi RMN ^1H de la décomposition de par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes

Nous avons ensuite suivi la décomposition du diazo cétoester **170** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **104** et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96** purifiés sur colonne avec l'éluant DCM / Et_2O pendant 6 heures, durée pendant laquelle nous sommes certains de la stabilité du complexe Rh(II).NHC en solution (**Figure 40**).

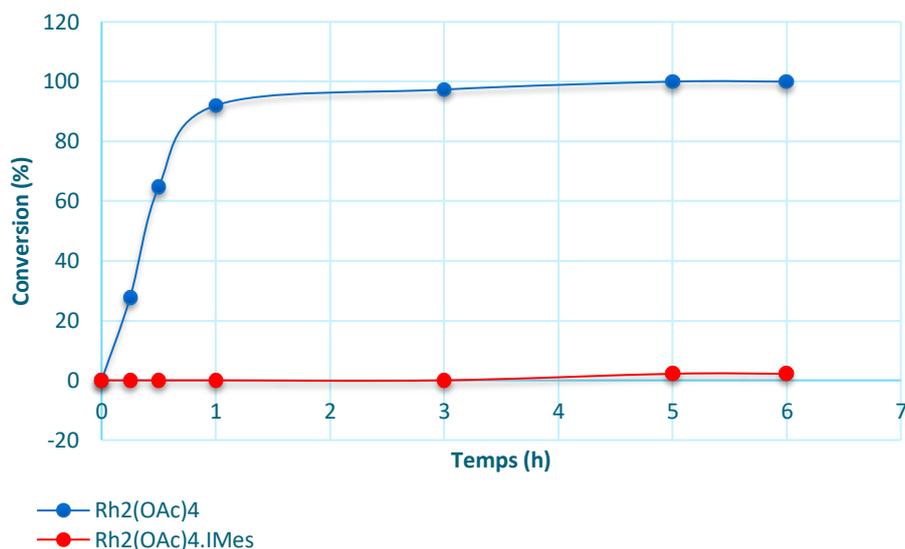


Figure 40 : Décomposition du diazo cétoester 170 par le Rh₂(OAc)₄ et le Rh₂(OAc)₄.IMes en fonction du temps.

De nouveau, nous avons observé une conversion complète du substrat en cyclopentanone **181** en 1 heure par le Rh₂(OAc)₄ **104**. Le mélange réactionnel ne contenant que le produit de configuration relative *trans*, sa formation exclusive après 6 heures de réaction dans l'expérience précédente ne semble donc pas due à une lente équilibration vers le produit thermodynamique. Un processus d'isomérisation très rapide ne peut par contre pas être exclu. Avec le complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96** purifié, nous n'avons par contre observé aucune conversion après 6 h de réaction. Comme pour le diazo cétoester **107**, nous avons tout de même observé une très faible conversion d'une dizaine de % après 100 heures, probablement due à la libération de Rh₂(OAc)₄ au cours du temps.

3.1.3. Décomposition du diazo cétoester 171

La décomposition du substrat **171** peut potentiellement conduire au produit de cyclopropanation **183**, en plus du produit d'insertion 1,5 dans la liaison C-H allylique **182**. Nous avons ainsi tout d'abord effectué la transformation catalysée par le Rh₂(OAc)₄ **104** et isolé le(s) produit(s) afin de pouvoir les identifier et les quantifier lors des suivis cinétiques.

3.1.3.1. Obtention du produit de C-H insertion **182** et détermination de son coefficient de normalisation

La décomposition du diazo cétoester **171** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ à température ambiante pendant 3 heures a exclusivement donné la cyclopentanone **182** issu de l'insertion 1,5 C-H sous la forme du diastéréoisomère *trans* (**Schéma 74**).⁷⁶ Le produit **182**, obtenu avec un rendement de 62%, présente un coefficient de normalisation égal à 0,82 par rapport à l'étalon interne (**Schéma 74**).

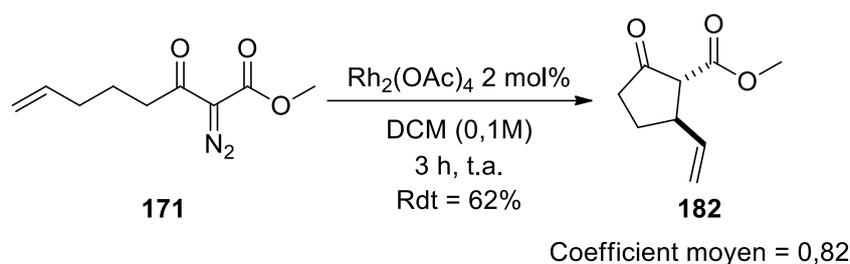


Schéma 74 : Décomposition du diazo cétoester **171** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

3.1.3.2. Suivi RMN ^1H de la décomposition de **171** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$

La décomposition du diazo cétoester **171** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **104** et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96** purifié sur colonne avec l'éluant DCM / Et_2O a ensuite été suivie par RMN ^1H . La réaction catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ est totale après 3h tandis que la transformation catalysée par le complexe Rh(II).NHC donne, comme dans le cas des deux diazo cétoesters **107** et **170**, une très faible conversion d'une dizaine de % après 100 heures, probablement due à la libération de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ au cours du temps (**Figure 41**).

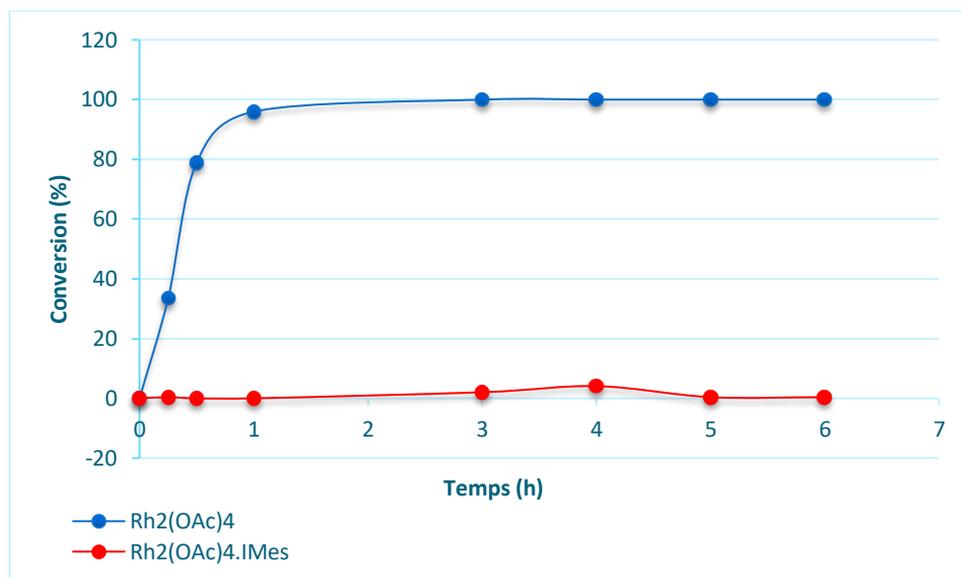


Figure 41 : Décomposition du diazo cétoester 171 par le Rh₂(OAc)₄ et le Rh₂(OAc)₄.IMes en fonction du temps.

Après avoir montré que le Rh₂(OAc)₄.IMes **96** n'était pas susceptible de promouvoir la décomposition des diazo cétoesters **107**, **170** et **171**, nous avons ensuite étudié la décomposition des diazo malonates par ce complexe Rh(II).NHC.

3.2. Décomposition des diazo malonates par les complexes de Rh(II)

Nous avons ensuite évalué la décomposition des diazo malonates **177**, **178** et **179** par les différents complexes de Rh(II). De la même manière que pour les diazo cétoesters, le choix de ces substrats permettra d'obtenir graduellement des éléments sur la sélectivité de ces réactions. La décomposition des diazomalonates de méthyle et d'isobutyle **177** devrait en effet conduire exclusivement à une réaction d'insertion 1,5 dans la liaison C-H tertiaire pour donner la lactone **184**. Les diazomalonates de méthyle et de (tétrahydropyran-2H-yl)-méthyle **178** devraient quant à eux conduire à la spiro lactone **185** par insertion 1,5 dans la liaison C-H en α de l'oxygène endocyclique. Le diazomalonate de méthyle et cyclohex-2-ène-1-yle **179** pourrait donner un mélange des produits d'insertion 1,5 C-H **186** et de cyclopropanation **187** (Schéma 75).

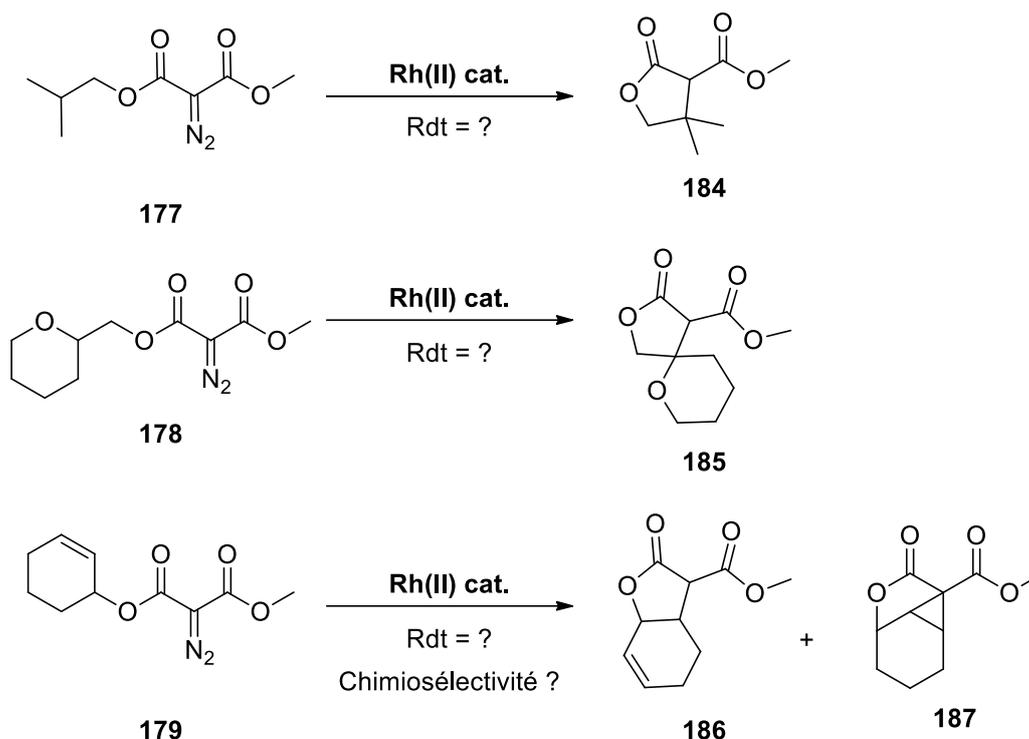


Schéma 75 : Dérivés théorique des différents diazo malonates par décomposition par le Rh(II).

3.2.1. Décomposition du diazo malonate 177

La décomposition du diazo malonate de méthyle et d'isobutyle **177** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ dans le dichlorométhane anhydre à une concentration de 0,01 à 0,03 M pendant 15h à température ambiante a été décrite par Lee *et coll.* pour donner le produit d'insertion 1,5 dans la liaison C-H tertiaire **184** avec un rendement de 87% (**Schéma 76**).⁷⁷

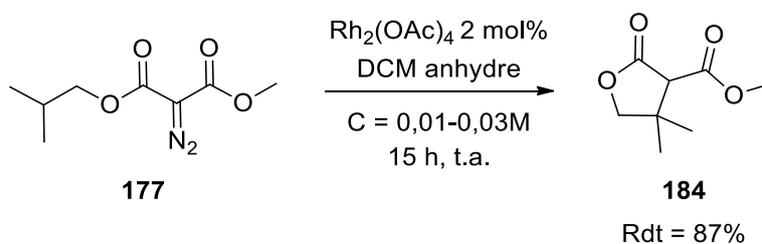
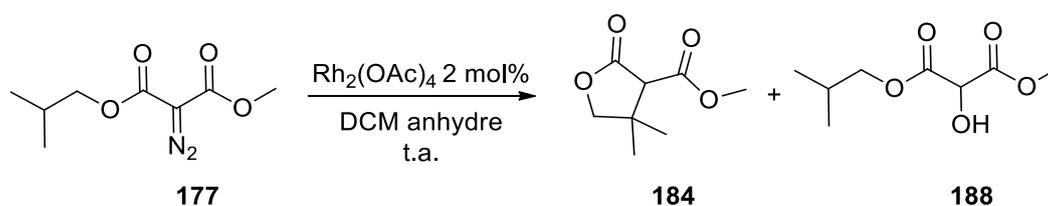


Schéma 76 : Formation du produit 1,5 C-H **184** par décomposition du **177** avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

La stabilité de nos complexes Rh(II).NHC en solution étant limitée dans le temps, nous avons ainsi tout d'abord envisagé de modifier les paramètres de cette réaction afin d'en

réduire la durée. Le spectre RMN ^1H du mélange réactionnel ne permettant pas de quantifier la conversion du diazomalonate **177**, nous avons utilisé une détection par spectroscopie infra-rouge afin d'observer la disparition du signal caractéristique de cette fonction située à 2134 cm^{-1} .

Nous avons tout d'abord fixé le temps de réaction à 1h et fait varier la concentration de 0,1 à 0,5M afin d'accélérer la réaction (**Tableau 4, Entrée 1-3**). Dans ces conditions, nous avons systématiquement détecté 10 à 20% de produit d'insertion dans l'eau **188**, produit secondaire déjà identifié lors de la décomposition de diazo malonates,⁷⁸ tandis que l'analyse des spectres infra-rouges du milieu réactionnel montre la présence d'un signal résiduel correspondant au diazo malonate **177**.



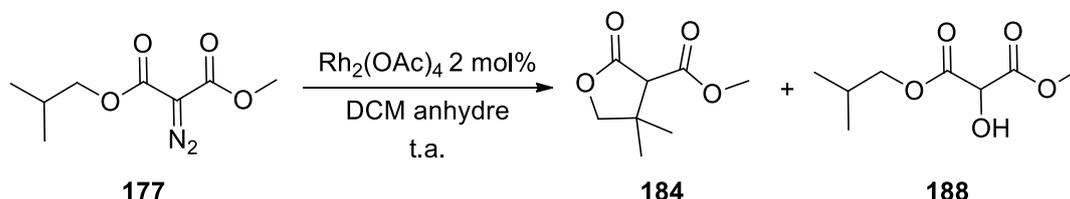
Entrée	Concentration	Durée	Conversion	Ratio 184 : 188
1	0,1M	1h	partielle	82 : 18
2	0,3M	1h	partielle	91 : 9
3	0,5M	1h	partielle	89 : 11

Tableau 4 : Décomposition du diazo malonate **177** dans le dichlorométhane.

Afin de nous prémunir de cette réaction secondaire d'insertion dans l'eau, nous avons alors envisagé d'ajouter des tamis moléculaire au milieu réactionnel afin de capter la faible quantité d'eau résiduelle présente dans le dichlorométhane.⁷⁹ Pour cela, nous avons adopté un nouveau mode opératoire lors duquel une solution du diazo malonate **177** dans le dichlorométhane anhydre est agité 30 minutes en présence d'une masse de tamis moléculaire 4 Å en poudre fraîchement activés (masse égale ou doublée par rapport à celle du substrat) avant addition du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**Tableau 5**).

Avec une masse de tamis moléculaire égale à celle du substrat à une concentration de 0,3 M (**Entrée 1**), nous observons toujours 11% de produit secondaire **188**, tandis qu'une masse doublée a permis de prévenir cette réaction secondaire (**Entrées 2-5**). La conversion reste par contre partielle après une heure de réaction quelles que soient la quantité de tamis

moléculaire ou la concentration du milieu réactionnel (**Entrée 1-3**). L'augmentation de la durée de la réaction de 3 et 6 heures (**Entrées 4 et 5**) a finalement permis d'obtenir exclusivement la lactone **184** dans le brut réactionnel. Dans ces conditions optimisées, nous avons isolé le produit d'insertion 1,5 C-H **184** après une simple filtration sur silice avec un rendement de 96% sur une échelle de 150 mg de diazo malonate **177**.



Entrée	Concentration	Masse tamis / 1	Durée	Conversion	Ratio 184 : 188
1	0,3M	1 fois	1h	partielle	89 : 11
2	0,3M	2 fois	1h	partielle	100 : 0
3	0,5M	2 fois	1h	partielle	100 : 0
4	0,3M	2 fois	3h	partielle	100 : 0
5	0,3M	2 fois	6h	totale	100 : 0

Tableau 5 : Décomposition du diazo malonate **177** dans le dichlorométhane en présence de tamis moléculaires.

L'obtention de la lactone pure **184** nous a ensuite permis de déterminer un coefficient de normalisation vis à vis de l'étalon interne égal à 0,81 à partir de 3 expériences indépendantes.

3.2.1.1. Suivi RMN ¹H de la décomposition de **177** par le Rh₂(OAc)₄ et le Rh₂(OAc)₄.IMes

Après avoir optimisé les paramètres de la réaction afin que sa durée soit compatible avec la stabilité des complexes Rh(II).NHC qui ne dépasse pas quelques heures en solution, nous avons suivi par RMN ¹H la décomposition du diazo malonate de méthyle et d'isobutyle **177** par le Rh₂(OAc)₄ **104** et le Rh₂(OAc)₄.IMes **96** (**Figure 42**).

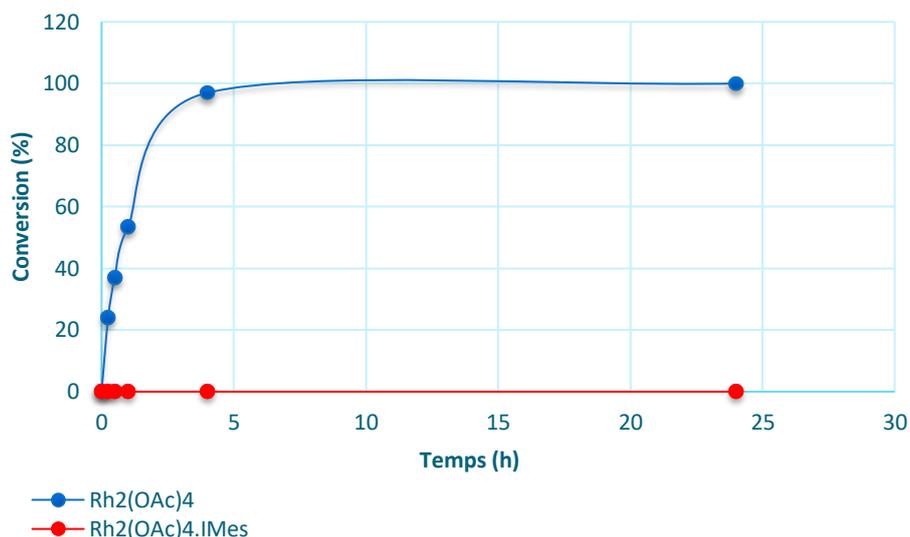


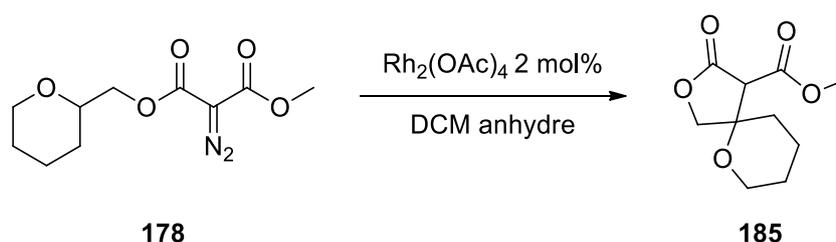
Figure 42 : Décomposition du diazo malonate **177** par le Rh₂(OAc)₄ et le Rh₂(OAc)₄.IMes en fonction du temps.

La transformation catalysée par le Rh₂(OAc)₄ montre une conversion de 50 % après 1 heure qui est finalement totale après 4 heures de réaction. La décomposition des diazo malonates est donc plus lente que celle des diazo cétoesters correspondants. Le complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96** ne permet pas la décomposition du diazo malonate **177**, même après 25 heures de réaction. Compte tenu de la faible activité du Rh₂(OAc)₄ vis-à-vis de ce substrat, la dégradation partielle du complexe qui intervient après quelques heures de réaction, ne semble donc pas avoir d'impact visible sur la conversion du diazo malonate.

3.2.2. Décomposition du diazo malonate **178**

Nous avons ensuite étudié la décomposition du diazo malonate de méthyle et de (tétrahydropyran-2H-yl)-méthyle **178** par le Rh₂(OAc)₄ (**Tableau 7**). Ne pouvant suivre la conversion aisément par RMN ¹H, nous avons encore une fois choisi la spectroscopie infrarouge afin de pouvoir détecter la présence de substrat résiduel dans le brut réactionnel. La spirolactone **185** a pu être quantifiée dans les bruts réactionnels à *posteriori* après optimisation des conditions réactionnelles et obtention d'un échantillon pur.

Nous avons tout d'abord effectué cette transformation en présence de 2 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ à température ambiante mais nous n'avons observé qu'une conversion partielle associée à une très faible quantité de spirolactone **185** (*Entrées 1 et 2*). Lorsque le milieu réactionnel a été porté à reflux du dichlorométhane, nous n'avons observé une nette augmentation de la conversion qu'après 3 heures de réaction, la disparition totale du substrat **178** nécessitant une nuit de réaction (*Entrée 3 et 4*). Confronté à l'obtention de quantités modestes du produit désiré **185**, probablement à cause d'une réaction secondaire d'insertion dans de l'eau résiduelle présente dans le solvant, nous avons concentré le milieu réactionnel (*Entrée 5 et 6*) et ajouté de tamis moléculaires (*Entrée 7*) afin d'obtenir la spirolactone **185** avec 78% de rendement.



Entrée	Concentration	Température	Durée	Conversion	Spirolactone 185
1	0,3M	ambiante	1h	partielle	3%
2	0,3M	ambiante	3h	partielle	14%
3	0,1M	Reflux	3h	partielle	33%
4	0,1M	Reflux	18h	totale	8%
5	0,3M	Reflux	18h	totale	55%
6	0,5M	Reflux	18h	totale	41%
7^a	0,3M	Reflux	18h	totale	78%

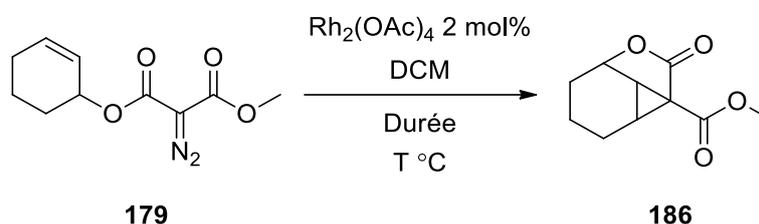
a : addition de tamis moléculaires.

Tableau 6 : Décomposition du diazo malonate **178** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ dans le dichlorométhane.

Les conditions réactionnelles (18 heures de réaction à reflux du dichlorométhane) nécessaires à la décomposition totale du diazo malonate **178** n'étant pas compatible avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96** dont la décomposition débute après seulement quelques heures, nous n'avons pas évalué les propriétés catalytiques du complexe Rh(II).NHC vis à vis de ce substrat.

3.2.3. Décomposition du diazo malonate **179**

Nous avons finalement étudié la décomposition du diazo malonate de méthyle et de cyclohex-2-èn-1-yle **179** par le Rh₂(OAc)₄ (**Tableau 7**).



Entrée	Concentration	Température	Durée	Conversion	Cyclopropane 186
1	0,1M	ambiante	3h	100%	19%
2	Addition lente	ambiante	-	87%	9%
3	Addition lente	40 °C	-	55%	29%
4^a	Addition lente	78 °C	-	100%	100%

a : Réaction effectuée dans le 1,2-dichloroéthane.

Tableau 7 : Décomposition du diazo malonate **179** par le Rh₂(OAc)₄.

La décomposition du diazo malonate **179** dans le dichlorométhane à température ambiante s'effectue totalement après 3 h de réaction, mais le cyclopropane **186**, qui semble être le seul produit identifié dans le milieu réactionnel est minoritaire (**Entrée 1**). L'addition lente, au goutte-à-goutte grâce à l'utilisation d'un pousse-seringue, du substrat **179** dans ces mêmes conditions conduit à un résultat similaire (**Entrée 2**), tandis que la quantité de cyclopropane **186** augmente significativement en se plaçant à reflux de ce solvant (**Entrée 3**). Finalement, ce produit a pu être obtenu exclusivement par addition lente du diazo malonate **179** à une suspension du catalyseur à reflux du 1,2-dichloroéthane (**Entrée 4**).

Les conditions expérimentales nécessaires à l'obtention d'une bonne conversion et d'un produit unique **186** à partir du diazo malonate **179** n'étant pas compatibles avec la stabilité des complexes Rh(II).NHC, nous n'avons pas étudié la décomposition de **179** par le Rh₂(OAc)₄.IMes.

Après avoir étudié la décomposition des diazo malonates **177**, **178** et **179**, nous nous sommes intéressés à l'étude des propriétés catalytiques des complexes de Rh(II) vis-à-vis des diazo acétates.

3.3. Décomposition des diazo acétates par les complexes de Rh(II)

Nous avons ensuite étudié la décomposition des diazo acétates d'isobutyle **151**, d'isopentyle **152** et de but-3-ène-1-yle **153** par les complexes de Rh(II). La décomposition du substrat **151** est susceptible de conduire à une réaction d'insertion 1,5 unique **189** dans la liaison C-H tertiaire (**Schéma 77**). Pour le diazo acétate **152**, la réaction de fonctionnalisation C-H est quant à elle susceptible de conduire à la lactone **190** par insertion dans le méthylène. Le diazo acétate **153** pourrait donner un mélange des produits d'insertion 1,5 C-H **191** et de cyclopropanation **192** (**Schéma 77**).

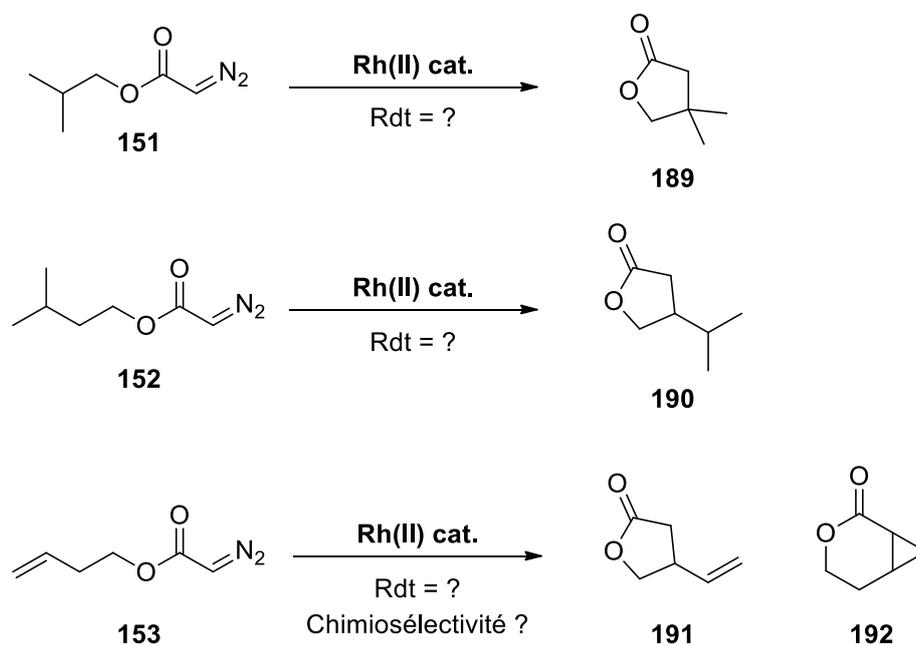


Schéma 77 : Dérivés théoriques des différents diazo acétates par décomposition par le Rh(II).

3.3.1. Décomposition du diazo acétate 151

Nous avons tout d'abord étudié la décomposition du diazo acétate d'isobutyle **151** par les complexes de Rh(II) pour lequel nous attendions un produit unique d'insertion 1,5 dans la liaison C-H tertiaire.

3.3.1.2. Décomposition de 151 par le $Rh_2(OAc)_4$

La décomposition du diazo acétate **151** par le $Rh_2(cap)_4$ a été décrite par Doyle dans du dichlorométhane anhydre à reflux pour donner la lactone **189** avec un rendement de 65% (*Schéma 78*).⁸⁰

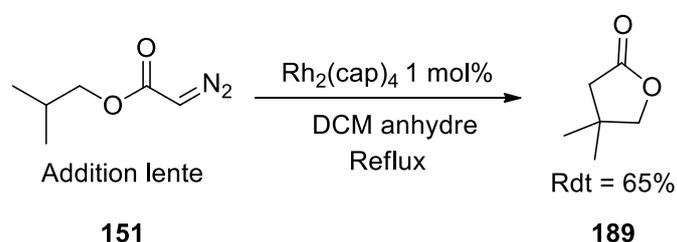


Schéma 78 : Formation de la lactone **189** par décomposition du **151** avec le $Rh_2(cap)_4$.

Ne disposant pas de données dans la littérature sur la décomposition du diazo acétate **151** par le $Rh_2(OAc)_4$, nous avons donc commencé par étudier cette transformation en observant le devenir du substrat à température ambiante en quelques heures, conditions que nous savons respectueuses de l'intégrité des complexes Rh(II).NHC (*Tableau 8*).

3.3.1.2. Suivi RMN ^1H de la décomposition de **151** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{IMes}$

La conversion du diazo acétate d'isobutyle **151** en dimères **193** par 2 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ étant déjà totale après seulement 5 minutes de réaction à température ambiante, nous avons décidé de baisser la charge catalytique de ce catalyseur à 0,5 mol% pour cette étude. Nous avons également effectué la décomposition du diazo acétate **151** avec 2 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{IMes}$ **96** purifié sur pipette Pasteur avec un mélange DCM / Et_2O comme éluant et également avec le catalyseur brut obtenu par complexation directe entre le NHC et $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**Figure 43**).

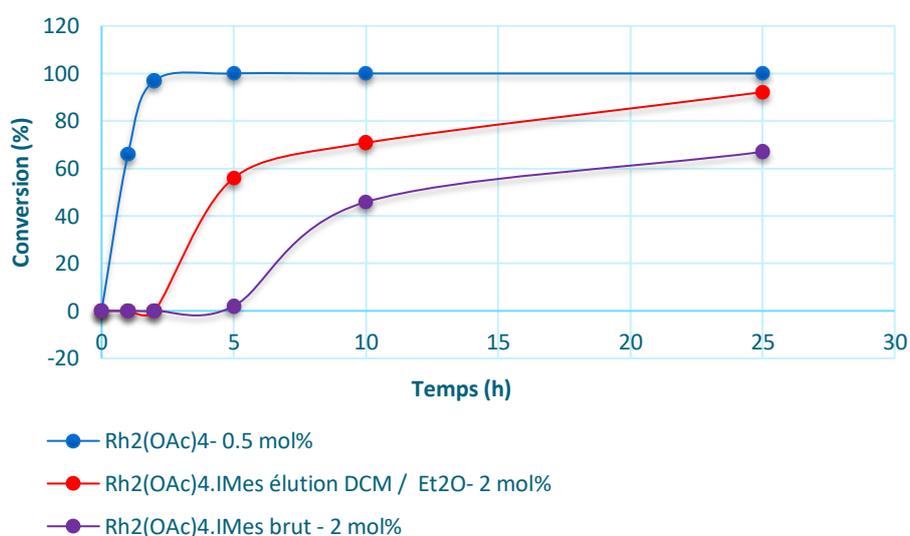


Figure 43 : Décomposition du diazo acétate **151** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{IMes}$ en fonction du temps.

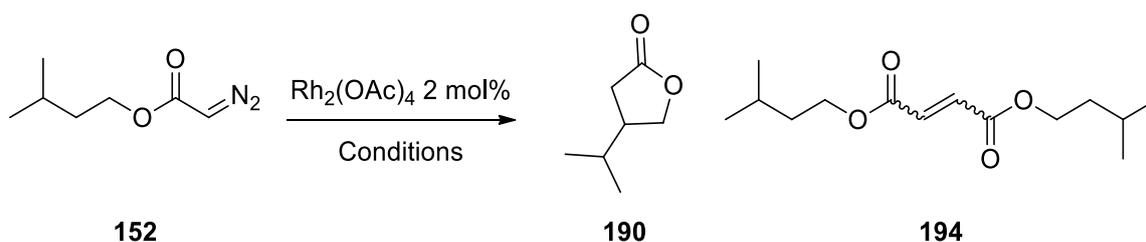
Ce suivi par RMN ^1H montre une conversion totale du substrat **151** par 0,5 mol % de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ après 2 heures de réaction. L'utilisation de 2 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{IMes}$ montre un très fort ralentissement de la transformation qui n'est toujours pas complète après 25 h. L'utilisation d'un catalyseur non purifié conduit à un blocage initial et une diminution globale de la conversion du diazo acétate **151** en dimères **193** qui pourraient être dus à la présence du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.}(\text{IMes})_2$. En effet, l'occupation des deux sites de coordination apicaux conduirait à un complexe qui ne serait plus capable de se lier au substrat et qui serait donc inactif.

3.3.2. Décomposition du diazo acétate 152

Nous avons ensuite étudié la décomposition du diazo acétate d'isopentyle **152**.

3.3.2.1. Décomposition de 152 par le $Rh_2(OAc)_4$

La décomposition de ce substrat par les complexes de Rh(II) n'étant pas connue dans la littérature, nous avons directement employé les deux types de conditions identifiées précédemment lors de la décomposition du diazo acétate d'isobutyle **152** (**Tableau 9**).



Entrée	Conditions réactionnelles	Conversion	Ratio 190 : 194
1	DCM, 0,1M, température ambiante	100%	0 : 100
2	1,2-DCE, addition lente, reflux	100%	83 : 17

Tableau 9 : Décomposition du diazo acétate **152** par le $Rh_2(OAc)_4$.

En additionnant le diazo acétate d'isopentyle **152** en une portion à une suspension de $Rh_2(OAc)_4$ dans le dichlorométhane, nous avons ainsi exclusivement observé la formation du dimère **194** sous la forme d'un mélange des alcènes de configuration (*Z*) et (*E*) (**Entrée 1**). Une addition goutte-à-goutte au pousse-seringue de **152** à reflux du 1,2-dichloroéthane a donné majoritairement la lactone **190**, mais une réaction de dimérisation à hauteur de 17% traduit la plus faible réactivité de ces liaisons C-H secondaires (**Entrée 2**).

3.3.2.2. Suivi RMN 1H de la décomposition de 152 par le $Rh_2(OAc)_4$ et le $Rh_2(OAc)_4.IMes$

Afin de suivre la décomposition du diazo acétate par RMN 1H , nous nous sommes placés une nouvelle fois dans les conditions douces afin de respecter l'intégrité du catalyseur

Rh₂(OAc)₄.IMes (**Figure 44**). En présence de seulement 0,5 mol% de Rh₂(OAc)₄, nous avons observé une conversion totale en dimères **194** en 30 minutes. La décomposition du diazo acétate **152** par 2 mol% de Rh₂(OAc)₄.IMes purifié est fortement ralentie et n'est toujours pas totale après 30h de réaction.

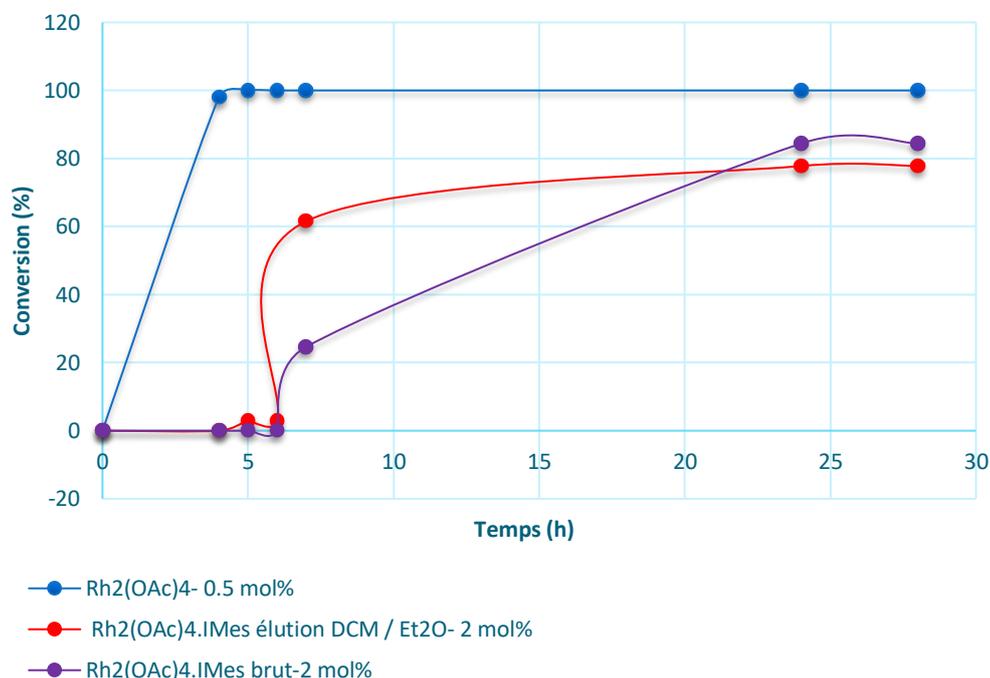
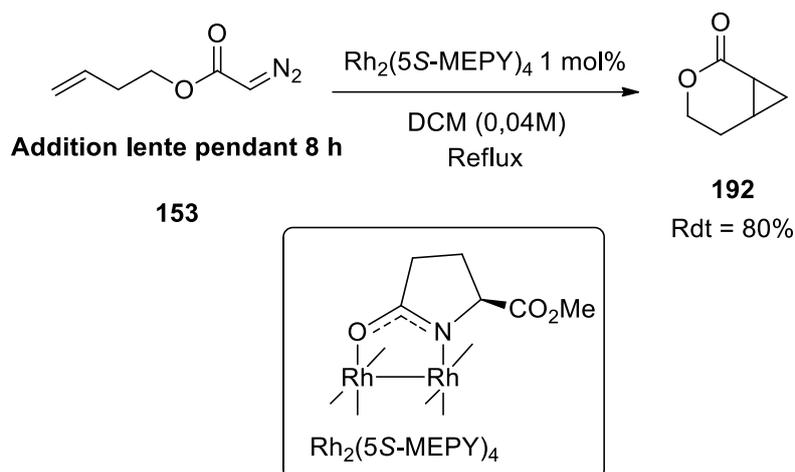


Figure 44 : Décomposition du diazo acétate **152** par le Rh₂(OAc)₄ et le Rh₂(OAc)₄.IMes en fonction du temps.

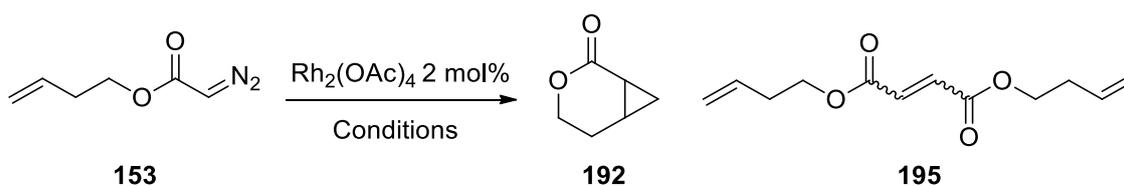
3.3.3. Décomposition du diazo acétate **153**

Nous avons finalement étudié la décomposition du diazo acétate de but-3-èn-1-yle par les complexes de Rh(II), substrat pour lequel l'insertion 1,5 dans un liaison C-H allylique et la réaction de cyclopropanation peuvent être compétitives. La décomposition de ce substrat a déjà été décrite avec le Rh₂(5S-MEPY)₄ et conduit au cyclopropane **192** avec un rendement de 80% (**Schéma 79**),⁸¹ mais la transformation catalysée par le Rh₂(OAc)₄ n'est pas connue.


 Schéma 79 : Formation du produit de cyclopropanation **192** par décomposition du **153** avec le $\text{Rh}_2(5\text{S-MEPY})_4$.

3.3.3.1. Décomposition de **153** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$

Ne disposant pas de données dans la littérature sur la décomposition du diazo acétate de but-3-ène-1-yle **153** par le tétraacétate de dirhodium, nous avons transposé les conditions précédentes (**Tableau 10**).



Entrée	Conditions réactionnelles	Conversion	Ratio 192 : 195
1	DCM, 0,1M, température ambiante	100%	0 : 100
2	1,2-DCE, addition lente, reflux	100%	63 : 37

 Tableau 10 : Décomposition du diazo acétate **153** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

L'addition du substrat en une seule portion sur une suspension du catalyseur à température ambiante a donné exclusivement les dimères **195** sous la forme d'un mélange (*Z*) et (*E*) des oléfines (**Entrée 1**). En additionnant le diazo acétate **153** lentement à un milieu réactionnel porté à reflux du 1,2-dichloroéthane, nous avons alors obtenu un mélange 2 : 1 des produits de cyclopanation **192** et des dimères **195** (**Entrée 2**).

3.3.3.2. Suivi RMN ^1H de la décomposition de **153** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$

Nous avons une nouvelle fois choisi les conditions à température ambiante pour suivre la décomposition de ce substrat par RMN ^1H (**Figure 45**). En présence de 0,5 mol% de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, nous avons tout d'abord observé une conversion totale en dimères **195** après seulement 1 heure de réaction. L'utilisation de 2 mol% du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96** purifié a montré une courbe révélatrice d'une transformation très fortement ralentie dans une première phase et qui s'est brusquement accélérée après 6 heures de réaction pour conduire à une conversion totale après une dizaine d'heures.

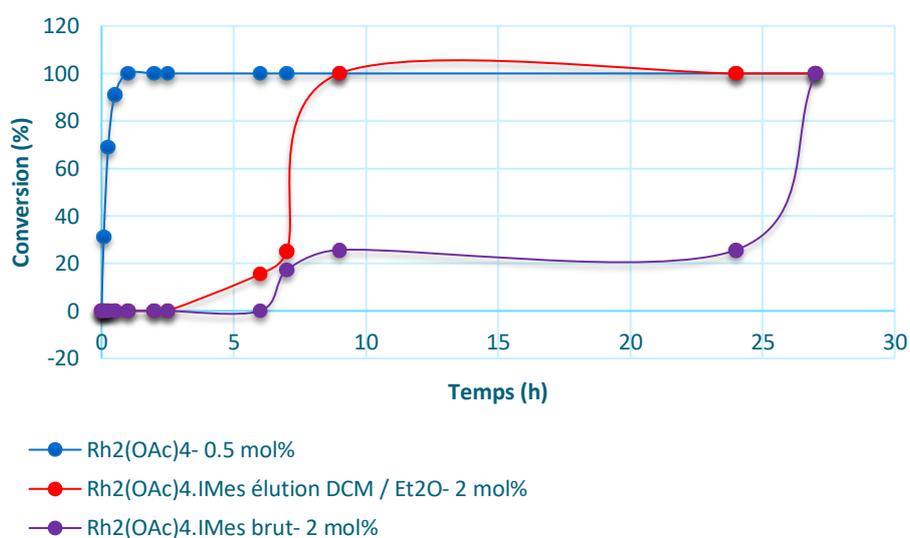


Figure 45 : Décomposition du diazo acétate **153** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ en fonction du temps.

3.4. Etablissement d'une chimiosélectivité dans la décomposition des diazo esters

Dans les paragraphes précédents, nous avons considéré la décomposition de différents types de diazo esters pris séparément, mais la sélectivité observée doit pouvoir s'exercer sur un mélange de dérivés diazoïques afin de présenter un futur intérêt en synthèse (**Schéma 80**).

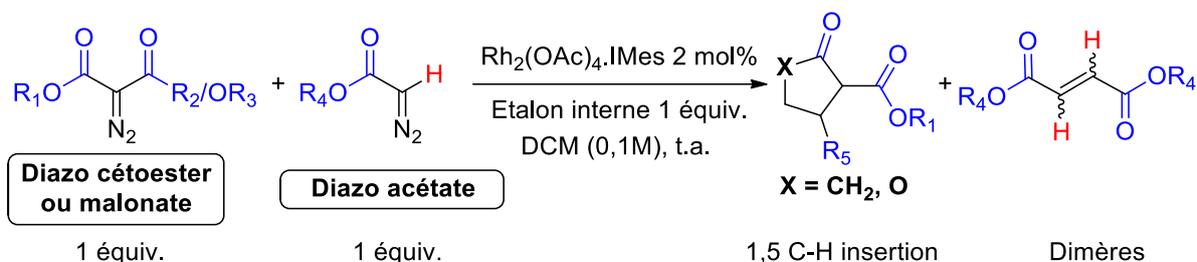
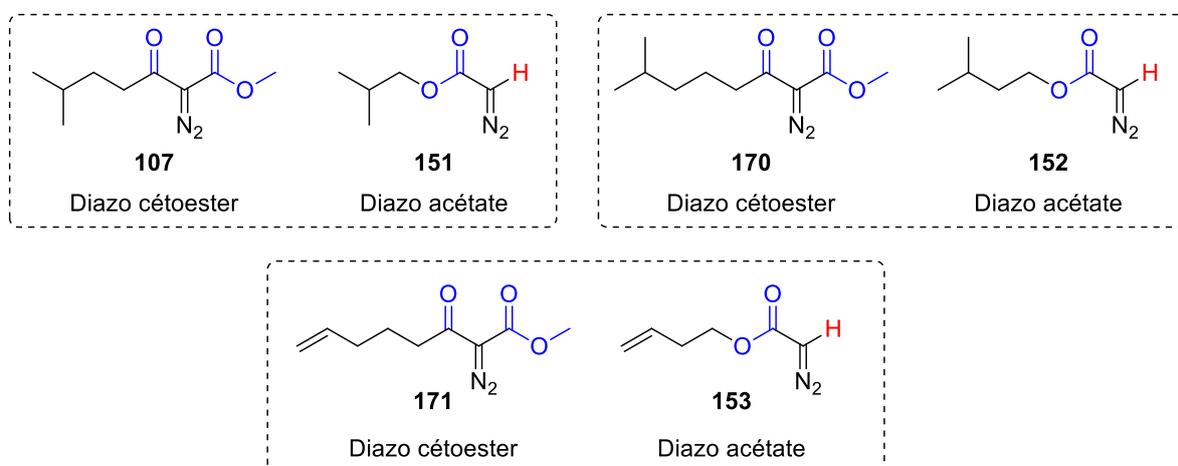


Schéma 80 : Évaluation de la chimiosélectivité du complexe $Rh_2(OAc)_4.IMes$.

Nous avons ainsi étudié la décomposition de trois mélanges, contenant chacun un diazo acétate et un diazo cétoester, par le complexe $Rh_2(OAc)_4.IMes$ et mesuré la conversion par RMN 1H . De la même manière nous avons étudié la décomposition d'un mélange contenant un diazo malonate et un diazo acétate (**Figure 46**).

Chimiosélectivité du complexe $Rh_2(OAc)_4$ entre la famille diazo cétoester et diazo acétate



Chimiosélectivité du complexe $Rh_2(OAc)_4$ entre la famille diazo malonate et diazo acétate

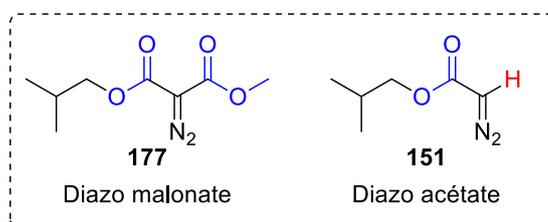


Figure 46 : Mélanges diazo cétoester- diazo acétate et diazo malonate-diazo acétate décomposés par le complexe $Rh_2(OAc)_4.IMes$.

Pour chacun de ces mélanges, nous avons ajouté les deux substrats à une suspension de 2 mol% de complexe $Rh_2(OAc)_4.IMes$ **96** purifié dans le dichlorométhane à température ambiante en présence de l'étalon interne **180**. La conversion des substrats et la formation

des produits a été mesurée par enregistrement de spectres RMN ^1H après 2, 3, 5, 7, 10, 25, 48, 72 et 144 heures de réactions. A titre d'exemple, la figure 47 représente l'évolution du mélange diazo cétoester **107** - diazo acétate **151** au cours du temps.

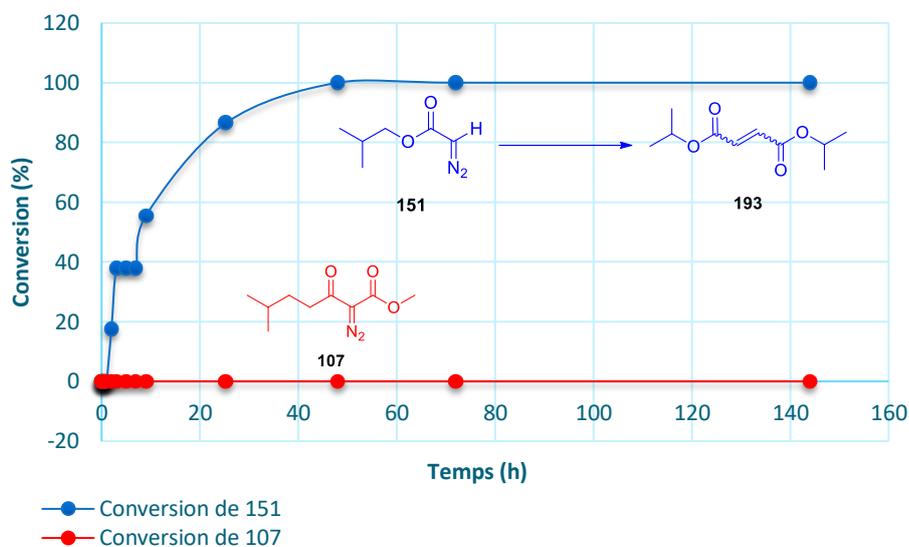
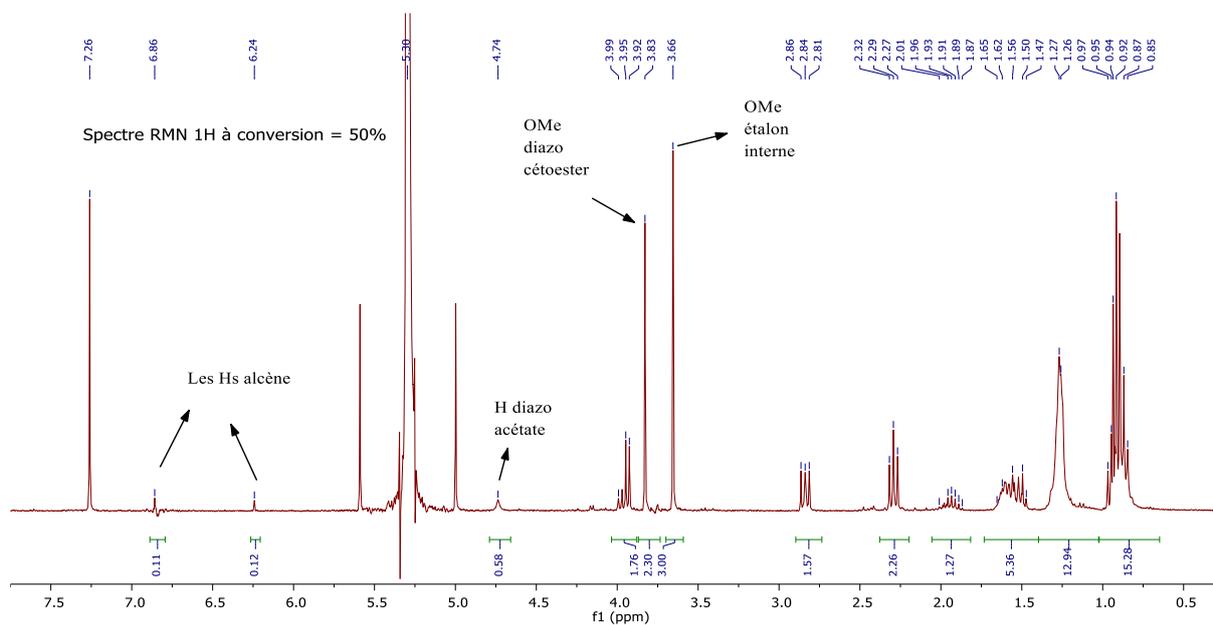
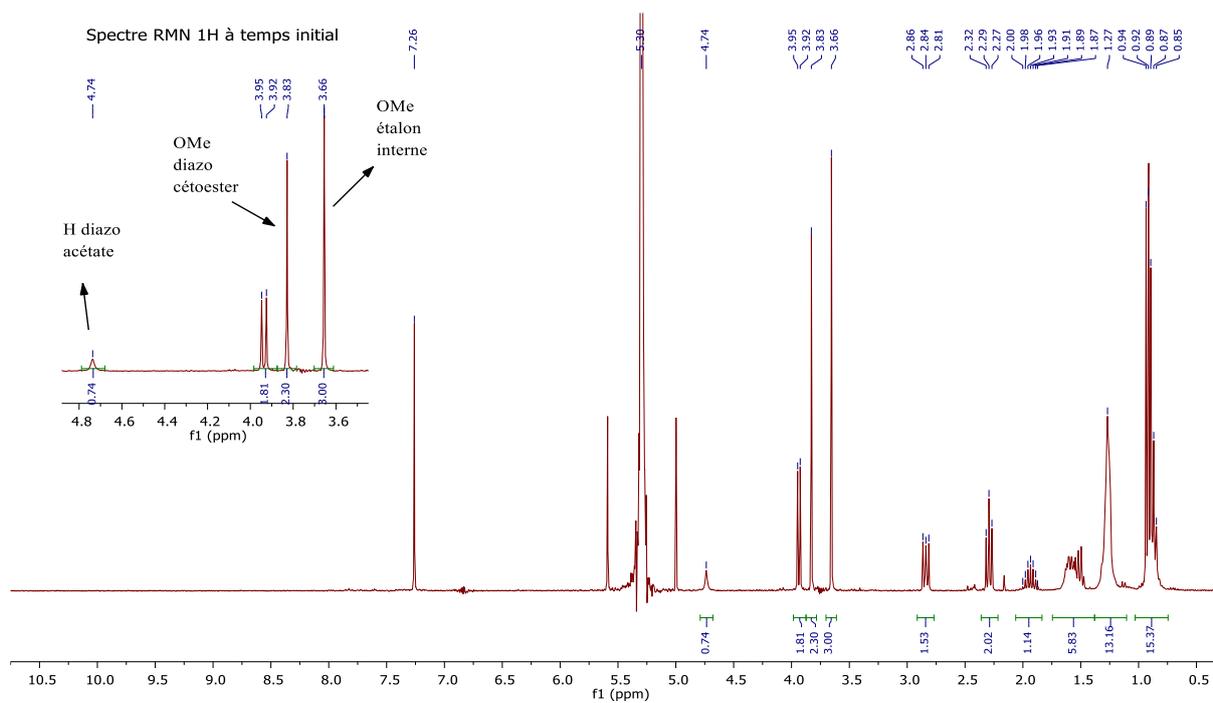


Figure 47 : Décomposition d'un mélange équimolaire du diazo cétoesters **107** et diazo acétate **151** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes.

Alors que le diazo acétate d'isobutyle **151** est totalement converti en dimères **193** après une trentaine d'heures de réaction, aucune trace de la cyclopentanone **108** provenant de la décomposition du diazo cétoester **107** n'a été observée dans le spectre RMN ^1H du milieu réactionnel (**Figure 48**).



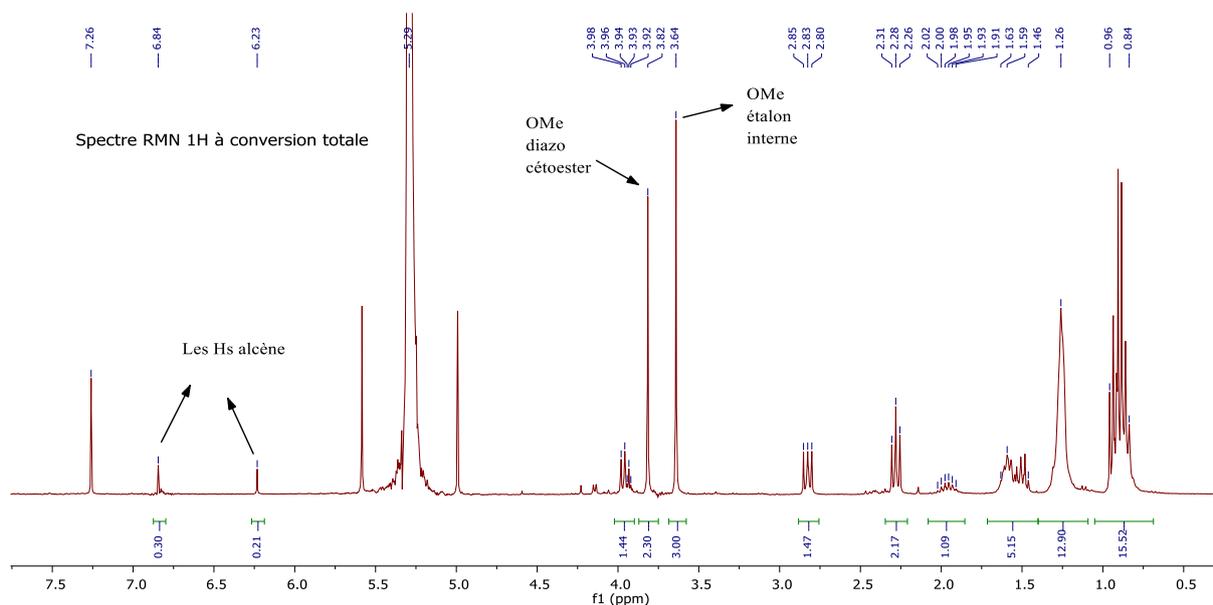


Figure 48 : Spectres RMN ^1H initial, après 50% de conversion et après 100% de conversion de 107.

Le même type d'évolution a été mis en évidence pour les autres mélanges de diazo esters envisagés, et nous avons donc bien une transformation chimiosélective des diazo acétates par le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ **96** sans que les diazo cétoesters ne soient eux-mêmes décomposés.

En ce qui concerne le mélange diazo acétate et diazo malonate nous avons également obtenu le même résultat, le diazo acétate se décompose en dimères et le diazo malonate reste intact.

Après avoir démontré qu'un mélange de diazo esters pouvait être décomposé de manière sélective, nous avons envisagé la mise au point d'un système commutable qui pourrait permettre de restaurer une activité catalytique pour le complexe Rh(II).NHC vis-à-vis des diazo cétoesters et des diazo malonates.

3.5. Mise au point d'un système commutable

Le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ **96** ne possède plus d'activité vis-à-vis des diazo cétoesters et des diazo malonates du fait de la complexation du dimère de Rh(II) par le NHC. Dans ce

contexte, nous avons souhaité développer un système dans lequel l'application d'un stimulus externe permettrait d'arracher ce ligand apical et de restaurer l'activité catalytique initiale du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, tel un interrupteur moléculaire (**Schéma 49**).

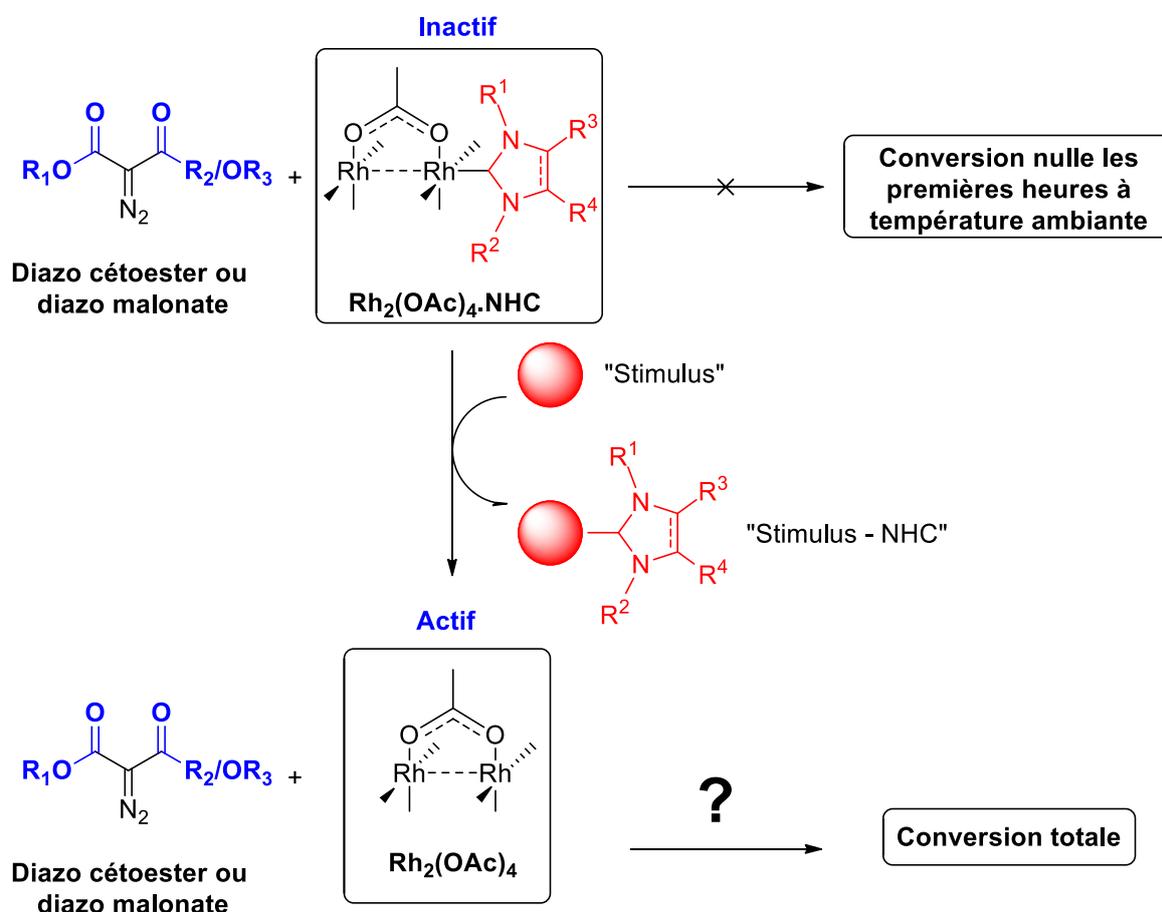


Figure 49 : Concept d'interrupteur moléculaire basé sur l'activité catalytique des complexes Rh(II).NHC.

Le développement de ce concept nécessite tout d'abord d'identifier un candidat pouvant décomplexer le NHC du dimère de Rh(II), sans pour autant conduire à la décomposition des diazo esters qui doit uniquement être assurée par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ libéré.

3.5.1. Eléments bibliographiques sur les complexes métaux-carbènes-N-hétérocycliques

Les NHC sont de bons ligands de la plupart des métaux grâce à leur caractère σ -donneur et π -accepteur, mais nous devons exclure les métaux de transition comme le cuivre, l'argent, le palladium ou l'or qui sont également susceptibles de catalyser la décomposition

des diazo esters. Dans ce contexte, les métaux de la colonne 13, aux propriétés acides de Lewis très marquées, nous sont apparus comme de bons candidats potentiels.

3.5.1.1. Complexes Aluminium-NHC

En 1992, Arduengo a isolé et caractérisé le premier complexe NHC-métal de groupe 13 isolé par réaction entre le complexe $\text{AlH}_3 \cdot \text{N}(\text{Me}_3)_3$ **196** et le carbène IMes **70**.⁸² Le complexe $\text{AlH}_3 \cdot \text{IMes}$ **197** est ainsi obtenu dans le toluène à température ambiante et sous atmosphère inerte. Il est stable et ses caractéristiques RMN (proton, carbone et aluminium), ainsi que l'obtention d'une structure cristallographique, montrent bien un aluminium portant 4 ligands (*Schéma 81*).

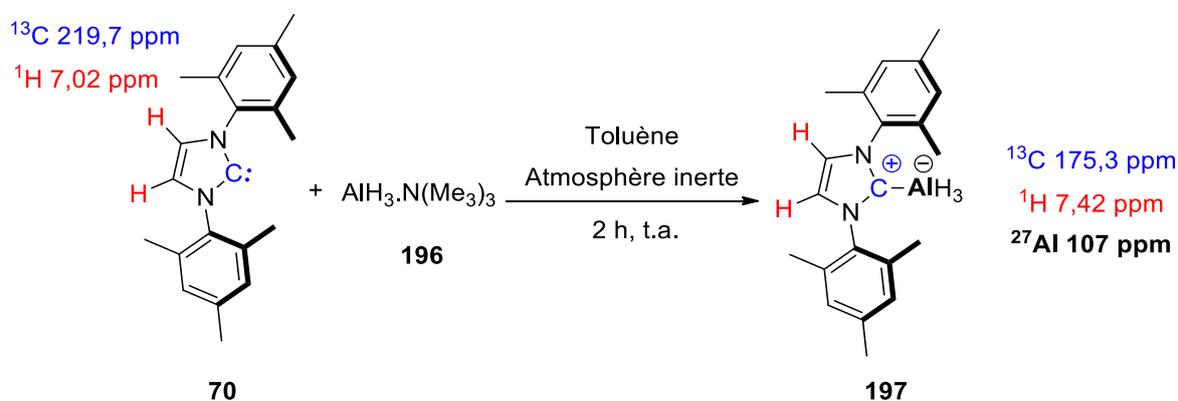


Schéma 81 : Formation du complexe $\text{AlH}_3 \cdot \text{IMes}$.

Les diazo esters substrats de nos réactions sont sensibles à la réduction par AlH_3 , et ce dérivé ne peut donc pas être envisagé pour décomplexer le NHC du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$.

Après cette découverte, les recherches concernant les complexes aluminium-NHC ont connu d'autres développements. En 2004 Stasch a ainsi rapporté la formation d'un complexe entre AlCl_3 **198** et l'ITM **82** à température ambiante dans le toluène (*Schéma 82*).⁸³ Le complexe $\text{AlCl}_3 \cdot \text{ITM}$ **199** est obtenu sous forme d'un solide après une cristallisation à froid pendant 2 semaines. Les données RMN proton, carbone et aluminium sont

cohérentes avec la présence du carbone hybridé sp^2 du carbène et d'un aluminium possédant 4 ligands.

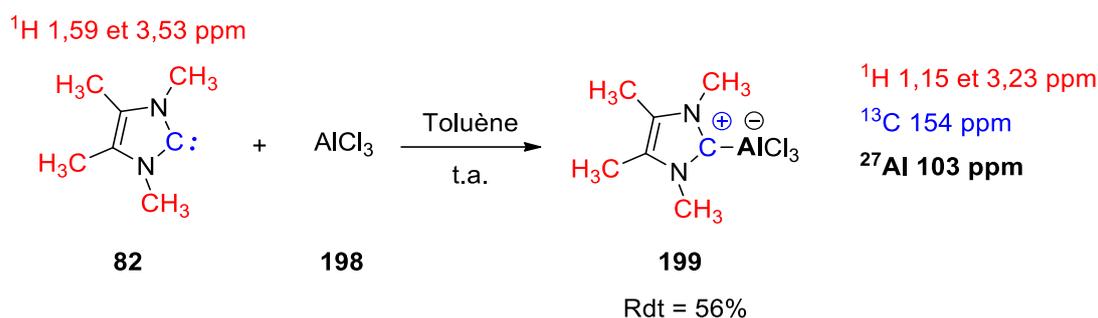


Schéma 82 : Formation du complexe $\text{AlCl}_3\cdot\text{ITM}$.

Cette même équipe n'a par contre pas réussi à obtenir un complexe entre des NHCs plus fortement encombrés, comme le IPr, et le trichlorure d'aluminium. Ces observations nous ont donc conduit à éliminer ce dérivé d'aluminium comme candidat pour décomplexer le NHC du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96**.

3.5.1.2. Complexes Indium-NHC et Thallium-NHC

Un complexe d'Indium(III).NHC ayant récemment été décrit dans une transformation faisant intervenir des diazo esters,⁸⁴ nous n'avons pas exploré la formation de ces complexes avec les NHCs. D'autres part, les complexes Thallium.NHC ne sont pas connus dans la littérature. Ces éléments nous ont conduit à ne pas considérer ces deux éléments de la colonne 13 pour effectuer la décomplexation du NHC.

3.5.1.3. Complexes Gallium-NHC

Il existe à l'inverse une littérature assez riche sur les complexes gallium-NHC. L'équipe de Strasch a par exemple rapporté la formation du complexe $\text{GaCl}_3\cdot\text{ITM}$ **201** à partir de l'ITM **82** et de GaCl_3 **200** dans le toluène (*Schéma 83*).

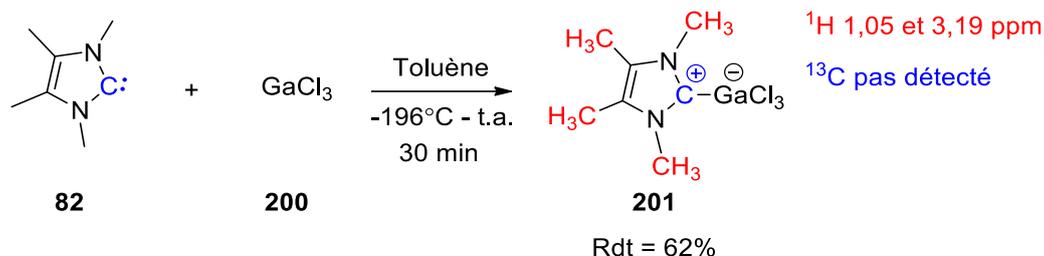


Schéma 83 : Synthèse du complexe $\text{GaCl}_3\cdot\text{ITM}$.

Plus récemment, le complexe $\text{GaCl}_3\cdot\text{IMes}$ **202** a été préparé et cristallisé par les équipes de Nolan et de Malacria par réaction entre le carbène IMes **70** et GaCl_3 **200** dans le pentane à température ambiante avec un rendement de 87% (**Schéma 84**).⁸⁵ Cette approche a également été étendue à l'obtention du complexe $\text{GaCl}_3\cdot\text{IPr}$.

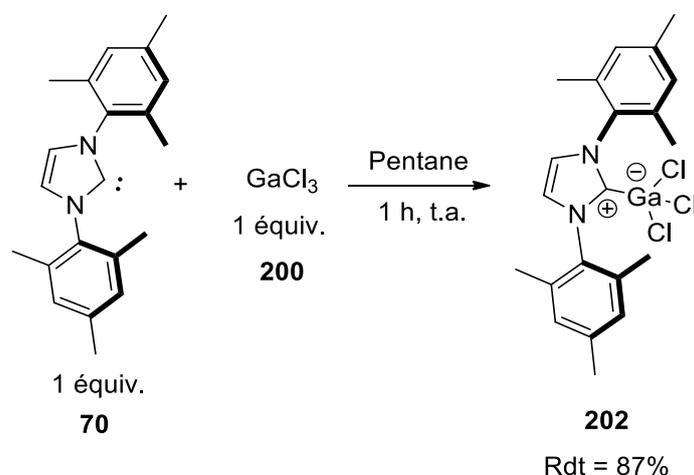


Schéma 84 : Formation du complexe $\text{GaCl}_3\cdot\text{IMes}$.

La caractérisation de ces deux complexes a principalement reposé sur l'obtention de structures cristallographique par diffraction des rayons X. En effet, la présence du gallium dans ces complexes a empêché l'étude RMN ^{13}C pour le carbone lié à l'atome de Gallium.

L'obtention de ces deux complexes $\text{GaCl}_3\cdot\text{NHC}$ nous a conduit à considérer le trichlorure de gallium comme « stimulus » potentiel afin de promouvoir la décomplexation du IMes du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ et de restaurer ainsi l'activité catalytique initiale du dimère de Rh(II) *in situ*. Pour ce faire, nous avons tout d'abord évalué l'influence du GaCl_3 sur la décomposition des diazo esters et sur l'activité catalytique du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ avant de mettre en place notre expérience d'interrupteur moléculaire.

3.5.2. Décomposition de diazo cétoester **107** par le GaCl₃

Afin de vérifier que le GaCl₃ n'est pas susceptible de promouvoir la décomposition des diazo esters, nous avons tout d'abord soumis le diazo cétoester **107** à l'action de 2 ou 10 mol% de ce sel et observé l'évolution du spectre RMN ¹H du mélange au cours du temps (*Schéma 50*).

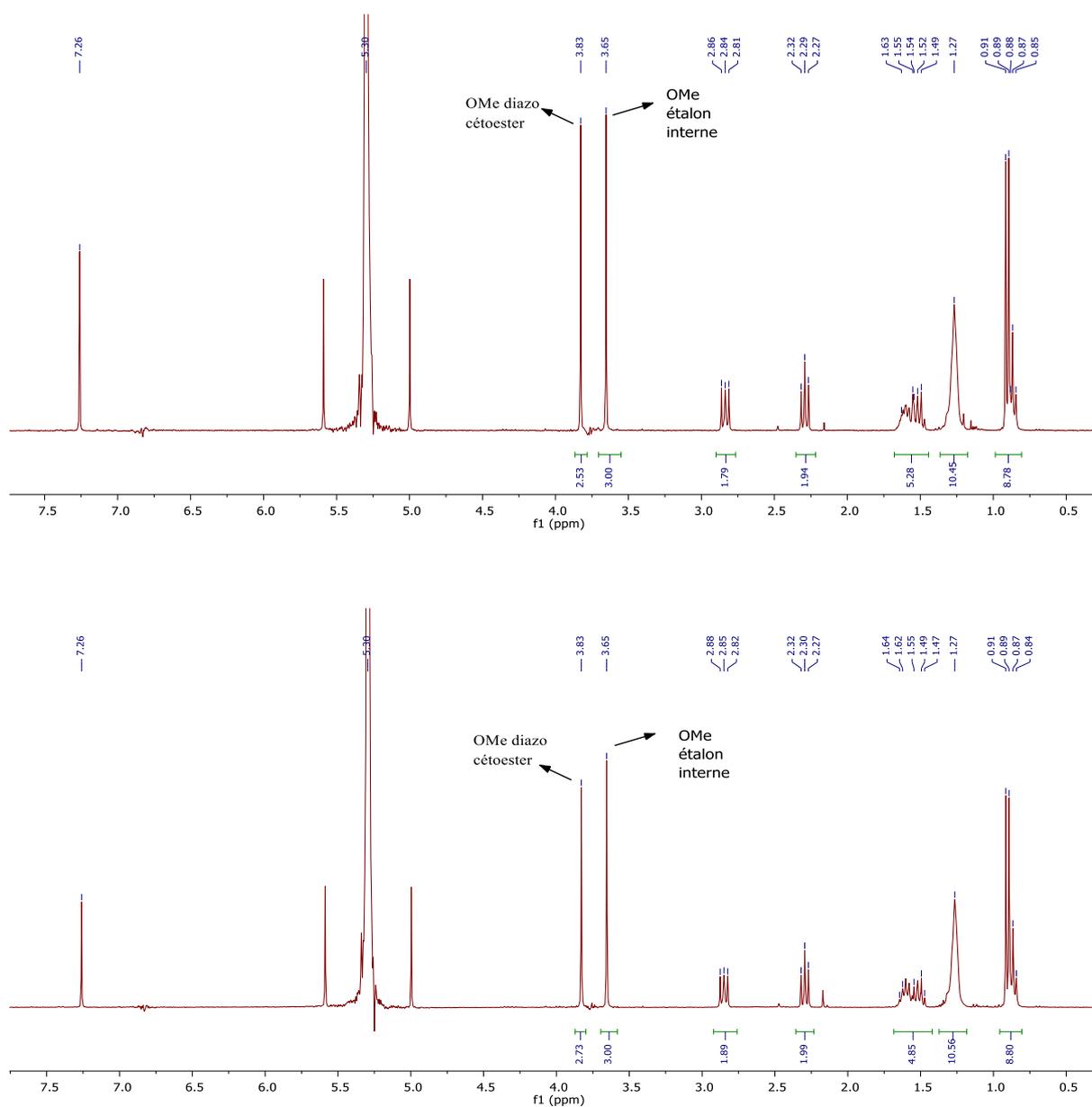


Figure 50 : Spectre RMN ¹H du diazo cétoester **107** avant ajout de GaCl₃, et 3 jours après ajout de 10 mol % de GaCl₃.

Après 3 jours, nous n'avons ainsi détecté aucune évolution du mélange, montrant ainsi que l'ajout de GaCl₃ au complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96** ne peut conduire à aucune décomposition du diazo cétoester sans décomplexation du NHC. Nous avons ensuite évalué l'influence de l'ajout de GaCl₃ sur l'activité catalytique du Rh₂(OAc)₄.

3.5.3. Décomposition du diazo cétoester **107** par le Rh₂(OAc)₄ en présence de GaCl₃

Le Rh₂(OAc)₄ étant le catalyseur de nos réactions, il était également indispensable de vérifier que l'ajout de GaCl₃ au complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96**, qui sera présent en excès par rapport au dimère de Rh(II), n'affecte pas l'activité de ce dernier. Nous avons ainsi effectué un suivi par RMN ¹H de la décomposition du diazo cétoester **107** en présence de 2 mol% de Rh₂(OAc)₄ et de 10 mol% de GaCl₃ (**Figure 51**).

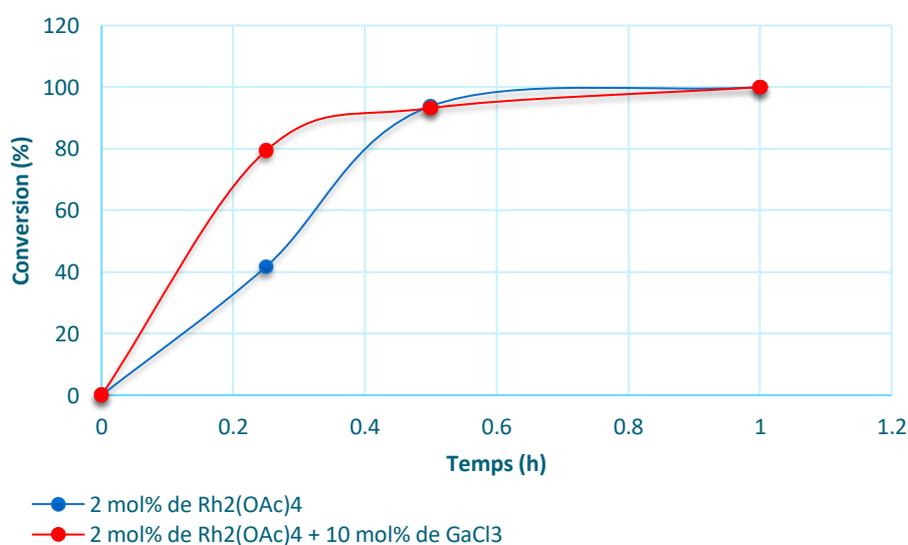
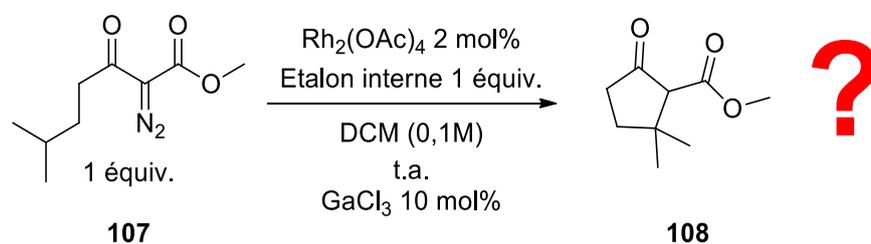


Figure 51 : Décomposition du diazo cétoester **107** par le Rh₂(OAc)₄ en présence ou non de GaCl₃ en fonction du temps.

La décomposition du diazo cétoester **107** ne semble donc pas ralentie par l'ajout de GaCl₃ au milieu réactionnel, montrant ainsi que le Rh₂(OAc)₄ conserve son activité catalytique en présence de cet acide de Lewis.

Après avoir effectué ces réactions de contrôle, nous avons envisagé la mise en place de notre système commutable où l'ajout de trichlorure de gallium permettrait au complexe Rh₂(OAc)₄ de retrouver ces propriétés catalytiques initiale vis-à-vis du diazo cétoester **107**.

3.5.4. Décomposition de diazo cétoester **107** par le Rh₂(OAc)₄.IMes par ajout de GaCl₃

Nous avons ensuite testé l'hypothèse selon laquelle le complexe Rh₂(OAc)₄.IMes pourrait passer d'un état inactif vis-à-vis du diazo cétoester **107**, à un état actif par simple ajout de GaCl₃ au milieu réactionnel. Pour ce faire, nous avons donc mis en solution le substrat **107** en présence de 2 mol% du complexe Rh(II).IMes **96** puis ajouté après 2 heures 2 ou 4 mol% de GaCl₃, soit 1 ou 2 équivalents molaires par rapport au complexe de rhodium (**Schéma 85**).

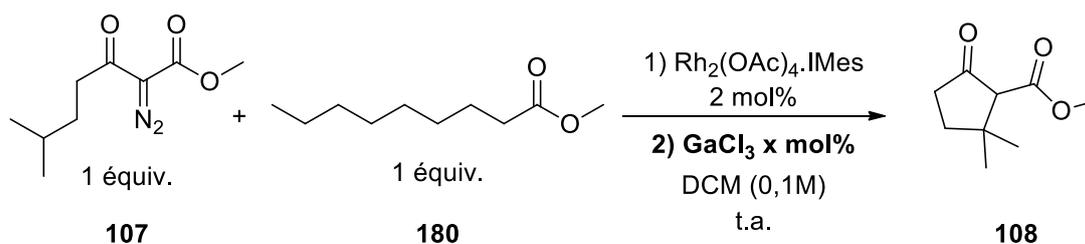


Schéma 85 : Déclenchement de la décomposition du diazo cétoester **107** par ajout de GaCl₃.

La transformation a été suivie par RMN ¹H grâce à l'ajout au milieu réactionnel de notre étalon interne (**Figure 52**). Ces suivis montrent tout d'abord une absence de conversion du diazo cétoester **107** en présence de 2 mol% du complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96** seul, conformément à nos attentes. L'ajout après deux heures d'un équivalent molaire de GaCl₃ (2 mol%) permet un début de conversion du substrat, mais celle-ci plafonne rapidement à 20%. Par contre, l'addition de 4 mol% (2 équivalents molaires) de trichlorure de gallium permet une reprise efficace de l'activité catalytique du dimère de Rh(II), avec une conversion totale du diazo cétoester **107** en cyclopentanone **108** en 5 heures.

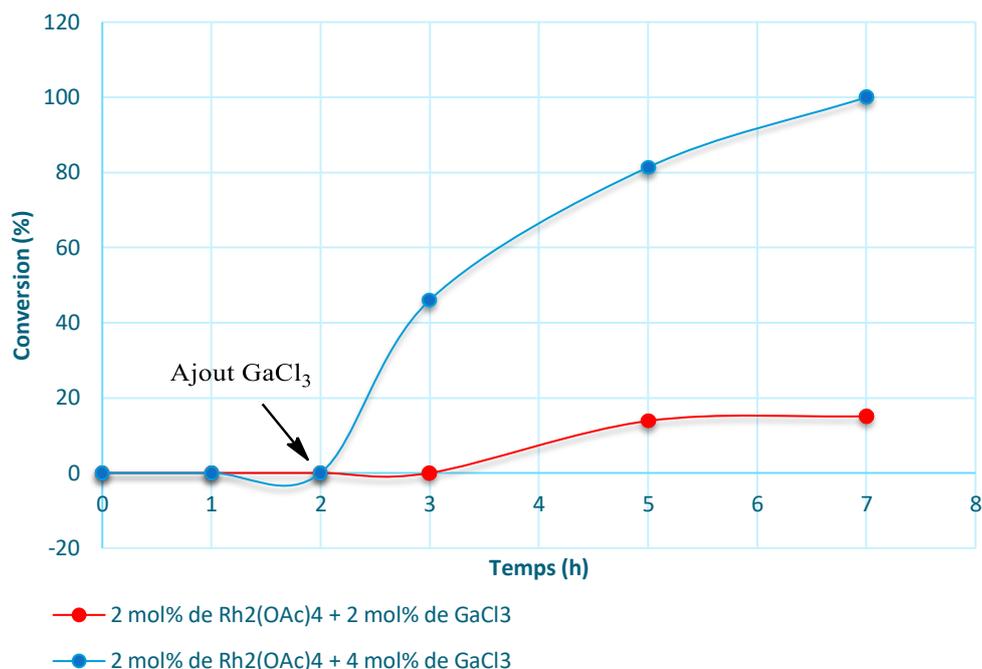


Figure 52 : Suivi cinétique du système d'interrupteur pour le diazo cétoester 107.

Ayant montré que l'ajout de GaCl₃ permettait de restaurer l'activité catalytique initiale du dimère de Rh(II), il nous restait à nous assurer que ce phénomène provenait bien de la décomplexation du IMes du complexe Rh(II).IMes **96**.

3.5.5. Formation du complexe GaCl₃.IMes par ajout de GaCl₃ au complexe Rh₂(OAc)₄.IMes

Dans le but de nous assurer que la reprise de l'activité catalytique du dimère de Rh(II) était bien due à la décomplexation du NHC, nous avons observé la disparition du complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96** et l'apparition du complexe GaCl₃.IMes **202** par RMN ¹H.

À une solution violette du complexe Rh₂(OAc)₄.IMes **96** dans le dichlorométhane a ainsi été ajoutée une solution de GaCl₃ (2 équivalents) dans le dichlorométhane pour donner instantanément une solution de couleur orange-brun. Après 1h à température ambiante la solution devient verte (*Schéma 86*).

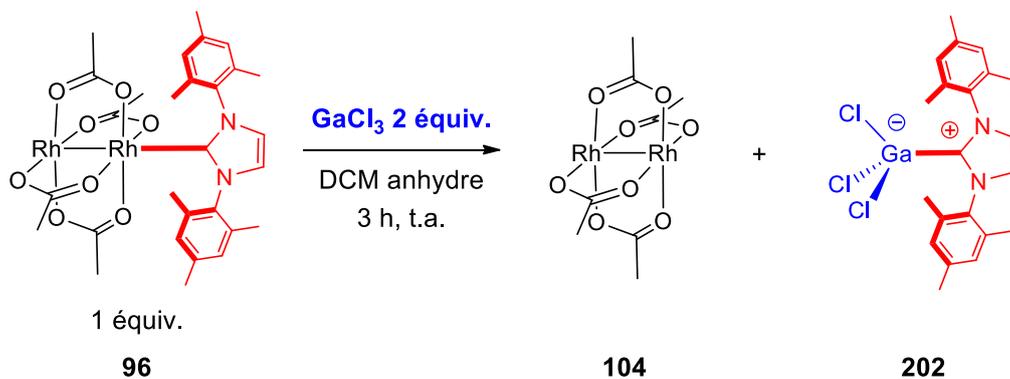
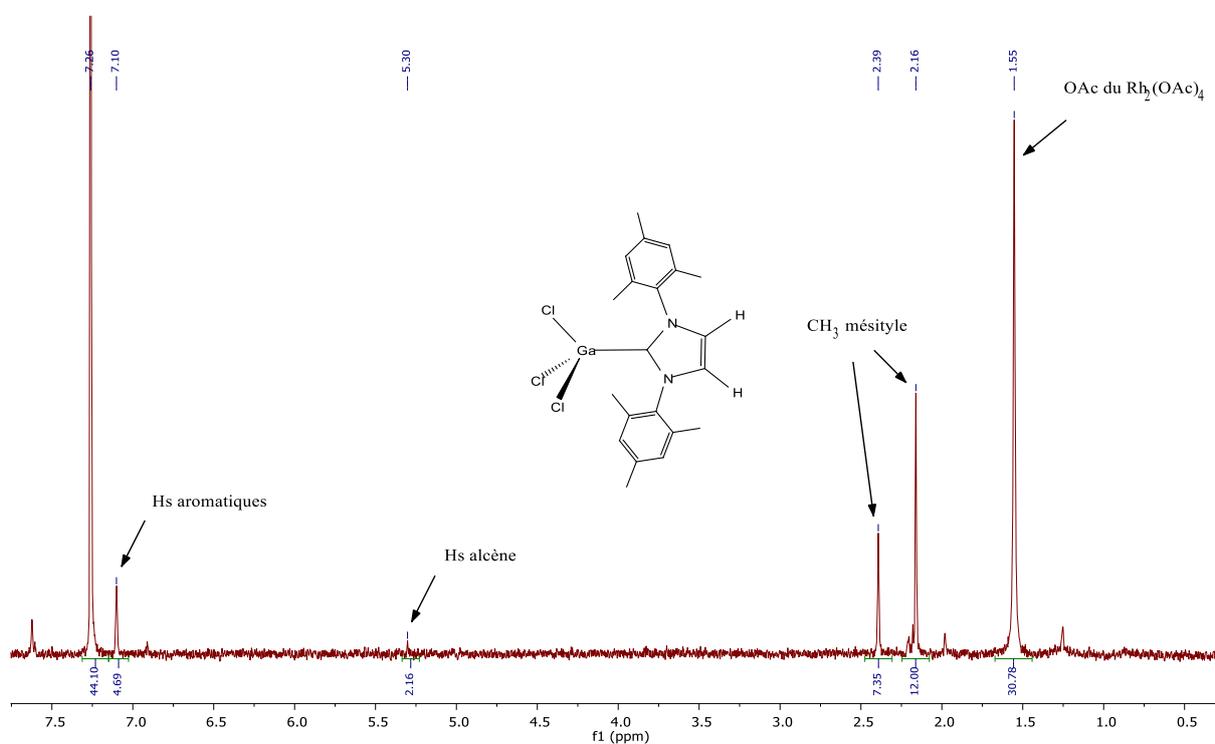


Schéma 86 : Le décomplexation d'IMes par action du GaCl_3 sur le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes conduisant à la libération du $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.

Parallèlement à ces changements de couleurs, le spectre RMN ^1H montre la disparition du singulet caractéristique du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes à 2.25 ppm au profit de l'apparition d'un nouveau singulet dont le déplacement chimique à 2.16 et 2.39 ppm correspond à celui du GaCl_3 .IMes **202** décrit précédemment dans la littérature (**Figure 53**).



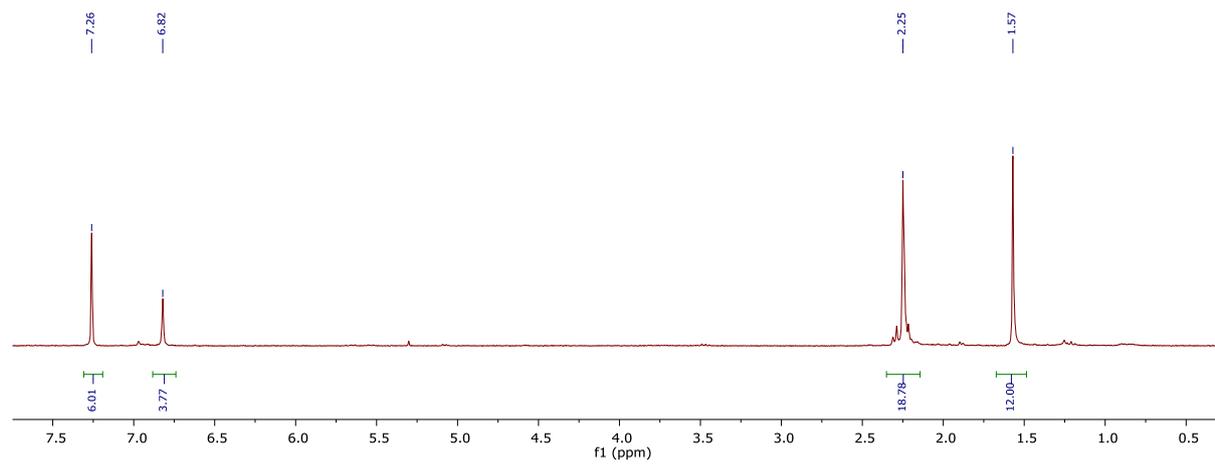


Figure 53 : Spectre RMN ¹H avant et après addition de GaCl₃ au complexe Rh₂(OAc)₄.IMes.

4. Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons tout d'abord montré que la synthèse et la purification des complexes Rh(II).NHC nécessitent d'être revisités afin d'obtenir une espèce sans présence résiduelle de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ libre. Nous avons ainsi développé une nouvelle procédure, reposant sur la déprotonation du sel d'imidazolium **105** par le *tert*-butylate de sodium dans le THF pour former les complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96** ou $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IPr}$ **84**. La purification doit se faire par filtration rapide sur silice dans une pipette Pasteur sur une échelle d'une dizaine de milligrammes du brut réactionnel. L'éluant utilisé est un mélange dichlorométhane / éther diéthylique, et l'utilisation de méthanol doit être proscrite (**Schéma 87**).

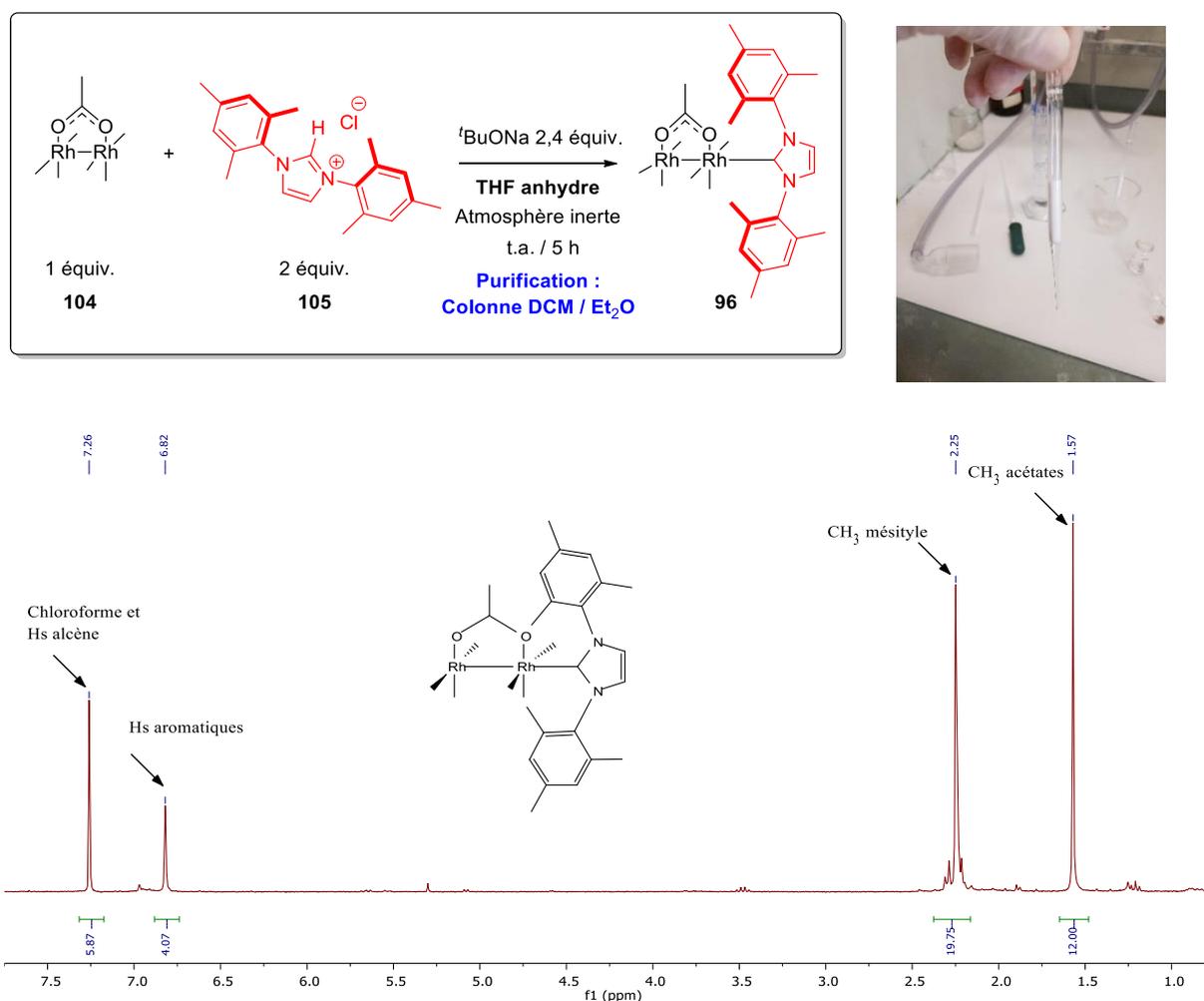


Schéma 87 : Synthèse et purification des complexes Rh(II).NHC.

Après avoir montré que les complexes $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96** étaient stables pour quelques heures en solution à température ambiante, nous avons préparé des diazo cétoesters, des diazo malonates et des diazo acétates afin d'étudier la décomposition de ces substrats. Nous avons adopté une approche reposant dans un premier temps sur l'identification des conditions réactionnelles et des produits formés lors de la décomposition de ces substrats par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Par la suite, nous avons suivi la décomposition de ces substrats par RMN ^1H par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96** et nous l'avons comparé à la vitesse de décomposition par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (**Schéma 88**). La décomposition des diazo esters par le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96** est ainsi très fortement ralentie, passant de quelques minutes à plusieurs heures pour atteindre une conversion totale de ces substrats. Cette étude a également permis de montrer que le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96** ne décomposait pas les diazo cétoesters et les diazo malonates. Ce complexe Rh(II).NHC est par ailleurs capable de promouvoir une décomposition chimiosélective d'un diazo acétate en présence d'un diazo cétoester ou d'un diazo malonate, ce qui constitue une première dans le domaine de la catalyse organométallique.

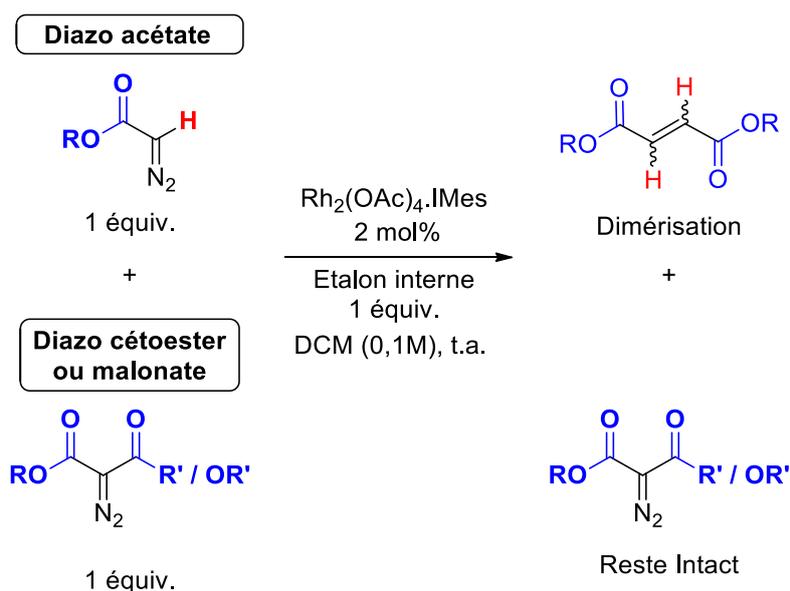


Schéma 88 : Décomposition chimiosélective des diazo esters par le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$.

Enfin, nous avons développé un système catalytique commutable permettant de restaurer les propriétés catalytiques « natives » des complexes de Rh(II) **104** vis à vis des diazo cétoesters **107**. Celui-ci repose sur l'addition de trichlorure de gallium au

Rh₂(OAc)₄.IMes **96** qui permet de déplacer le NHC en formant le complexe GaCl₃.IMes **202** (Schéma 89).

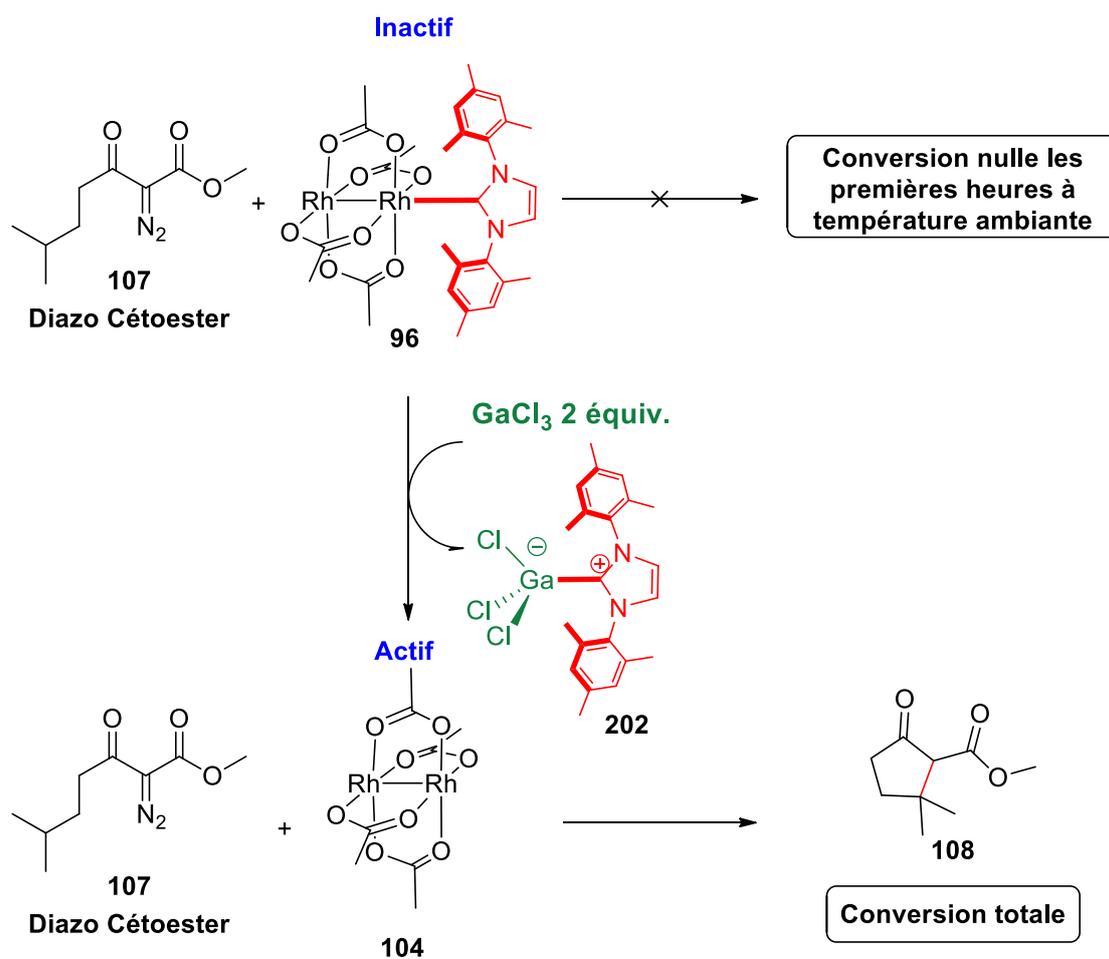


Schéma 89 : Système catalytique Rh(II).NHC → Rh(II) commutable par ajout de GaCl₃.

Chapitre II :

Les Complexes Rh(II).NHC pour la Fonctionnalisation C-H des Sucres

Dans ce second chapitre, nous avons utilisé les complexes Rh(II).NHC dans le contexte de la quaternarisation des sucres par fonctionnalisation de leurs liaisons C-H par insertion de métallo-carbènes. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés au développement de nouvelles conditions expérimentales pour la quaternarisation de la position anomérique, et au développement de l'insertion 1,5 dans la liaison C₅-H de métallo-carbènes de Rh(II) ancrés en position 6 de glucopyranosides.

1. Fonctionnalisation de la position anomérique par réaction de C-H insertion

1.1. Contexte bibliographique

Notre équipe a développé une nouvelle approche reposant sur une insertion 1,5 C-H d'un métallo-carbène permettant de promouvoir la fonctionnalisation de la position anomère.^{43,44} Cette transformation reposant sur une fonctionnalisation tardive de la liaison C-H constitue tout d'abord une approche originale pour la préparation de cétopyranosides de configuration alpha, déjà connus dans la littérature.⁸⁶ Elle a par ailleurs permis un accès aux dérivés de configuration bêta dont la préparation n'était pas possible selon les approches existantes (*Schéma 90*).

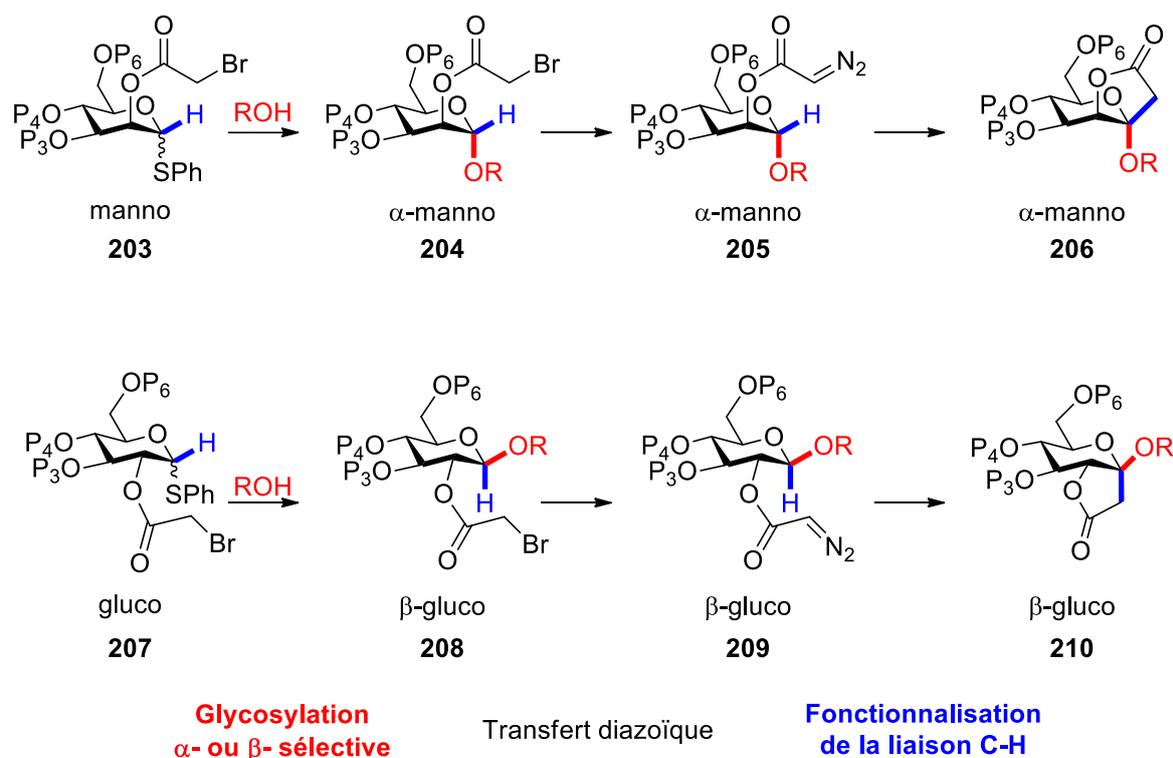


Schéma 90 : Préparation des cétopyranosides.

Notre approche repose ainsi sur un bromoacétate en position 2 qui permet tout d'abord de contrôler la stéréosélectivité d'une réaction de glycosylation par assistance anchimérique. A partir du donneur de glycoside **203** de configuration manno, le dérivé **204** de configuration alpha est ainsi obtenu avec une sélectivité totale, tandis que le précurseur **207** de configuration gluco conduit à la formation d'un glycoside **208** de configuration bêta. Cette réaction de glycosylation donnant les produits de configuration relative 1,2 *trans*, est ensuite suivie d'un transfert diazoïque selon la méthode de Fukuyama, reposant sur l'utilisation de ditosylhydrazine et de la DBU dans le THF, pour donner les diazo acétates **205** et **209**. La décomposition de ces précurseurs de métallo-carbènes par le tétraacétate de dirhodium **104** conduit finalement à la quaternarisation de la position anomère par insertion 1,5 C-H pour donner les lactones **206** et **210** avec rétention de configuration.

A la suite de ces travaux méthodologiques, nous avons envisagé d'utiliser ces plateformes moléculaires originales pour des applications dans le domaine de la glycobiologie.⁸⁷ Nous avons ainsi développé une approche de synthèse orientée vers la diversité permettant d'introduire une chaîne latérale fonctionnalisée sur la position

anomère quaternarisée et de diversifier l'orientation et la nature du substituant en position 2 (**Schéma 91**).

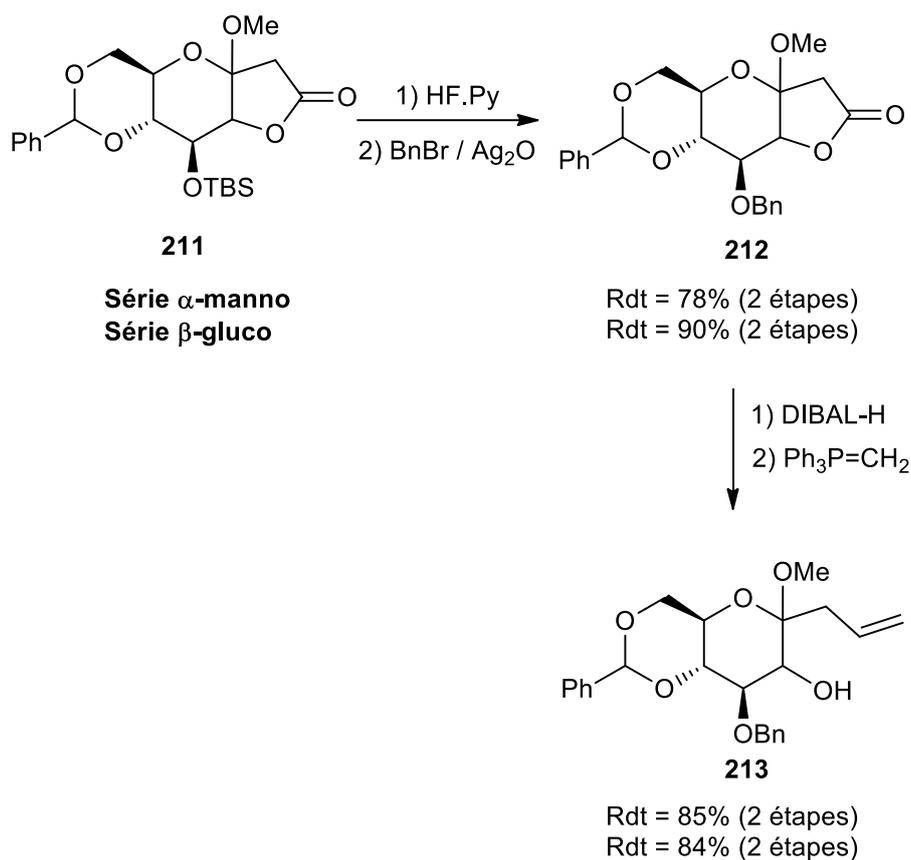
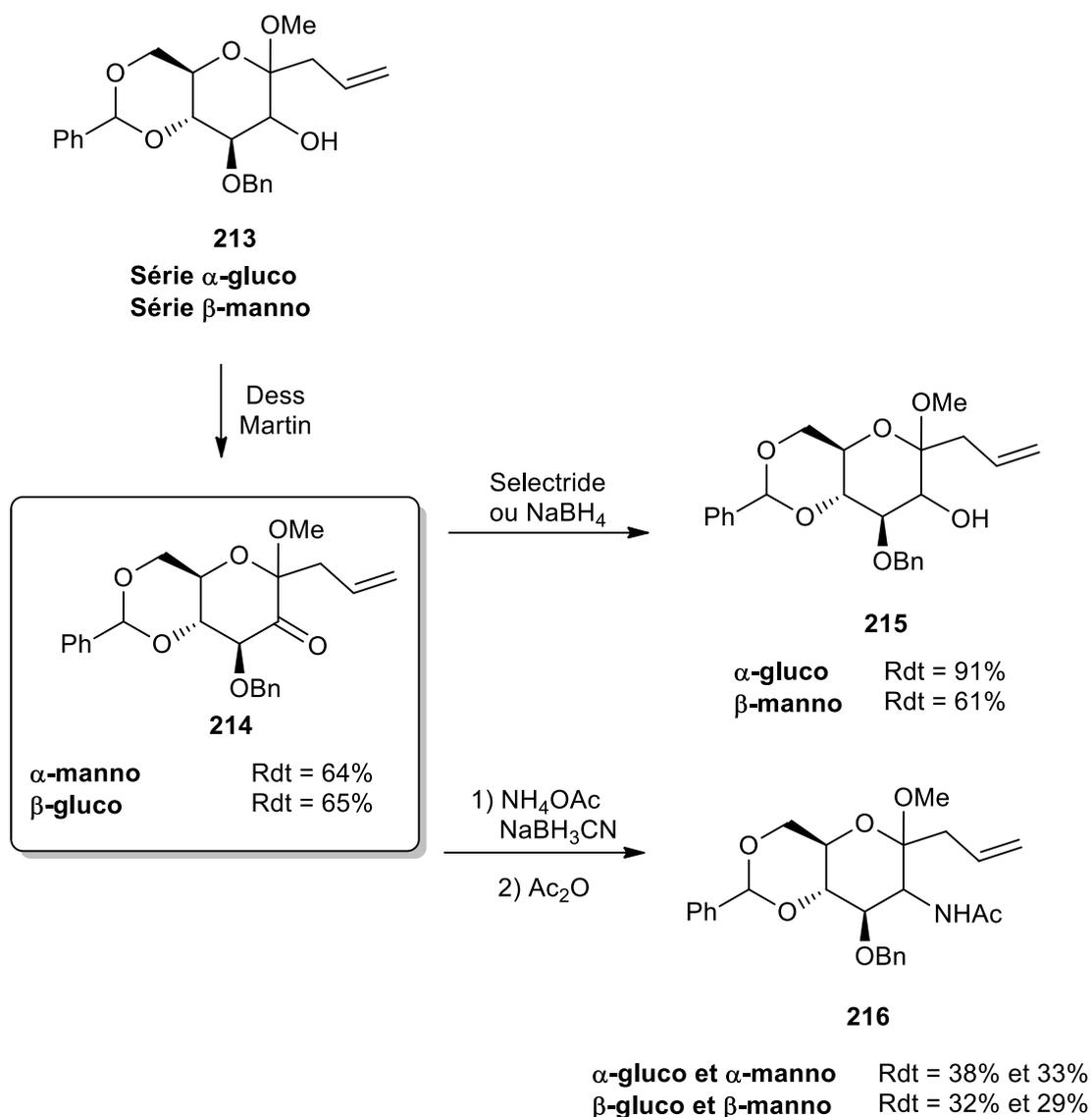


Schéma 91 : Préparation des cétopyranosides **213**.

Après conversion des éthers de silyles **211** en position 3 en éthers de benzyles, les lactones **212** ont ensuite été partiellement réduites par le DIBAL-H et engagées dans une réaction de Wittig pour donner les dérivés allyliques **213** de configuration α -manno et β -gluco, possédant un ensemble de groupements protecteurs orthogonaux et une position 2 libre.

Après oxydation de **213** en 2-ulosides **214**, une réduction a alors permis d'accéder aux dérivés **215** de configuration α -gluco et β -manno, tandis qu'une réaction d'amination réductrice suivie d'une acétylation a donné les 2-déoxy 2-amino sucres quaternaires **216** (**Schéma 92**).


 Schéma 92 : Préparation, réduction et amination des 2-ulosides **214**.

Le développement de ces synthèses de sucres hautement fonctionnalisés **215** et **216** possédant une position anomère quaternaire a nécessité de développer des conditions réactionnelles permettant de produire les lactones **218** à échelle préparative. Pour ce faire, il faut tout d'abord prévenir la formation des oléfines **219** par dimérisation des métallo-carbènes de Rh(II). Cette réaction secondaire est d'autant plus favorable dans le cas de notre transformation que la réaction intramoléculaire de quaternarisation est rendue difficile par l'encombrement stérique autour de la position anomère (**Schéma 93**). Pour maintenir une très faible concentration en substrat dans le milieu réactionnel, nous ajoutons ainsi goutte-à-goutte le diazo sucre **217** à une vitesse de 20 $\mu\text{mol/h}$ à une solution très diluée du catalyseur (6 μM).

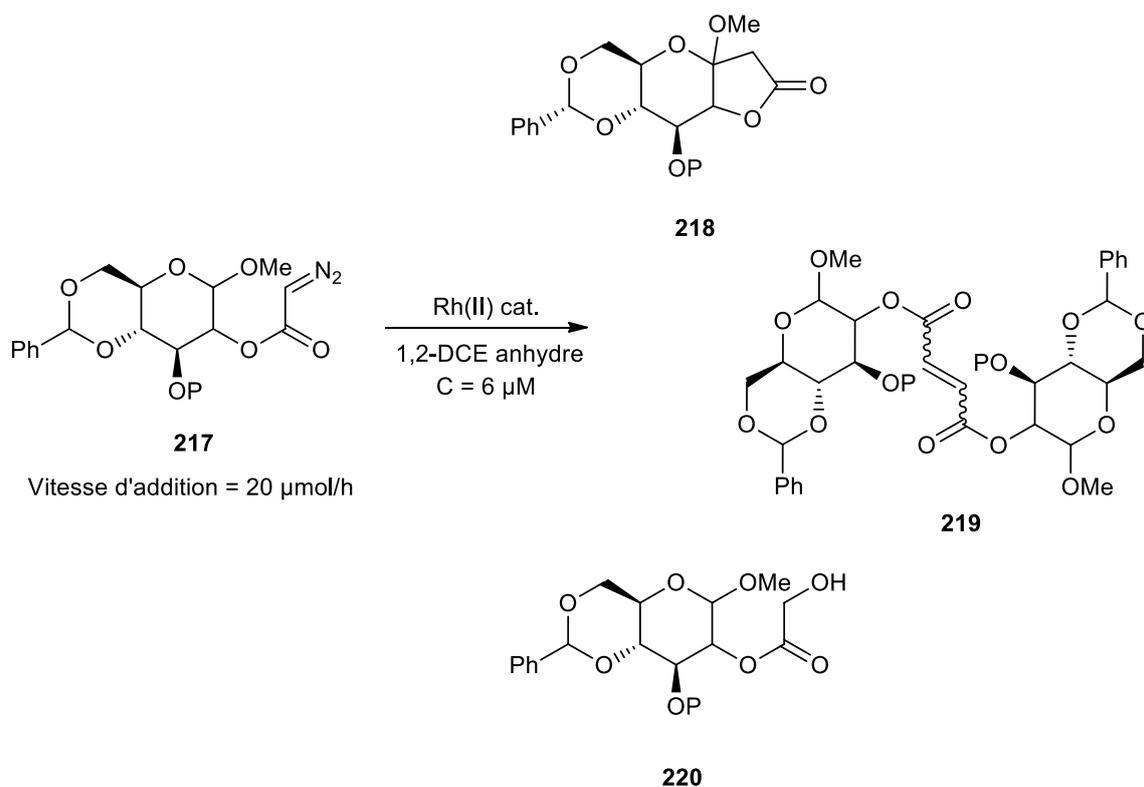


Schéma 93 : Produits formés lors de la décomposition du diazo sucre 217 en présence de Rh(II).

L'utilisation de volumes importants de 1,2-dichloroéthane (80 mL pour 216 mg de substrat) augmentent par ailleurs la survenue d'une réaction secondaire d'insertion du métal-carbène dans l'eau. Sa présence sous forme de traces suffit en effet à donner des quantités non négligeables de l'alcool primaire **220**, et à provoquer ainsi une chute importante des rendements en lactone **218** attendue. Même si un protocole rigoureux de séchage du solvant a pu être mis au point afin de prévenir toute insertion dans l'eau, la diminution du volume de solvant nécessaire à la mise en œuvre de cette transformation constitue tout de même un élément essentiel qui pourrait permettre d'améliorer le protocole expérimental de manière significative.

Lors du premier chapitre de cette thèse, nous avons montré que le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ **96** conduisait à un ralentissement de la décomposition des diazo acétates. Dans ce contexte, nous avons émis l'hypothèse que la baisse de réactivité observée avec les complexes Rh(II).NHC pourrait permettre de limiter la réaction intermoléculaire de dimérisation, même si la concentration en substrat dans le milieu réactionnel était augmentée. Après avoir préparé les diazo sucres **60** et **62**, nous avons ainsi étudié leur décomposition par le

Rh₂(OAc)₄.IMes **96** en faisant varier la concentration du milieu réactionnel et la vitesse d'addition du substrat (**Schéma 94**).

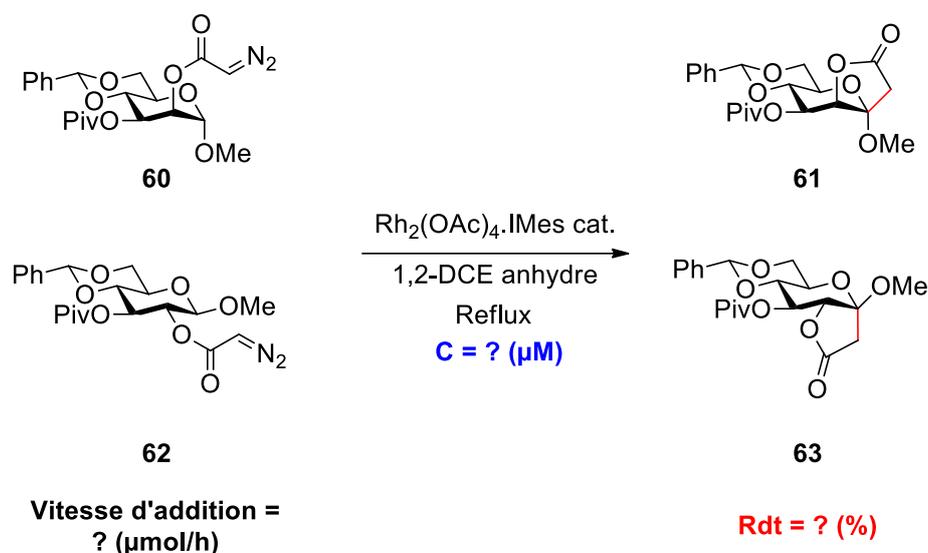


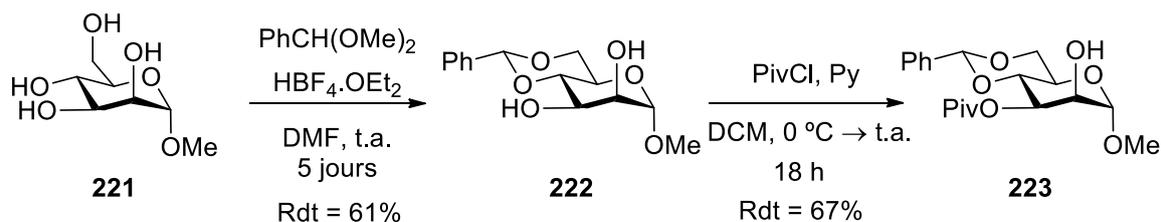
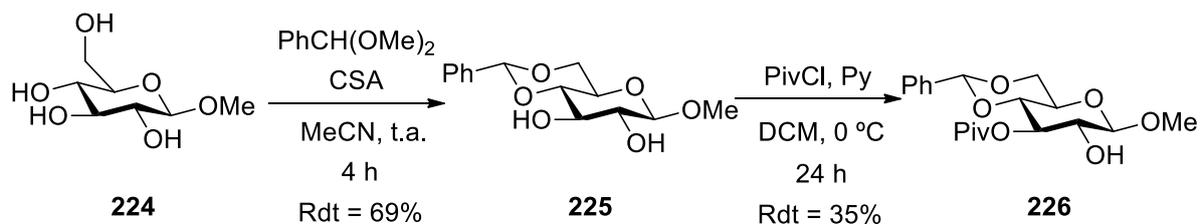
Schéma 94 : Etude de la décomposition des diazo sucres **60** et **62** en présence du Rh₂(OAc)₄.IMes.

1.2. Préparation des diazo sucres **60** et **62**

Les diazo sucres **60** et **62**, précurseurs de carbène ont tout d'abord été préparés selon des voies de synthèse préalablement établies au laboratoire.^{43,44}

1.2.1. Protection des positions 3, 4 et 6

Afin de préparer ces diazo sucres à partir des méthyles glycosides correspondants, les positions 4 et 6 sont tout d'abord protégées de manière sélective sous forme d'un benzylidène en milieu acide. Les intermédiaires **222** et **225** ont été obtenus avec des bons rendements de 61% et 69% respectivement pour les séries α-manno et β-gluco. La position 3 est ensuite protégée sous forme d'un pivalate par action de PivCl en présence de pyridine pour conduire aux alcools **223** et **226** avec des rendements de 61% et 35% respectivement (**Schéma 95**).

Série α -mannoSérie β -glucoSchéma 95 : Protection des positions 3, 4 et 6 en série α -manno et β -gluco.

A partir des composés **223** et **226**, un diazo acétate est ensuite introduit en position 2 selon la méthode de Fukuyama afin d'installer le précurseur de métallo-carbène.⁷³

1.2.2. Introduction d'un diazo acétate en position 2

A partir des alcools libres en position 2, une réaction de bromoacétylation suivie d'un transfert diazoïque, optimisés dans notre laboratoire⁴³ par modification de la procédure de Fukuyama,⁷³ ont ensuite été effectués.

Les alcools **223** et **226** ont tout d'abord été soumis à l'action du bromure de bromoacétyle, en présence de pyridine dans le dichlorométhane à 0°C . Après filtration sur colonne de silice, les bromoacétates **227** et **228** sont alors transformés en précurseurs de métallo-carbènes en présence de ditosylhydrazine et de DBU dans le THF à 0°C (Schéma 96).

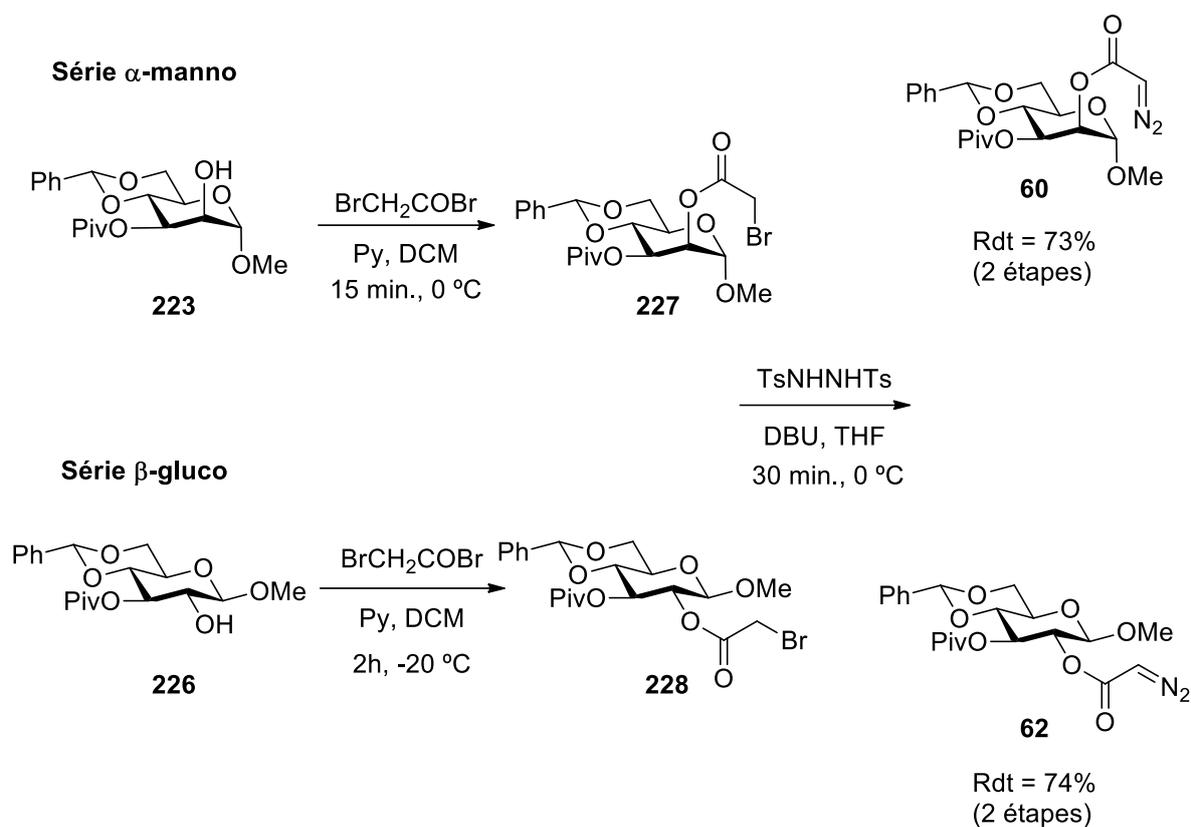


Schéma 96 : Préparation des diazo sucres **60** et **62** à partir de l'alcool libre en position 2.

La décomposition des diazo acétates **60** et **62**, obtenus avec un rendement de 73 et 74% respectivement sur 2 étapes après purification sur colonne de silice, a ensuite été effectuée dans différentes conditions par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$ **96**.

1.3. Décomposition des diazo sucres **60** et **62** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$

Nous avons ensuite étudié la décomposition des diazo sucres **60** et **62** par les complexes de Rh(II) en faisant varier la concentration du catalyseur et la vitesse d'addition du substrat, et quantifié la formation des produits dans le brut réactionnel.

Afin de prévenir toute insertion dans des traces d'eau résiduelles présentes dans le milieu réactionnel, nous utilisons du 1,2-dichloroéthane rigoureusement anhydre. Acheté anhydre auprès du fournisseur en produits chimiques, celui-ci subit un second séchage en étant placé sur tamis moléculaire 4 Å, préalablement activé sous vide par chauffage avec un

décapeur thermique, pendant 3 heures (**Figure 54**). Le solvant est ensuite transféré exclusivement par cannulation.



Figure 54 : Activation du tamis moléculaires et séchage du 1,2-dichloroéthane.

Afin de limiter la dimérisation du métallo-carbène de Rh(II), le substrat est additionné très lentement sur une solution hautement diluée de catalyseur. La transformation nécessitant par ailleurs un chauffage à reflux, nous utilisons un réacteur constitué d'un ballon soudé à un réfrigérant afin d'éviter toute fuite dans le montage qui pourrait conduire à une augmentation de la concentration du milieu réactionnel. De même, l'aiguille permettant l'addition lente du substrat au pousse-seringue doit être positionnée avec minutie dans le réfrigérant à environ 2 cm au-dessus du point de condensation des vapeurs de solvant (**Figure 55**).

Dans ce cadre expérimental, nous avons donc étudié la décomposition des diazo sucres **60** et **62** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ et le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96** en faisant varier la

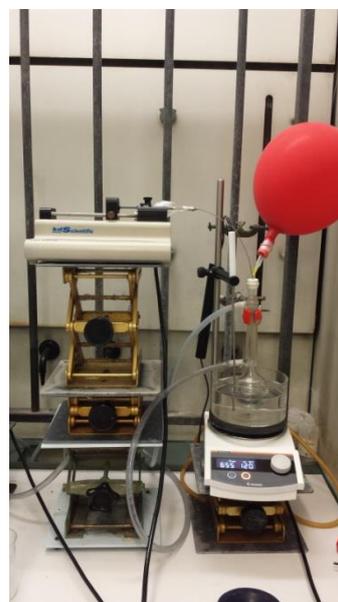


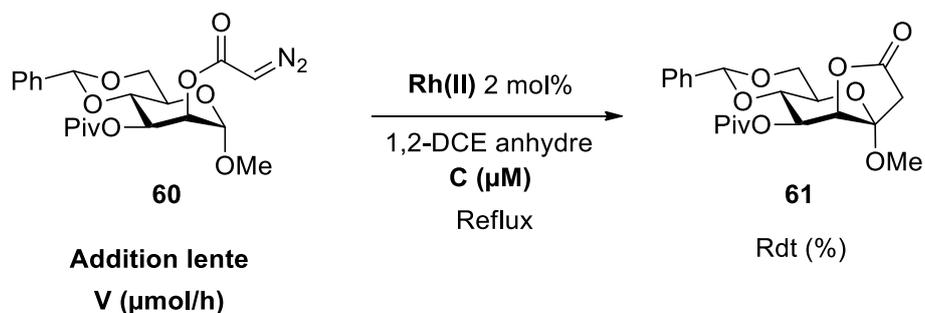
Figure 55 : Montage de la C-H insertion.

concentration du catalyseur et la vitesse d'addition du substrat et observé l'influence de ces paramètres sur la formation des lactones **61** et **63**.

1.3.1. Décomposition de **60** par les complexes de Rh(II)

Dans les conditions standards de la réaction, le catalyseur est à une concentration de 6 μM dans le 1,2-dichloroéthane et le diazo sucre **60** est ajouté à une vitesse de 20 mmol/h. Avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, nous avons alors obtenu la lactone **61** à hauteur de 73% dans le brut réactionnel (**Tableau 11, Entrée 1**). Lorsque la concentration a été doublée (**Entrée 2**), nous avons alors observé une légère diminution de la quantité de produit désiré due à la formation d'une quantité supérieure de dimères. La multiplication par 2 de la vitesse d'addition (**Entrée 3**) a provoqué par ailleurs une diminution plus importante de la quantité de lactone **61**. L'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ pour décomposer le diazo sucre **60** en série α -manno ne permet donc pas de diminuer la quantité de solvant ou de réduire la durée de la réaction sans de lourdes conséquences sur la formation de **61**.

Avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96**, les conditions standards ont conduit à la formation de 72% du produit de quaternarisation de la position anomère (**Entrée 4**), résultat similaire à celui obtenu précédemment avec le catalyseur de référence (**Entrée 1**). Lorsque nous avons doublé la concentration en catalyseur, nous n'avons alors pas observé de différence significative (**Entrée 5**), et celle-ci a même pu être multipliée par 5 sans impact important sur la quantité de lactone **61** formée (**Entrées 6 et 7**). La vitesse d'addition du substrat a également pu être doublée sans engendrer la formation de dimères (**Entrée 8**), mais une multiplication par 5 de celle-ci a finalement conduit à une nette diminution de la quantité du produit d'insertion 1,5 C-H (**Entrée 9**). Lorsque la concentration en catalyseur et la vitesse d'addition du substrat ont tous les deux été doublées (**Entrée 10**), nous avons malheureusement observé la formation d'une faible proportion de lactone **61**.



Entrée	Catalyseur	C (µM)	Vitesse (µmol/h)	Lactone 61 ^a
1	Rh ₂ (OAc) ₄	6	20	72%
2	Rh ₂ (OAc) ₄	12	20	63%
3	Rh ₂ (OAc) ₄	6	40	39%
4	Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	6	20	72%
5	Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	12	20	69%
6	Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	30	20	65%
7	Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	60	20	32%
8	Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	6	40	76%
9	Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	6	31,5	46%
10	Rh ₂ (OAc) ₄ .IMes	12	40	48%

a : Evaluation du brut en ¹H RMN.

Tableau 11 : Décomposition du diazo sucre 60 par les complexes de Rh(II).

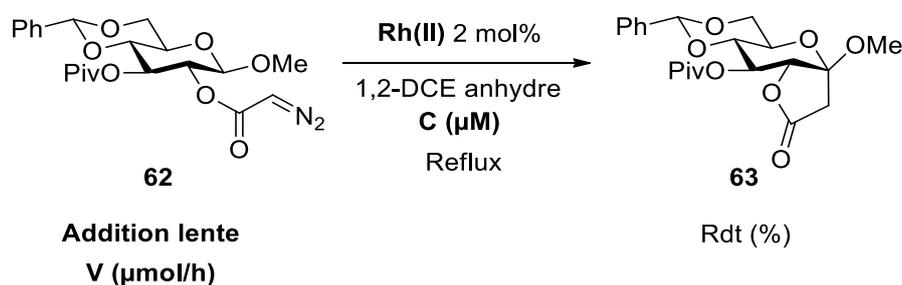
En série α-manno, l'utilisation du complexe Rh(II).IMes permet donc de doubler la concentration en catalyseur ou la vitesse d'addition du substrat.

1.3.2. Décomposition de 62 par les complexes de Rh(II)

Dans les conditions standards de la réaction, nous avons alors obtenu la lactone **63** à hauteur de 88% dans le brut réactionnel avec le Rh₂(OAc)₄ (**Tableau 12, Entrée 1**). Lorsque la concentration a été doublée (**Entrée 2**), nous n'avons pas observé de diminution significative de la quantité de produit désiré. La multiplication par 2 (**Entrée 3**) ou 5 (**Entrée 4**) de la vitesse d'addition n'a pas non plus eu d'impact sur la réaction de quaternarisation en série β-gluco. Pour observer un impact de ce paramètre, il faut augmenter 10 fois cette vitesse d'addition (**Entrée 5**), voire ajouter le substrat en une seule portion (**Entrée 6**). Par contre, la quantité de lactone formée a été réduite de manière notable lorsque la concentration et la vitesse d'addition ont été tous deux doublés (**Entrée 7**). En série β-gluco,

les paramètres expérimentaux peuvent donc être légèrement modifiés lorsque le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ est utilisé pour décomposer le diazo sucre **62** afin de diminuer la quantité de solvant utilisé ou de réduire la durée de la réaction.

Avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ **96**, les conditions standards ont conduit à la formation de 89% du produit de quaternarisation de la position anomère **63** (*Entrée 8*), résultat similaire à celui obtenu précédemment avec le catalyseur de référence (*Entrée 1*). La concentration en catalyseur a également pu être doublée sans conséquence négative sur la formation de lactone (*Entrée 9*), tout comme la vitesse d'addition du diazo sucre **62** (*Entrées 10*). De manière notable, il est également possible de doubler simultanément les deux paramètres tout en conservant un processus très efficace (*Entrée 11*).



Entrée	Catalyseur	C (μM)	Vitesse ($\mu\text{mol/h}$)	Lactone 63 ^a
1	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	20	88%
2	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	12	20	85%
3	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	40	90%
4	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	100	87%
5	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	200	76%
6	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	Une portion	40%
7	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	12	40	62%
8	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$	6	20	89%
9	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$	12	20	92%
10	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$	6	40	84%
11	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$	12	40	80%

a : Evaluation du brut en ^1H RMN.

Tableau 12 : Décomposition du diazo sucre **62** par les complexes de Rh(II).

En série β -gluco, le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ **96** permet donc de sensiblement améliorer les conditions de la réaction de quaternarisation de la position anomère en autorisant une multiplication par 2 de la concentration et de la vitesse d'addition du substrat, alors que ces

mêmes modifications avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ avaient conduit à une érosion importante de la quantité de lactone **63** dans le brut réactionnel.

Après avoir revisité la réaction d'insertion 1,5 C-H de métallo-carbène de Rh(II) dans la position anomérique, nous avons envisagé d'étendre de cette approche de fonctionnalisation C-H pour la quaternarisation de la position 5 de pyranosides.

2. Quaternarisation de la position 5 par fonctionalisation C-H

Dans la dernière partie de ces travaux, nous avons envisagé d'effectuer la quaternarisation de la position 5 de pyranosides par insertion de métallo-carbènes ancrés sur la position primaire.

2.1. Sucres Quaternarisés en position 5 : enjeux biologiques et chimiques

L'introduction de centres quaternaires est une approche largement répandue afin de modifier la structure native des sucres et d'étudier ainsi leurs propriétés biologiques. Concernant la position 5, l'introduction d'un centre quaternaire a ainsi joué un rôle primordial dans l'étude de la conformation de l'acide iduronique qui entre dans la composition du pentasaccharide actif de l'héparine. L'équipe de Sinaÿ et Petitou a ainsi effectué la synthèse de 3 oligosaccharides dont l'acide iduronique a été bloqué dans différentes conformations grâce à la formation de ponts entre différentes positions (**Figure 56**).^{88,89} La mesure des propriétés anticoagulantes de ces molécules a permis d'établir que seul le dérivé **229** était actif, démontrant ainsi que l'acide iduronique adoptait une conformation 2S_0 lors de son interaction à sa cible biologique.

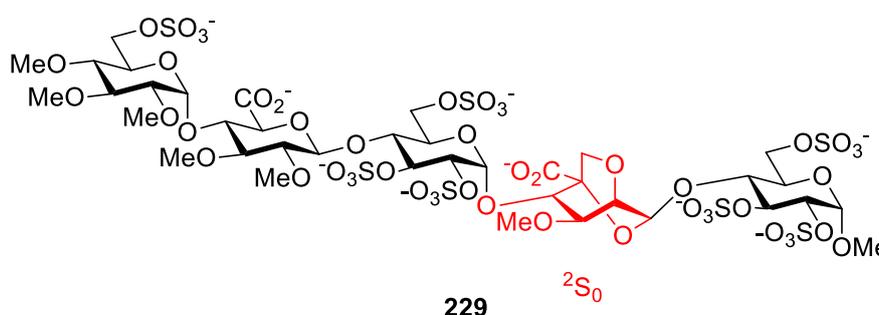


Figure 56 : Sucres quaternaires pour la restriction de la conformation des sucres.

D'un point de vue synthétique, la préparation de sucres possédant une position 5 quaternaire reste longue et complexe (**Schéma 97**). L'obtention du dérivé d'idose quaternaire nécessaire à l'obtention du pentasaccharide contraint **229** passe ainsi par l'oxydation de l'alcool en position 5 d'un intermédiaire dont les autres positions sont protégées pour donner la cétone **230**. Celle-ci subit ensuite l'addition d'un dérivé organométallique pour donner le dérivé **231** ayant un centre quaternaire, sous la forme d'un mélange de diastéréoisomères. Après conversion en une forme pyranosidique, le donneur **232** peut ensuite être introduit dans l'oligosaccharide grâce à des réactions de glycosylations.

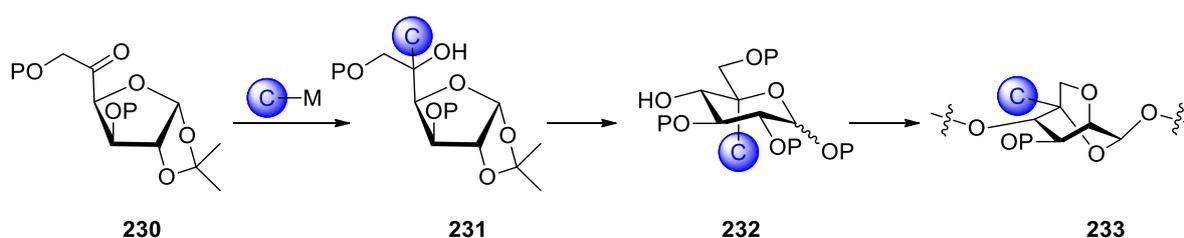


Schéma 97 : Synthèse de l'acide iduronique quaternaire **233**.

Dans ce contexte, le développement d'une nouvelle approche pour la préparation de sucres ayant leur position 5 quaternarisée représente donc un enjeu majeur. L'approche que nous avons développée pour fonctionnaliser la position anomère par insertion 1,5 C-H d'un métallo-carbène pourrait être transposée en ancrant temporairement l'espèce active sur la position primaire. Elle permettrait ainsi une synthèse directe, sans manipulations de groupements protecteurs, ni inter-conversion entre furanose et pyranose. Une telle approche a déjà été envisagée en 2002 par l'équipe de Pieters à partir du précurseur de métallo-carbène **234** où les positions 2, 3 et 4 sont protégées sous forme d'éther de benzyle (**Schéma 98**).⁹⁰ La décomposition de ce diazo acétate a malheureusement conduit exclusivement à la formation du produit **235** résultant d'une réaction de Büchner dans le benzyle de la position 4.

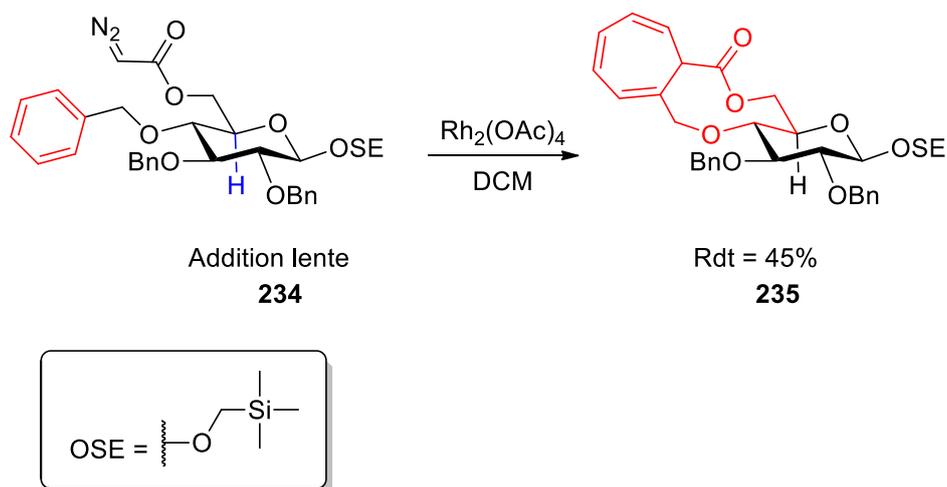


Schéma 98 : Réaction secondaire dans la partie aromatique d'un éther de benzyle.

Plus récemment, Zhang a étudié la décomposition de la diazo cétone perbenzylée **236**, mais cette transformation n'a donné que le produit **237** résultant cette fois-ci de l'insertion dans la liaison C-H benzylique du groupement protecteur en position 4 (*Schéma 99*).⁹¹

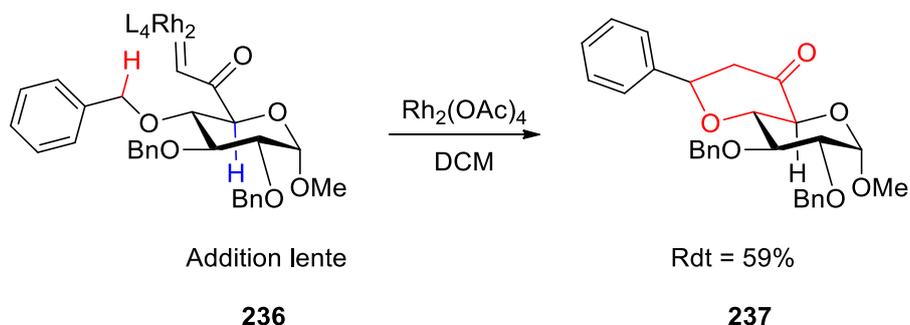


Schéma 99 : Réaction secondaire d'insertion dans la position benzylique d'un diazo ester sucre en position 6.

Lors de son étude, Pieters avait également remplacé les éthers de benzyle par des éthers de méthyles afin de prévenir toute réaction secondaire dans les groupements protecteurs. Malgré cette précaution, seule la dimérisation du métallo-carbène issu du **238** en dimères **239** a été observée et le produit désiré d'insertion dans la position 5 n'a pas pu être observé (*Schéma 100*).⁹⁰

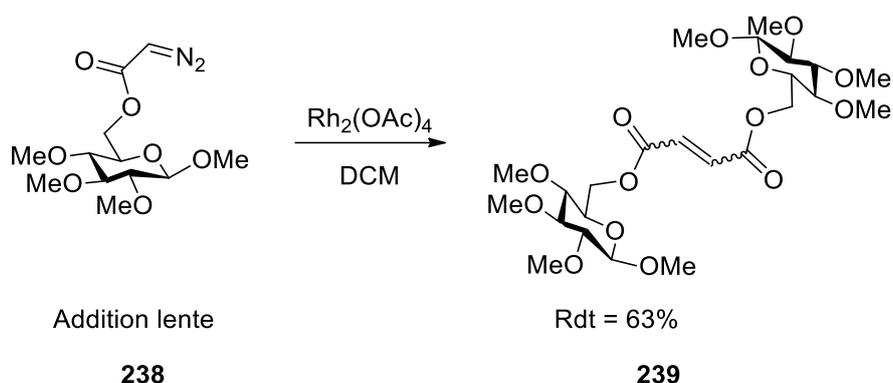


Schéma 100 : Réaction secondaire de dimérisation d'un diazo ester sucre en position 6.

Ces études concernant la décomposition de pyranosides portant un précurseur de métallo-carbène en position 6 ont montré que la présence d'éthers de benzyle comme groupements protecteurs conduisait à des réactions secondaires. Par ailleurs, la formation exclusive de dimères **239** dans le cas du dérivé perméthylé **238** semble montrer une faible réactivité de la position 5 vis-à-vis des métallo-carbènes de Rh(II) (**Schéma 100**).

Dans ce contexte, nous avons envisagé d'utiliser des précurseurs polyacétylés (**Schéma 101**). En effet, ce groupement protecteur devrait être inerte car les liaisons C-H du méthyle sont fortement désactivées du fait de l'effet attracteur du carbonyle. Par ailleurs, les acétates désactiveront fortement les liaisons du cycle pyranosidique et protégeront ainsi celles-ci de toute réaction secondaire d'insertion.

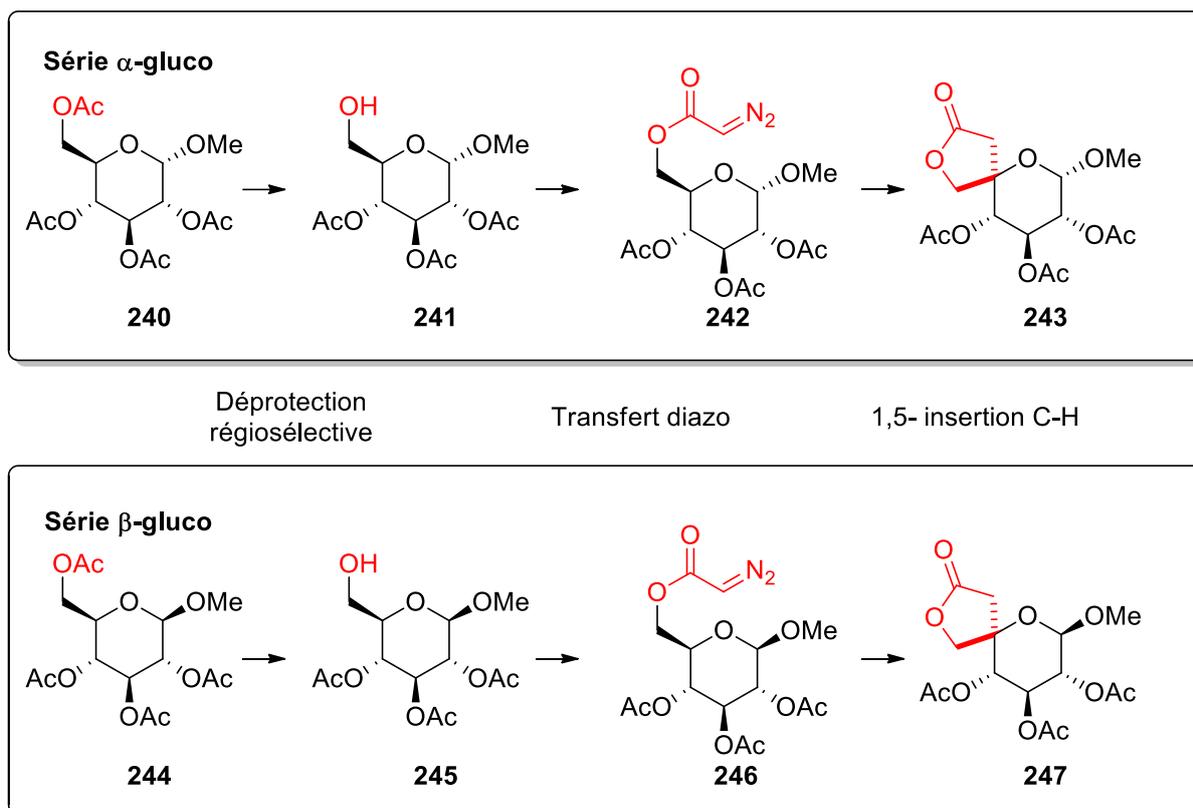


Schéma 101 : Approche proposée pour la fonctionnalisation C-H en position 5.

La préparation des diazo sucres **242** et **246** en série α - et β - gluco nécessaire à la mise en œuvre de cette approche pourra se faire à partir des alcools primaires **241** et **245** dont la préparation peut être effectuée selon une nouvelle méthode de déprotection régiosélective des peracétates récemment rapportée par notre équipe.⁹²

2.2. La préparation des diazo sucres **242** et **246**

La préparation des deux alcools polyacétylés **241** et **245** dans les séries α - et β - gluco fait intervenir une réaction de dé-*O*-acétylation régiosélective impliquant des hydrures de zirconium (**Schéma 102**). Les peracétates **240** et **244** sont ainsi traités par le DIBAL-H et le Cp_2ZrCl_2 dans le THF à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ pour donner **241** et **245** avec respectivement 91 et 85% de rendement.

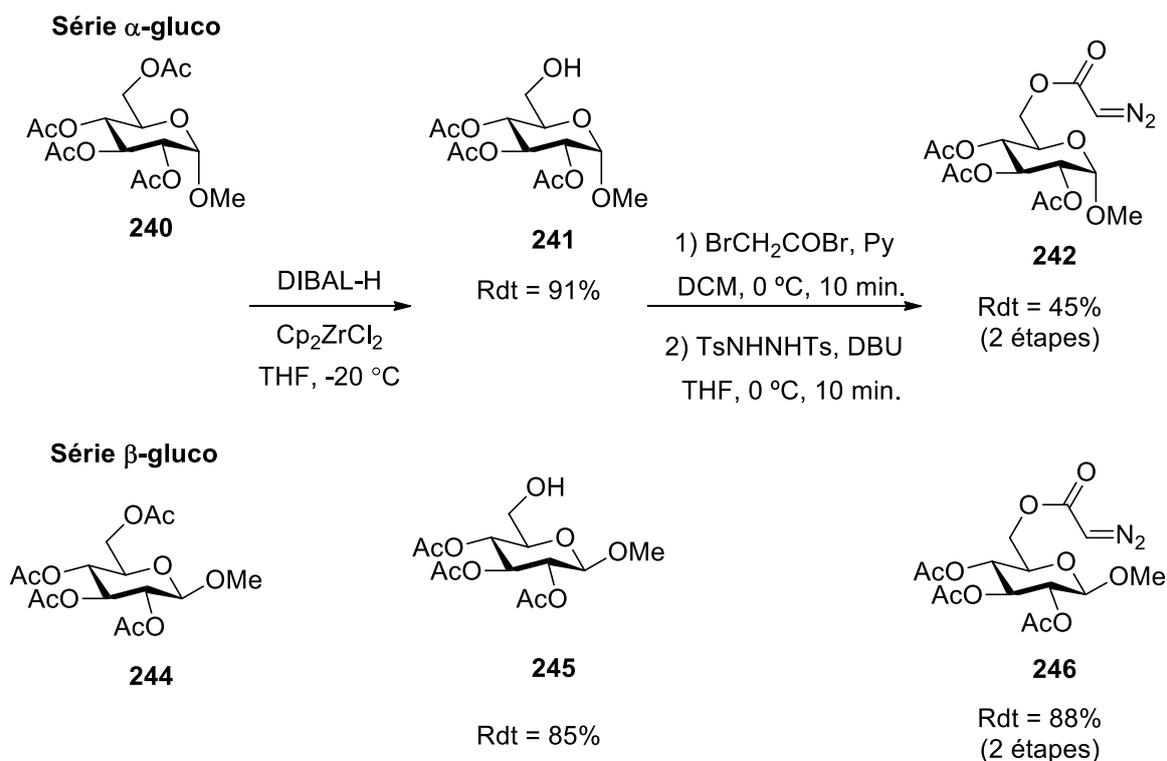


Schéma 102 : Préparation des diazo sucres 242 et 246.

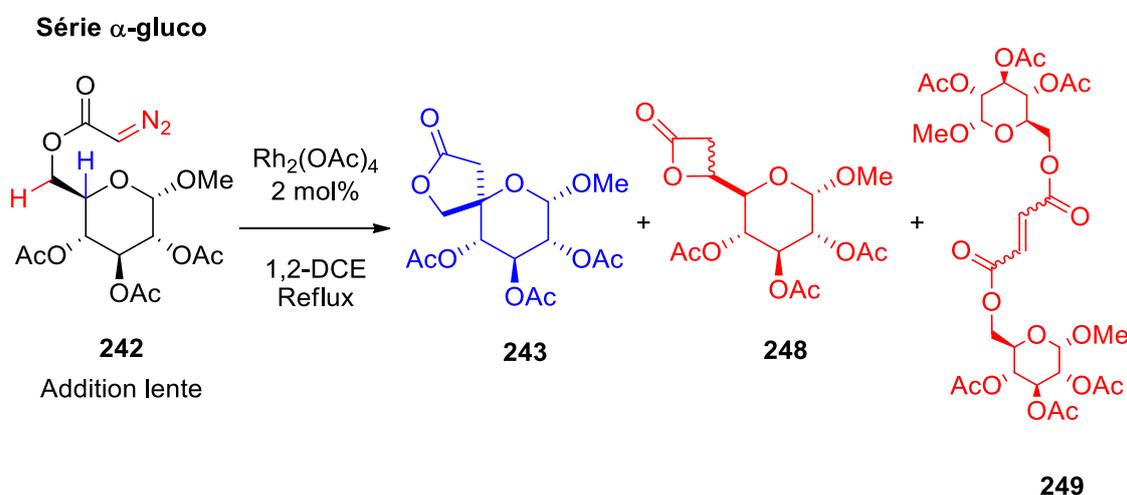
L'introduction du diazo acétate précurseur de métal-carbène en position 6 a ensuite été effectuée selon la méthode de Fukuyama modifiée par nos soins. Après bromoacétylation et transfert diazoïque, les diazo sucres **242** et **246** ont ainsi été obtenus avec 45 et 88% de rendement respectivement après purification sur colonne de silice. Compte tenu des résultats obtenus en série α -gluco lors de la décomposition par les sels de Rh(II), la préparation de **242** n'a pas été optimisée.

2.3. Décomposition des diazo sucres 242 et 246 par les dimères de Rh(II)

Après avoir obtenu les diazo sucres **242** et **246**, nous avons étudié leur décomposition par différents dimères de Rh(II) afin d'obtenir les spirolactones désirées par fonctionnalisation de la liaison C-H en position 5. Afin de prévenir la réaction de dimérisation conduisant aux oléfines, nous avons fixé la concentration en catalyseur à 3 ou 6 μM et additionné les substrats à des vitesses variant de 5 à 20 $\mu\text{mol/h}$.

2.3.1. Décomposition du diazo acétate **242** en série α -gluco

La décomposition du diazo acétate **242** en série α -gluco, ajouté à une vitesse de 20 $\mu\text{mol/h}$, à une solution de 2 mol% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ à reflux du 1,2-dichloroéthane a donné un mélange complexe de produits (**Tableau 13, Entrée 1**). Parmi ceux-ci, nous avons pu identifier dans le brut réactionnel la spirolactone **243** désirée, qui constitue le produit minoritaire, ainsi que la β -lactone **248** résultant d'une réaction d'insertion 1,4 C-H, et les dimères **249**. Ces derniers étant majoritaires, nous avons alors réduit la vitesse d'addition du substrat à 5 $\mu\text{mol/h}$ (**Entrée 2**). Même si la proportion en produits d'insertion **243** et **248** a pu être augmentée, ceux-ci restent malheureusement minoritaires. L'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$ ou $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$, qui permet de moduler la réactivité du métallo-carbène (**Entrées 3 et 4**), a permis de prévenir la formation de la β -lactone **248**, mais la proportion en dimères **249** reste malheureusement très largement majoritaire.



Entrée	Catalyseur	C (μM)	Vitesse ($\mu\text{mol/h}$)	243 (%) ^a	248 (%) ^a	249 (%) ^a	Non définis (%) ^a
1	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	20	6%	11%	68%	15%
2	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	5	15%	21%	42%	22%
3	$\text{Rh}_2(\text{tfa})_4$	6	20	9%	<1%	41%	50%
4	$\text{Rh}_2(\text{acam})_4$	6	20	8%	5%	43%	44%

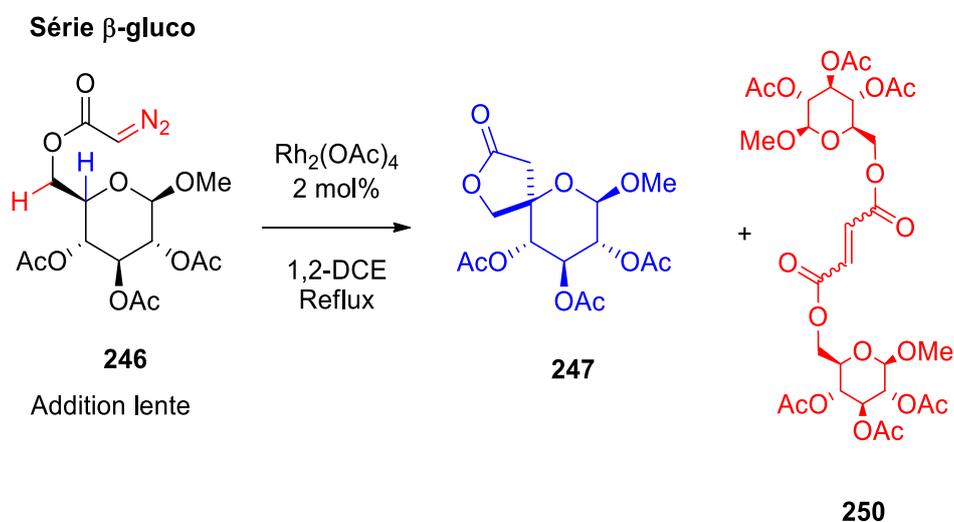
a : Evaluation du brut en ^1H RMN.

Tableau 13 : Décomposition du diazo sucre **242** par les complexes de Rh(II).

Ne pouvant obtenir la spirolactone **243** désirée dans des proportions satisfaisantes, nous avons alors étudié la décomposition du diazo sucre **246** en série β -gluco.

2.3.2. Décomposition du diazo acétate **246** en série β -gluco

La décomposition du diazo acétate **246** en série β -gluco, ajouté à une vitesse de 20 $\mu\text{mol/h}$, à une solution de 2 mol% $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ à reflux du 1,2-dichloroéthane a donné un brut réactionnel contenant exclusivement la γ -lactone désirée **247** et les dimères **250** dans des proportions identiques (**Tableau 14, Entrée 1**). La diminution par 2 de la vitesse d'addition a permis d'augmenter de manière notable la proportion de spiro lactone **247** (**Entrée 2**), mais ce paramètre a montré ses limites par la suite (**Entrée 3**). En réduisant la concentration d'un facteur 2, nous avons finalement obtenu un brut réactionnel contenant environ 80% du produit désiré (**Entrée 4**). Après purification sur colonne de silice, la γ -lactone **247** a alors été obtenue avec un rendement isolé de 70%.



Entrée	Catalyseur	C (μM)	Vitesse ($\mu\text{mol/h}$)	247 (%) ^a	250 (%) ^a
1	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	20	46%	54%
2	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	10	70%	30%
3	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	6	5	72%	28%
4^b	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$	3	10	81%	19%
5^c	$\text{Rh}_2(\text{acam})_4$	6	10	26%	37%
6^c	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes	6	10	40%	37%

a : Evaluation du brut en ^1H RMN. b : 70% de rendement isolé. c : présence de produits secondaires non identifiés.

Tableau 14 : Décomposition du diazo sucre **246** par les complexes de Rh(II).

La décomposition du diazo sucre **246** par le $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$ ou le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{NHC}$ a par ailleurs conduit à la formation de produits secondaires non identifiés (**Entrées 5 et 6**). Ces catalyseurs ne sont donc pas pertinents pour promouvoir l'insertion 1,5 dans la position 5 dans cette série.

3. Conclusion

Dans le chapitre 2, nous avons montré que la décomposition des diazo sucres **60** et **61** en série α -manno et β -gluco par le complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$ **96** permettait d'obtenir les γ -lactones désirées **61** et **63** avec des rendements similaires à ceux obtenus précédemment avec le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$. Par ailleurs, l'utilisation de ce catalyseur a permis d'améliorer sensiblement la procédure expérimentale de quaternarisation de la position anomère, en diminuant la quantité de solvant utilisé et/ou la vitesse d'addition du substrat (**Schéma 103**).

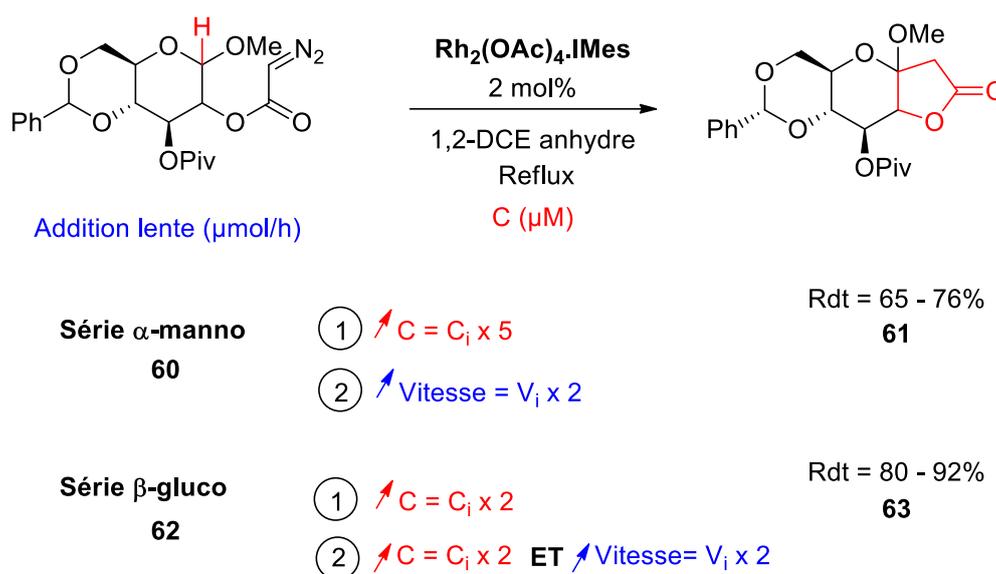


Schéma 103 : Décomposition des diazo sucres **60** et **62** par le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\cdot\text{IMes}$.

Par ailleurs, nous avons développé une nouvelle approche pour la préparation de sucres ayant leur position 5 quaternarisée **251**. Cette transformation, effectuée à partir de substrats polyacétylés portant un précurseur de métal-carbène en position primaire, a permis de conduire efficacement à la spirolactone **252** en série β -gluco (**Schéma 104**). Par contre le dérivé de configuration α -gluco a principalement conduit aux produits de dimérisation, ainsi qu'aux produits secondaires d'insertion 1,4 C-H.

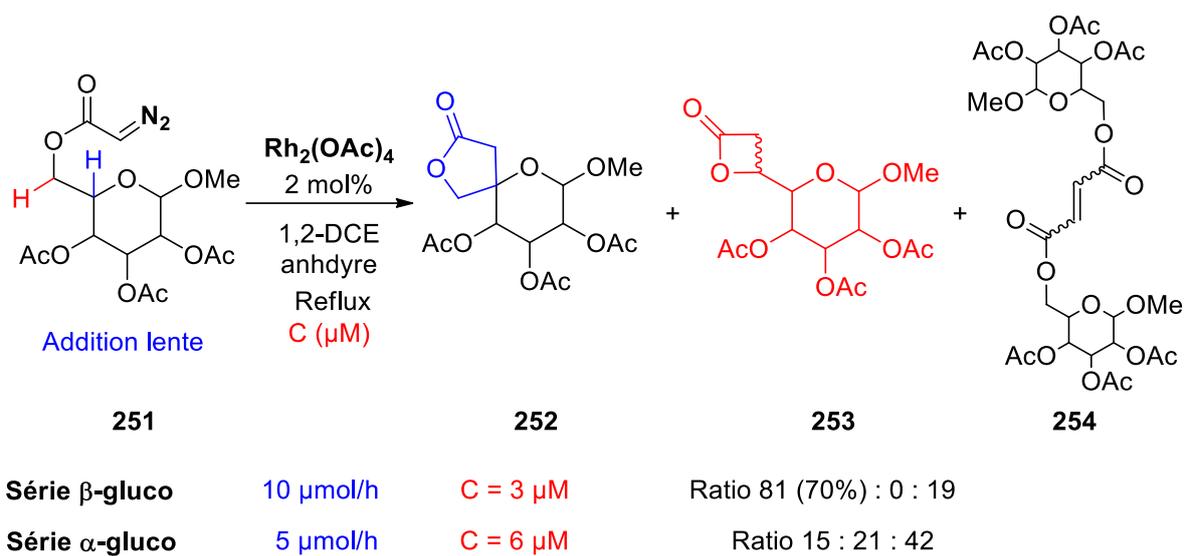


Schéma 104 : Quaternarisation de la position 5 par fonctionnalisation C-H.

Conclusion générale et perspectives

Ces travaux de thèse ont concerné la synthèse des complexes $\text{Rh}_2\text{L}_4\text{.NHC}$ et l'étude de leurs propriétés catalytiques vis-à-vis des diazo esters, ainsi que leurs applications dans le domaine de la glycochimie.

Après avoir constaté que les protocoles de la littérature concernant la préparation des complexes $\text{Rh}_2\text{L}_4\text{.NHC}$ conduisaient à une espèce partiellement pure, nous avons donc revisité la synthèse de ces complexes. Après avoir été confronté à des difficultés majeures dans la reproductibilité de nos premiers résultats, nous avons alors pu mettre en évidence que la purification sur colonne de silice avec une élution par un mélange DCM / MeOH conduisait à une décomplexation partielle du ligand NHC, et ceci dans des proportions variables. Dans ce contexte, nous avons alors pu mettre au point une méthode de synthèse du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$ conduisant de manière reproductible à un catalyseur d'une grande pureté. Elle fait intervenir une réaction entre le chlorure d'imidazolium et le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ en présence de *tert*-butylate de sodium dans le THF anhydre et sous atmosphère inerte, suivie d'une purification par petites portions par filtration sur pipette Pasteur avec un éluant à DCM / Et₂O (**Schéma 105**).

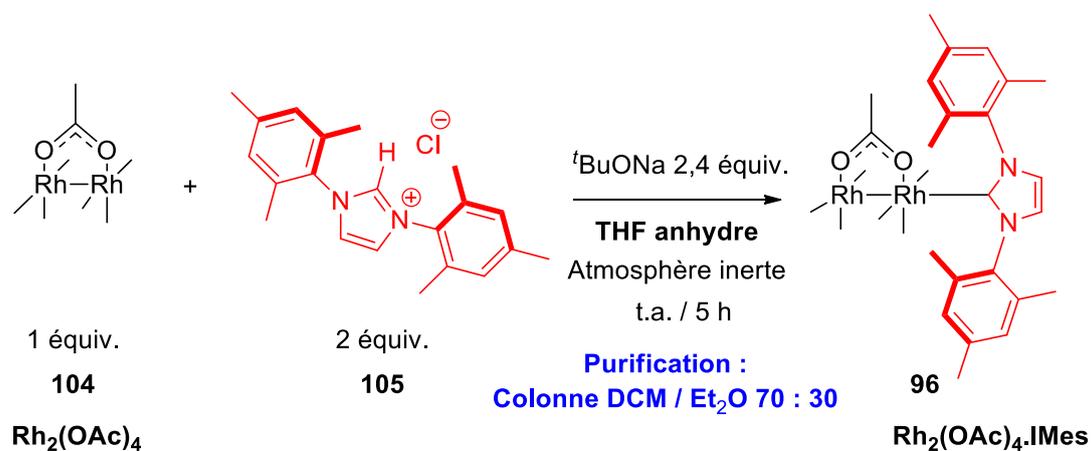


Schéma 105 : Préparation du complexe $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4\text{.IMes}$.

La liaison entre le Rh et le NHC semblant particulièrement sensible, nous avons ensuite étudié la stabilité du complexe Rh(II).IMes en solution dans le DCM. Ces résultats ont

montré que le complexe Rh(II).IMes était stable à température ambiante pendant quelques heures, tandis que tout chauffage a conduit à une décomplexation partielle assez rapide du NHC.

Disposant d'une méthode de préparation du complexe Rh₂(OAc)₄.IMes, et ayant étudié sa stabilité, nous avons alors étudié la décomposition de diazo acétates, de diazo cétoesters et de diazo malonates à température ambiante. Nous avons tout d'abord pu montrer que ce complexe conduisait à un ralentissement de la vitesse de conversion des diazo acétates. Par ailleurs, les diazo malonates et les diazo cétoesters n'ont pu être décomposés sur des échelles de temps comparables (**Schéma 106**). Ces éléments de réactivité nous ont ainsi permis d'établir que le complexe Rh₂(OAc)₄.IMes était susceptible d'effectuer une décomposition chimiosélective des diazo esters selon la nature de leurs substituants, ce qui constitue un fait unique dans le domaine de la catalyse par le Rh(II).

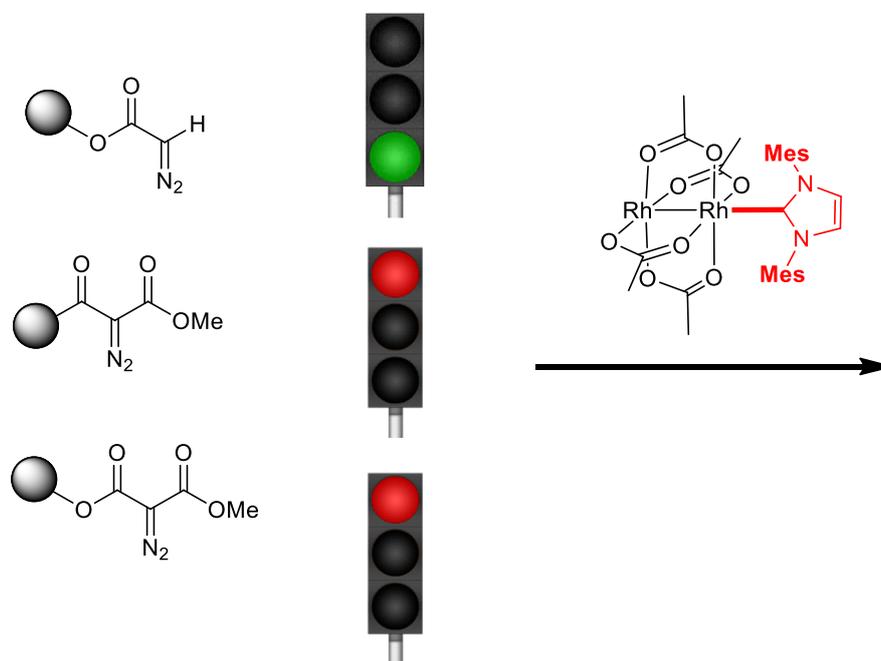


Schéma 106 : Chimiosélectivité du complexe Rh₂(OAc)₄.IMes.

Ces bases de réactivités nous ont ensuite permis de développer un système catalytique commutable dans lequel le GaCl₃ est utilisé pour décomplexer le NHC et restaurer ainsi l'activité catalytique initiale du complexe Rh₂(OAc)₄ (**Schéma 107**).

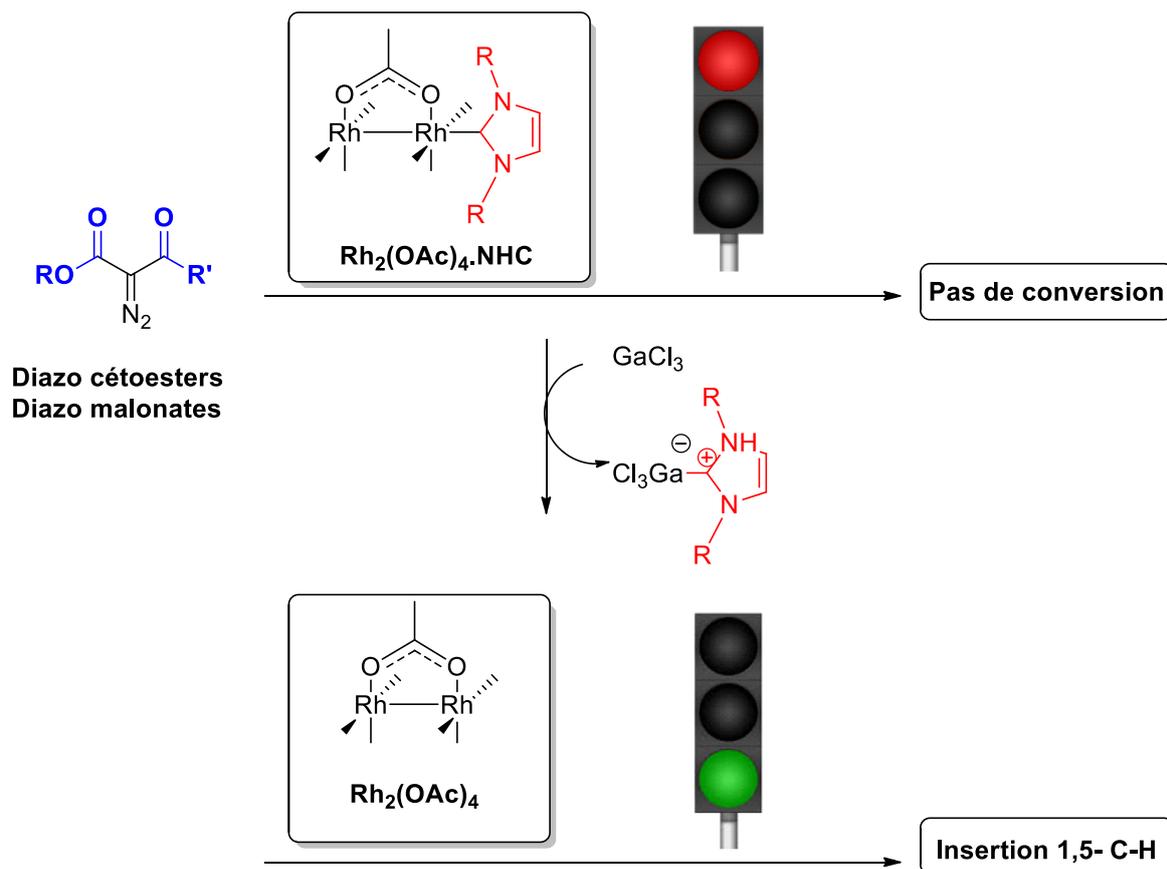


Schéma 107 : Système catalytique commutable avec le $GaCl_3$.

Dans une seconde partie de ces travaux, nous avons exploité les propriétés catalytiques de ces complexes $Rh_2L_4.NHC$ dans le domaine de la glycochimie. Les conditions expérimentales de la réaction de quaternarisation de la position anomère des sucres par fonctionnalisation C-H développée précédemment au laboratoire ont ainsi pu être améliorées, avec la possibilité d'augmenter la concentration du milieu réactionnel et/ou la vitesse d'addition du substrat selon la configuration du substrat.

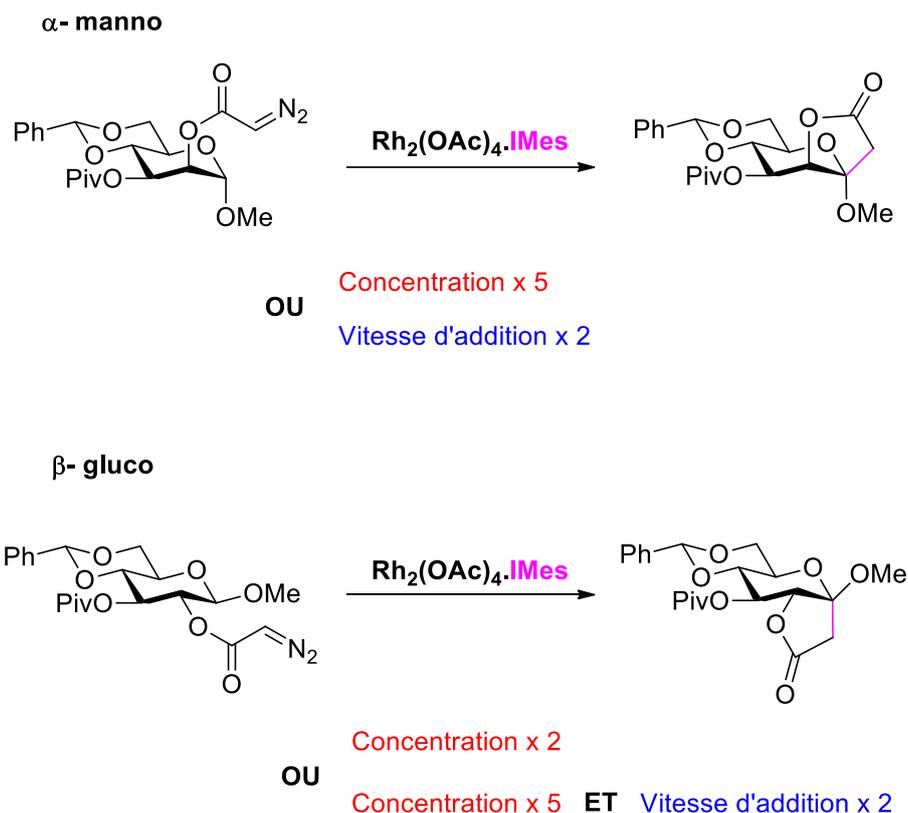


Schéma 108 : Amélioration des conditions expérimentales grâce au $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4.\text{IMes}$.

Enfin, nous avons développé une réaction de quaternarisation de la position 5 des sucres par insertion 1,5 d'un métallo-carbène de Rh(II) ancré sur la position primaire. L'efficacité de cette approche semble néanmoins largement dépendre de la configuration de la position anomère (**Schéma 109**). Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans *Carbohydrate Research*.⁹³

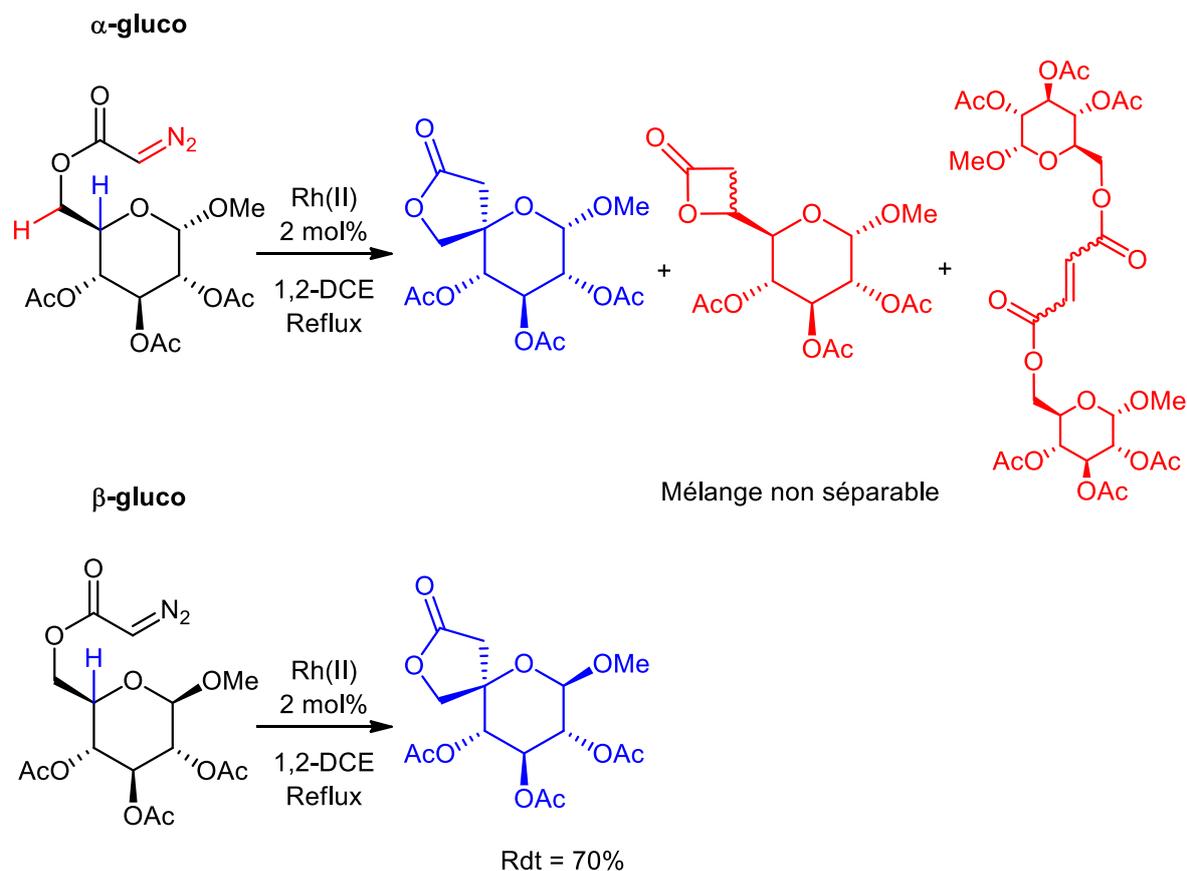


Schéma 109 : Réaction de quaternarisation de la position 5 des sucres.

Nous envisageons à l'avenir d'exploiter la chimiosélectivité observée avec le complexe Rh(II).IMes et la mise au point du système catalytique commutable, pour effectuer la décomposition séquentielle de deux fonctions diazoïques présentes au sein d'une même molécule (**Schéma 110**).

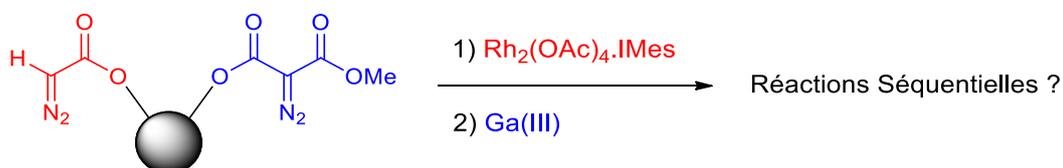


Schéma 110 : Application du système catalytique commutable sur un composé comportant deux fonctions diazoïques.

Par ailleurs, l'activité catalytique des complexes Rh(II).NHC sera également testée sur les dérivés diazoïques accepteur-donneur. Ces derniers en effet ont permis de nombreux développements dans le domaine des réactions intermoléculaires impliquant des carbènes de Rh(II) comme espèce réactive (**Schéma 111**).

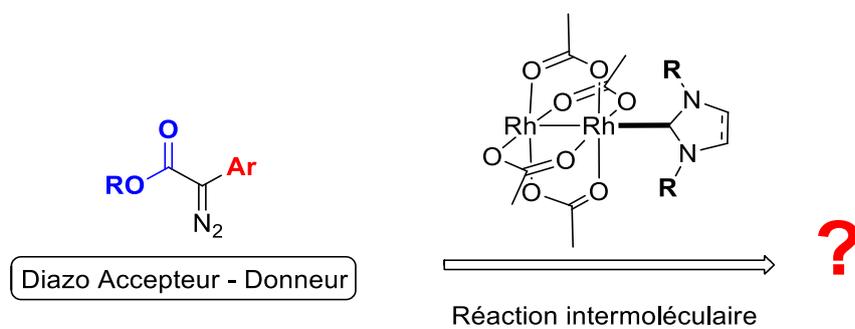


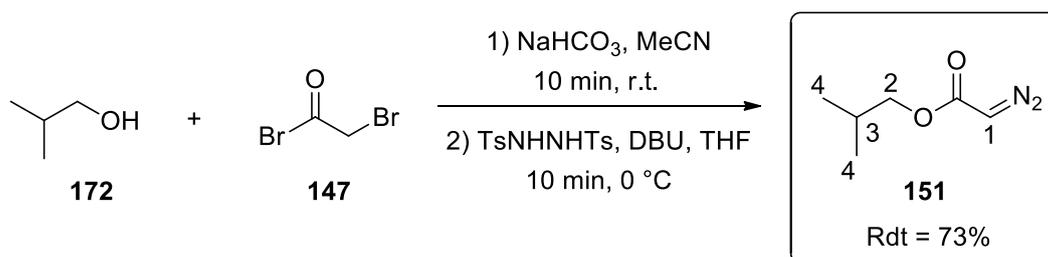
Schéma 111 : Etude réactivité catalytique des Rh (II).NHC sur les composé diazo accepteur-donneur.

Partie Expérimentale

For the reactions, solvents were purchased anhydrous (dichloroethane, pyridine, dimethylformamide, acetonitrile) or distilled (dichloromethane, toluene, tetrahydrofuran, triethylamine). All reactions were conducted over an argon atmosphere. Reactions were monitored by thin layer chromatography (TLC) with silica gel 60F254 precoated aluminium plates (0.25 mm). Visualization was performed under UV light and with phosphomolybdic acid oxidation. ^1H NMR spectra were recorded at 300 MHz and ^{13}C NMR spectra were recorded at 75 MHz. Abbreviations used for peak multiplicity are : s = singulet, br s = broad singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet and m = multiplet. Coupling constants (J) are given in Hz, and chemical shifts (δ) are given in ppm and calibrated with CDCl_3 (residual solvent signals). Carbon multiplicities are assigned by distortionless enhancement by polarization transfer (DEPT) experiments. The ^1H and ^{13}C signals were assigned by COSY and HSQC experiments. Accurate mass measurements (HRMS) were performed with a Q-TOF analyser. Infrared spectra (IR) were recorded by an application of a single-reflection attenuated total reflectance (ATR) accessory, and date was reported in cm^{-1} . Optical rotations were determined with a water-jacketed 10 cm cell. Specific rotations were reported in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ and concentration is reported in g per 100 mL. Melting points were uncorrected. Microwave experiments in a Biotage Initiator equipped with a monomode cavity with a microwave power delivery system ranging from 0 to 850 W.

1. Aliphatic diazo compounds and the decomposition products

- The diazo compound **151**



To a solution of **172** (1.24 mL, 13.38 mmol, 1 equiv.) and NaHCO₃ (3.37 g, 40.14 mmol, 3 equiv.) in MeCN (67 mL) at 0 °C was added dropwise bromoacetyl bromide **147** (1.75 mL, 20.07 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. At the end of the reaction, H₂O (20 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with DCM (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the crude in THF (67 mL) at 0 °C was added *N,N'*-bis(*p*-toluenesulfonyl)hydrazine (9.11 g, 26.76 mmol, 2 equiv.) followed by dropwise addition of DBU (9.43 mL, 66.9 mmol, 5 equiv.). Upon TLC completion, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O (30 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and carefully concentrated under reduced pressure (100 mBar, 30 °C) to remove Et₂O. The crude product was dissolved in DCM (5 mL) then filtered using a syringe filter PTF2 (0.45 μm) in order to remove the salts. The purified diazo acetate **151** was obtained after concentration under reduced pressure (100 mBar, 30 °C) as a yellow-orange oil (1.41 g, 74%).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 4.74 (s, 1H, H-1), 3.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-2), 2.01-1.87 (m, 1H, H-3), 0.94-0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H, H-4).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 167.0 (C=O), 70.9 (C2), 46.2 (C1), 28.0 (C3), 19.0 (C4).

IR: FT-IR (film)

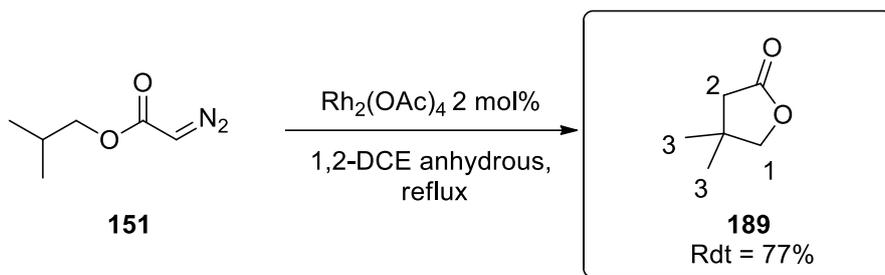
2961, 2103, 1696, 1470 cm⁻¹.

TLC analysis:

R_f = 0.56 (Silica, PE / DCM 50 : 50)

HRMS (IE+) *m/z* calculated for C₆H₁₀N₂O₂ [M]⁺ 142.0742, found 142.0742.

- The C-H insertion product **189**



To a suspension of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3.11 mg, 7.04 μmol , 2 mol%) in refluxing anhydrous 1,2-DCE (55 mL) was added dropwise *via* syringe pump (20 $\mu\text{mol/h}$) a solution of diazo acetate **151** (50 mg, 0.35 mmol, 1 equiv.) in anhydrous 1,2-DCE (1 mL). At the end of the addition, the solution was cooled to room temperature and a resin additive, Deloxan[®], was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Finally, the solution was filtered through cotton, in order to eliminate the Deloxan[®] carrying the rhodium catalyst by complexation, and concentrated under reduced pressure, the crude contained a mixture of (90 : 10) of **189** and mixture of dimers **255** and **256**. The crude was purified by flash column chromatography (PE / DCM 60 : 40) to give the lactone **189** as a yellow oil (28 mg, 77%) and dimers **255** and **256** (3.4 mg) as colorless oil.

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 3.98 (s, 2H, H-1), 2.33 (s, 2H, H-2), 1.20 (s, 6H, H-3).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 177.2 (C=O), 79.7 (C1), 43.2 (C2), 36.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$), 26.0 (CH_3).

IR: FT-IR (film)

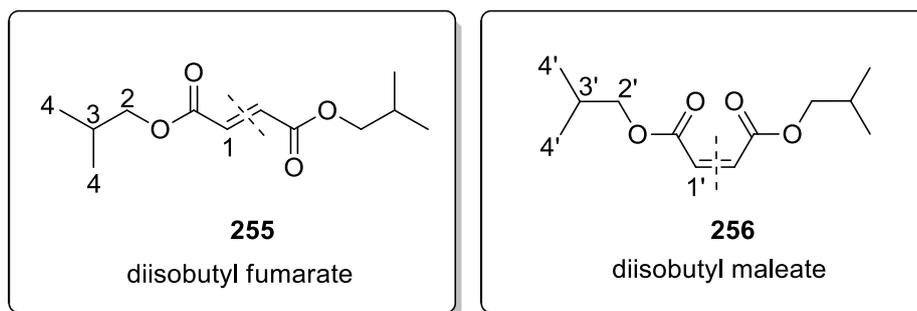
2962, 1779, 1157 cm^{-1} .

TLC analysis:

R_f = 0.6 (Silica, PE / EtOAc 50 : 50)

HRMS (IE+) m/z calculated for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 115.0754, found 115.0759.

- Side product of the insertion reaction of **151**: Mixture of dimers **255** and **256**



As Colorless oil

Mixture of the 2 dimers (fumarate / maleate; 51 : 48)

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 6.87 (s, 1.02H, H-1), 6.25 (s, 0.96H, H-1'), 3.98 (t, $J = 6.7$, 4H, H-2, H-2'), 2.06-1.91 (m, 2H, H-3, H-3'), 0.99-0.91 (m, 12H, H-4, H-4').

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 165.4 (C=O), 165.2 (C=O), 133.7(C1), 129.9 (C1'), 71.5 (C2, C2'), 27.9 (C3), 27.9 (C3') 19.2 (C4), 19.2 (C4').

IR: FT-IR (film)

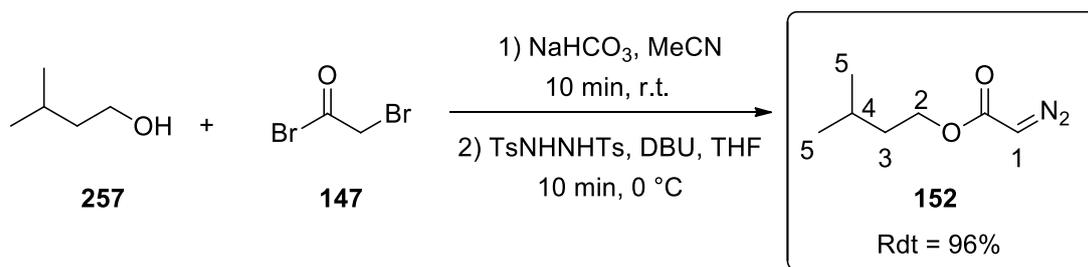
2963, 1722, 1645, 1154 cm^{-1} .

TLC analysis

$R_f = 0.27$ (Silica, PE / EtOAc 60 : 40)

HRMS (IC+) m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 229.1434, found 229.1439.

- Diazo compound **152**



To a solution of **257** (1.24 mL, 11.36 mmol, 1 equiv.) and NaHCO₃ (2.86 g, 34.08 mmol, 3 equiv.) in MeCN (57 mL) at 0 °C was added dropwise bromoacetyl bromide **147** (1.48 mL, 17.04 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. At the end of the reaction, H₂O (20 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with DCM (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the crude in THF (57 mL) at 0 °C was added *N,N'*-bis(*p*-toluenesulfonyl)hydrazine (7.73 g, 22.72 mmol, 2 equiv.) followed by dropwise addition of DBU (8.48 mL, 56.8 mmol, 5 equiv.). Upon TLC completion, a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with Et₂O (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and carefully concentrated under reduced pressure (100 mBar, 30 °C) to remove Et₂O. The crude product was dissolved in DCM (5 mL) then filtered using a syringe filter PTF2 (0.45 μm) in order to remove the salts. The purified diazo acetate **152** was obtained after concentration under reduced pressure (100 mBar, 30 °C) as a yellow-orange oil (1.71 g, 96%).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 4.72 (br s, 1H, H-1), 4.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-2), 1.78-1.60 (m, 1H, H-4), 1.56-1.49 (m, 2H, H-3), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H-5).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 167.0 (C=O), 63.7 (C2), 46.2 (C1), 37.6 (C3), 25.2 (C4), 22.6 (C5).

IR: FT-IR (film)

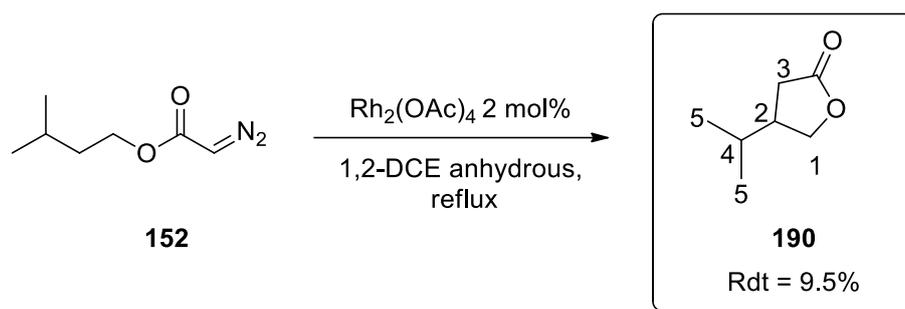
2959, 2107, 1687, 1465 cm⁻¹.

TLC analysis

R_f = 0.44 (Silica, PE / DCM 50 : 50)

HRMS (IC+) *m/z* calculated for C₇H₁₃N₂O₂ [M + H]⁺ 157.0972, found 157.0977.

- The C-H insertion product **190**



To a suspension of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3.11 mg, 7.04 μmol , 2 mol%) in refluxing anhydrous 1,2-DCE (49 mL) was added dropwise *via* syringe pump (20 $\mu\text{mol/h}$) a solution of diazo acetate **152** (50 mg, 0.32 mmol, 1 equiv.) in anhydrous 1,2-DCE (1 mL). At the end of the addition, the solution was cooled to room temperature and a resin additive, Deloxan[®], was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Finally, the solution was filtered through cotton, in order to eliminate the Deloxan[®] carrying the rhodium catalyst by complexation, and concentrated under reduced pressure, the crude contained a mixture of (83 : 17) of **190** and mixture of dimers **258** and **259**. The crude was purified by flash column chromatography (PE / DCM 60 : 40) to give the lactone **190** as a yellow oil (3.9 mg, 9.5%) and dimers **258** and **259** (0.9 mg) as colorless oil.

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 4.42 (dd, $J = 9.1, 7.5$ Hz, 1H, H-1), 4.01-3.92 (m, 1H, H-1'), 2.69 -2.46 (m, 1H, H-3), 2.40-2.12 (m, 2H, H-3', H-2), 1.71-1.48 (m, 1H, H-4), 0.95-0.92 (2d, $J = 11.9$ Hz, 6H, H-5).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 177.5 (C=O), 72.4 (C1), 42.9 (C2), 33.1 (C3), 31.9 (C4), 22.5 (C5), 20.1 (C5').

IR: FT-IR (film)

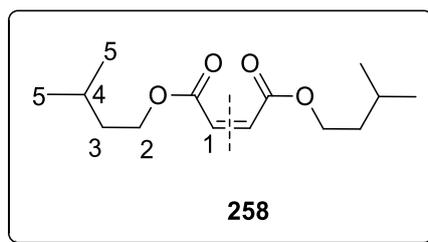
2958, 2872, 1739, 1288, 1329, 1204, 1087, 1160, 815 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.26$ (Silica, PE / DCM 60 : 40)

HRMS (IE+) m/z calculated for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 129.0910, found 129.0863.

- Side product of the insertion reaction of **152**: maleate dimer **258**



As Colorless oil

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 6.22 (s, 2H, H-1), 4.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H, H-2), 1.77-1.64 (m, 2H, H-4), 1.62-1.44 (m, 4H, H-3), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H, H-5).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 165.5 (C=O), 133.0 (C1), 64.1 (C2), 37.2 (C3), 25.1 (C4), 22.6 (C5).

IR: FT-IR (film)

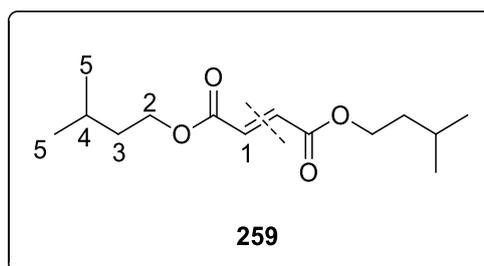
2959, 2872, 1729, 1466, 1371, 1161, 1050, 981 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.53$ (Silica, PE / DCM 40 : 60)

HRMS (IC+) m/z calculated for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 257.1747, found 257.1764.

- Side product of the insertion reaction of **152**: fumarate dimer **259**



As Colorless oil

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 6.84 (s, 2H, H-1), 4.23 (t, $J = 6.8$ Hz, 4H, H-2), 1.78-1.65 (m, 2H, H-4), 1.61-1.51 (m, 4H, H-3), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 12H, H-5).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 165.2 (C=O), 133.8 (C1), 64.2 (C2), 37.3 (C3), 25.1 (C4), 22.5 (C5).

IR: FT-IR (film)

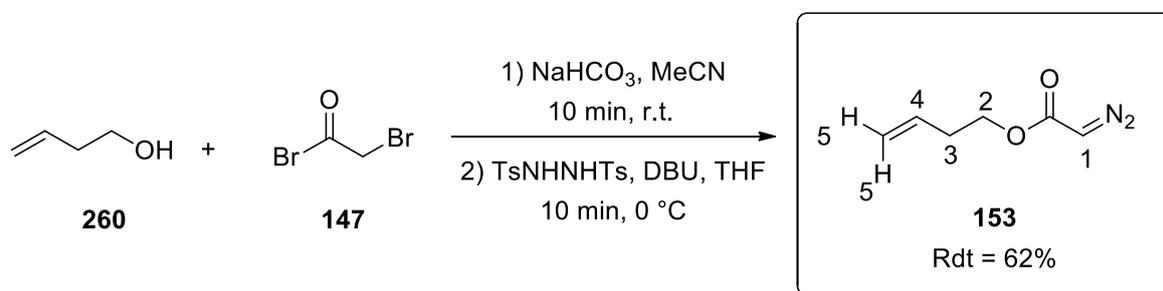
2959, 2927, 1724, 1465, 1387, 1153, 1052, 980 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.66$ (Silica, PE / DCM 40 : 60)

HRMS (IC+) m/z calculated for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 257.1747, found 257.1764.

- Diazo compound **153**



To a solution of **260** (1.19 mL, 13.88 mmol, 1 equiv.) and NaHCO_3 (3.49 g, 41.64 mmol, 3 equiv.) in MeCN (69 mL) at 0 °C was added dropwise bromoacetyl bromide **147** (1.81 mL, 20.82 mmol, 1.5 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 10 minutes. At the end of the reaction, H_2O (20 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with DCM (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the crude in THF (69 mL) at 0 °C was added N,N' -bis(*p*-toluenesulfonyl)hydrazine (9.45 g, 27.76 mmol, 2 equiv.) followed by dropwise addition of DBU (10.36 mL, 69.40 mmol, 5 equiv.). Upon TLC completion, a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (20 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times with Et_2O (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and carefully concentrated under reduced pressure (100 mBar, 30 °C) to remove Et_2O . The crude product was dissolved in DCM (5 mL) then

filtered using a syringe filter PTF2 (0.45 μm) in order to remove the salts. The purified diazo acetate **153** was obtained after concentration under reduced pressure (100 mBar, 30 $^{\circ}\text{C}$) as a yellow oil (1.20 g, 62%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 5.78 (ddt, $J = 17.0, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, H-4), 5.18-5.01 (m, 2H, H-5), 4.74 (br s, 1H, H-1), 4.21 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2), 2.44-2.36 (m, 2H, H-3).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 133.9 (C4), 117.5 (C5), 63.9 (C2), 46.3 (C1), 33.4 (C3).

IR: FT-IR (film)

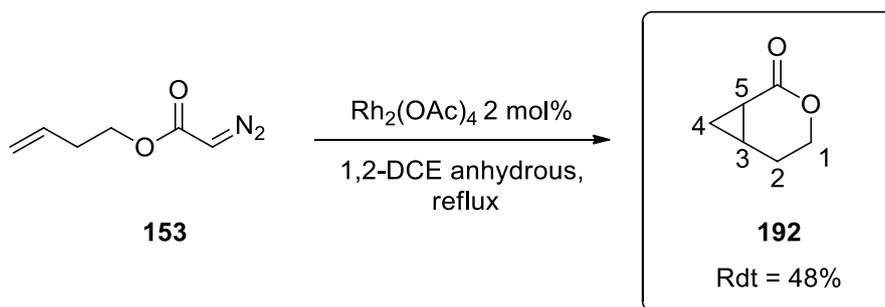
3089, 2108, 1687, 1643, 1394, 1353, 1181 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.36$ (Silica, PE / DCM 50 : 50)

HRMS (API+) m/z calculated for $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 141.0659, found 141.0664.

- The cyclopropanation product **192**



To a suspension of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (19 mg, 42.8 μmol , 2 mol%) in refluxing anhydrous 1,2-DCE (339 mL) was added dropwise *via* syringe pump (20 $\mu\text{mol}/\text{h}$) a solution of diazo acetate **153** (300 mg, 2.14 mmol, 1 equiv.) in anhydrous 1,2-DCE (2.5 mL). At the end of the addition, the solution was cooled to room temperature and a resin additive, Deloxan[®], was added and the reaction mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Finally, the solution was filtered through cotton, in order to eliminate the Deloxan[®] carrying the rhodium catalyst by complexation, and concentrated under reduced pressure, the crude contained a mixture of (63 : 37) of **192** and mixture of dimers **261** and **262**. The crude was purified by

flash column chromatography (PE / EtOAc 70 : 30) to give the cyclopropane **192** as a yellow oil (115 mg, 48%) and dimers **261** and **262** (64 mg) as colorless oil .

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 4.15-4.08 (m, 1H, H-1), 4.03-3.93 (m, 1H, H-1'), 2.22-1.97 (m, 1H, H-2), 1.97-1.82 (m, 1H, H-2'), 1.82-1.63 (m, 2H, H-3, H-5), 1.51-1.30 (m, 1H, H-4), 1.14-0.91 (m, 1H, H-4').

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 171.6 (C=O), 63.7 (C1), 20.4 (C2), 15.7 (C3 or C5), 14.6 (C3 or C5), 7.6 (C4).

IR: FT-IR (film)

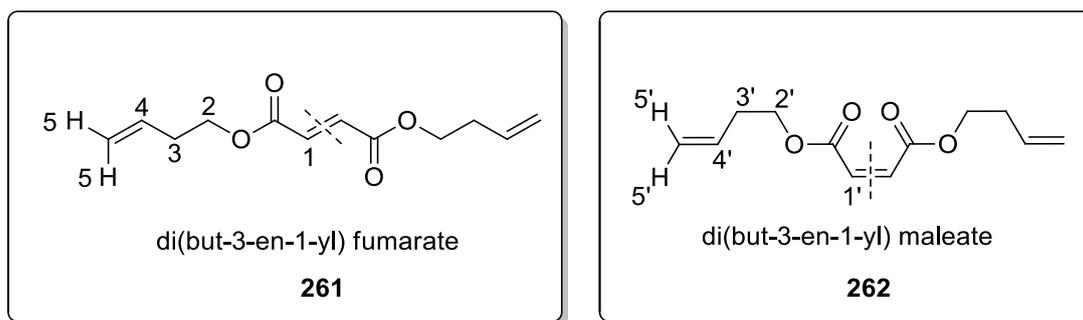
2921, 1719, 1264, 1066 cm^{-1} .

TLC analysis:

R_f = 0.13 (Silica, PE / EtOAc 70 : 30).

HRMS (IC+) m/z calculated for $\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 113.0597, found 113.0602.

- Side product of the insertion reaction of **153**: Mixture of dimers **261** and **262**



As Colorless oil

Mixture of the 2 dimers (fumarate / maleate; 53 : 47)

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 6.84 (s, 1.06H, H-1), 6.23 (s, 0.94H, H-1'), 5.86-5.72 (m, 2H, H-4, H-4'), 5.25-4.97 (m, 4H, H-5, H-5'), 4.28-4.22 (m, 4H, H-2, H-2'), 2.48-2.39 (m, 4H, H-3, H-3').

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 165.3 (C=O), 165.0 (C=O), 133.8 (C1), 133.7 (C4 or C4'), 133.7(C4 or C4'), 130 (C1'), 117.7 (C5), 117.5 (C5'), 64.5 (C2), 33.0 (C3), 32.9 (C3').

IR: FT-IR (film)

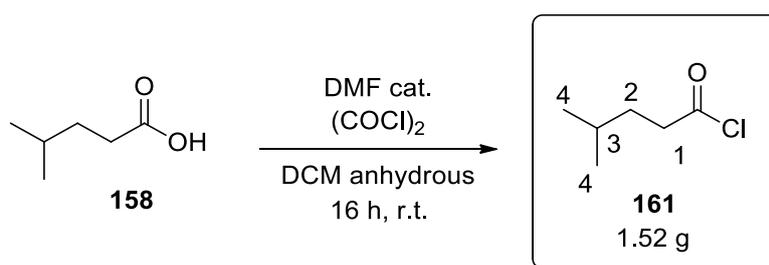
2960, 1723, 1404 cm^{-1} .

TLC analysis:

R_f = 0.50 (Silica, PE / DCM 40 : 60)

HRMS (IC+) m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 225.1121, found 225.1127.

- Acyl chloride **161**



To a solution of **158** (1.62 mL, 12.91 mmol, 1 equiv.) and DMF (1 drop) in DCM (86 mL) at 0 °C was slowly added oxalyl chloride (1.22 mL, 14.20 mmol, 1.1 equiv.). The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Concentration under reduced pressure (100 mBar, 30 °C) directly afforded the acyl chloride **161** (1.52 g) as a yellowish liquid which was used without further purification.

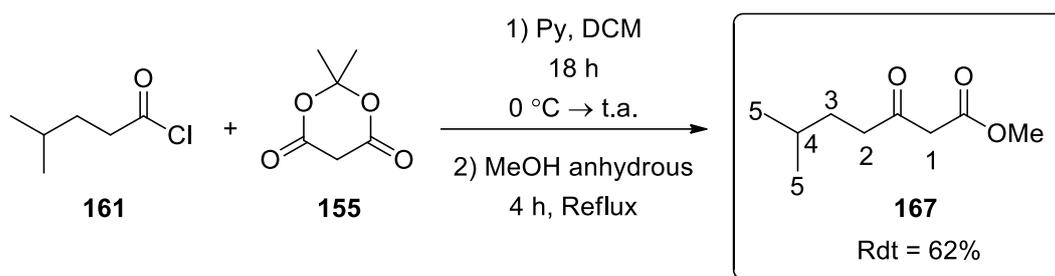
^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 2.89 (t, J = 1.1 Hz, 2H, H-1), 1.63-1.59 (m, 3H, H-2, H-3), 0.91 (d, J = 0.9 Hz, 6H, H-4).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 174.0 (C=O), 45.3 (C1), 33.6 (C2), 27.2 (C3), 22.0 (C4).

- β -keto ester **167**



To a solution of Meldrum acid **155** (500 mg, 3.46 mmol, 1 equiv.) and pyridine (0.84 mL, 10.40 mmol, 3 equiv.) in DCM (2.2 mL) at 0 °C was added dropwise the acyl chloride **161** (695 mg, 5.19 mmol, 1.5 equiv.) over 1h. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with HCl (2M) and brine, dried and concentrated under reduced pressure.

The crude was dissolved in anhydrous MeOH (15 mL) and heated under reflux at 90 °C for 4h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane / EtOAc 95 : 5) to afford pure β -keto ester **167** (880 mg, 62% for 2 steps) as a pale yellow liquid.

*β -ketoester **167** is in equilibrium with the enol form of up to 9% in CHCl₃. Only the ketone form is described for the RMN datas.*

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 3.74 (s, 3H, OMe), 3.46 (s, 2H, H-1), 2.53 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H-2), 1.64 -1.40 (m, 3H, H-3, H-4), 0.89 (d, J = 6.2 Hz, 6H, H-5).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 203.0 (C=O ketone), 167.7 (C=O ester), 52.3 (OMe), 49.0 (C1), 41.1 (C2), 31.3 (C3), 27.6 (C4), 22.3 (C5).

IR: FT-IR (film)

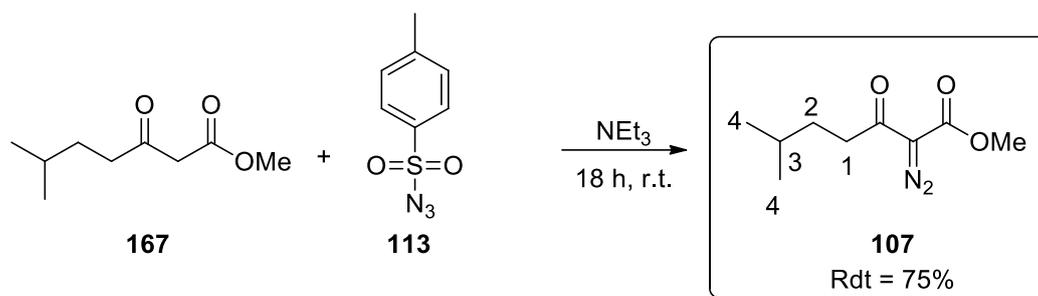
2857, 1745, 1716, 1629, 1437, 1317, 1239, 1155 cm⁻¹.

TLC analysis:

R_f = 0.50 (Silica, *n*-pentane / EtOAc 95 : 5)

HRMS (IC+) m/z calculated for C₉H₁₇O₃[M + H]⁺ 173,1172, found 173,1177.

- Diazo compound **107**



To a solution of β -keto ester **167** (880 mg, 5.1 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (1.38 mL, 10.2 mmol, 2 equiv.) at 0 °C was added tosyl azide **113** (1.1 g, 5.62 mmol, 1.1 equiv.) in one portion. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with distilled water, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (20 mL). Solvent of the combined organic layers was then carefully removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (PE / DCM 70 : 30 to 50 : 50) to give the expected diazo keto ester **107** as a yellow liquid (768 mg, 75%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 3.81 (s, 3H, OMe), 2.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H-1), 1.64-1.41 (m, 3H, H-2, H-3), 0.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H, H-4).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 193.3 (C=O ketone), 161.9 (C=O ester), 75.8 (C=N₂), 52.2 (OMe), 38.4 (C1), 33.3 (C2), 27.9 (C3), 22.4 (C4).

IR: FT-IR (film)

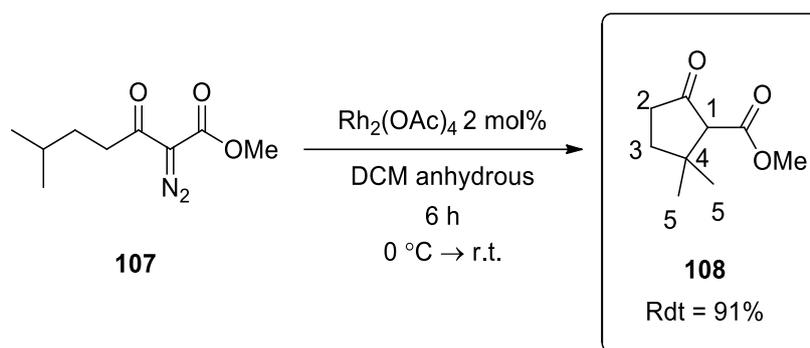
2957, 2872, 2132, 1720, 1655, 1308, 1198 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.40$ (Silica, PE / DCM 50 : 50)

HRMS (API+) m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M} + \text{H}$]⁺ 199.1077, found 199.1083.

- The C-H insertion product **108**



To a solution of Rhodium (II) acetate dimer (4.42 mg, 10 μmol , 2 mol%) in anhydrous DCM (5 mL) at 0 °C was added the diazo keto ester compound **107** (99 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) in one portion. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred over 6h. The mixture was filtered on a short pad of silica gel in order to remove the rhodium acetate dimer and concentrated by rotary evaporation under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (PE / EtOAc 95 : 5) to afford pure **108** (77 mg, 91%) as a colorless oil.

The C-H insertion product **108** is in equilibrium with the enol form of up to 9% in CHCl_3 . Only the ketone form is described for the RMN datas.

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 3.68 (s, 3H, OMe), 2.89 (s, 1H, H-1), 2.52-2.25 (m, 2H, H-3), 2.01-1.92 (m, 1H, H-2), 1.79-1.63 (m, 1H, H-2), 1.18 (s, 3H, H-5), 1.06 (s, 3H, H-5).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

Ketone form: δ (ppm): 212.9 (C=O), 169.2 (C=O), 65.7 (C1), 51.9 (OMe), 40.9 (C4), 36.7 (C3), 35.9 (C2), 28.9 (C5), 23.9 (C5).

IR: FT-IR (film)

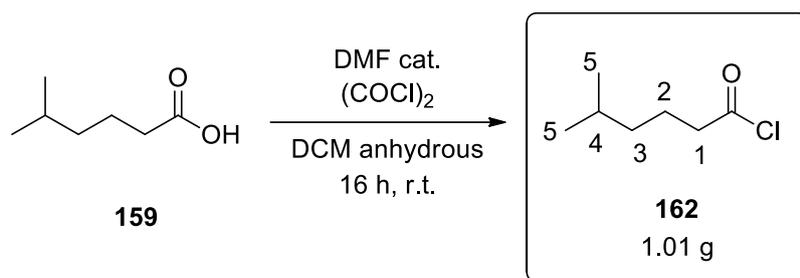
2958, 1754, 1722, 1652, 1436 cm^{-1} .

TLC analysis:

R_f = 0.38 (Silica, PE / EtOAc 95 : 5)

HRMS (IC+) m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 171.1016, found 171.1021.

- Acyl chloride **162**



To a solution of **159** (1.09 mL, 7.68 mmol, 1 equiv.) and DMF (1 drop) in DCM (51 mL) at 0 °C was slowly added oxalyl chloride (0.7 mL, 8.44 mmol, 1.1 equiv.). The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Concentration under reduced pressure (100 mBar, 30 °C) directly afforded the acyl chloride **162** (1.01 g) as a yellowish liquid which was used without further purification.

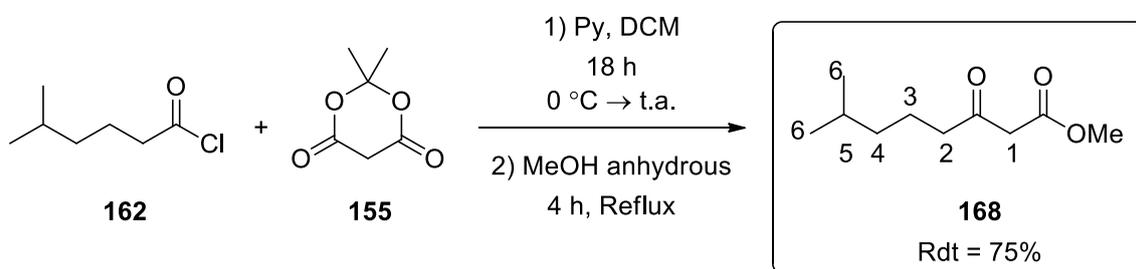
¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 2.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-1), 1.78-1.65 (m, 2H, H-2), 1.63-1.47 (m, 1H, H-4), 1.29-1.17 (m, 2H, H-3), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H-5).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 174.0 (C=O), 47.5 (C1), 37.7 (C3), 27.8 (C4), 23.1 (C2), 22.5 (C5).

- β-keto ester **168**



To a solution of Meldrum acid **155** (500 mg, 3.46 mmol, 1 equiv.) and pyridine (0.83 mL, 10.40 mmol, 3 equiv.) in DCM (2.2 mL) at 0 °C was added dropwise the acyl chloride **162** (769 mg, 5.19 mmol, 1.5 equiv.) over 1h. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with

DCM (20 mL), washed with HCl (2M) and brine, dried and concentrated under reduced pressure.

The crude was dissolved in anhydrous MeOH (15 mL) and heated under reflux at 90 °C for 4h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane / EtOAc 98 : 2 to 95 : 5) to afford pure β -keto ester **168** (480 mg, 75% for 2 steps) as a pale yellow liquid.

*β -ketoester **168** is in equilibrium with the enol form of up to 9% in CHCl₃. Only the ketone form is described for the RMN datas.*

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 3.74 (s, 3H, OMe), 3.45 (s, 2H, H-1), 2.51 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-2), 1.68-1.46 (m, 3H, H-3, H-5), 1.24-1.07 (m, 2H, H-4), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, H-6).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 202.9 (C=O), 167.8 (C=O), 52.4 (OMe), 49.2 (C1), 43.4 (C2), 38.3 (C4), 27.9 (C5), 22.6 (C6), 21.4 (C3).

IR: FT-IR (film)

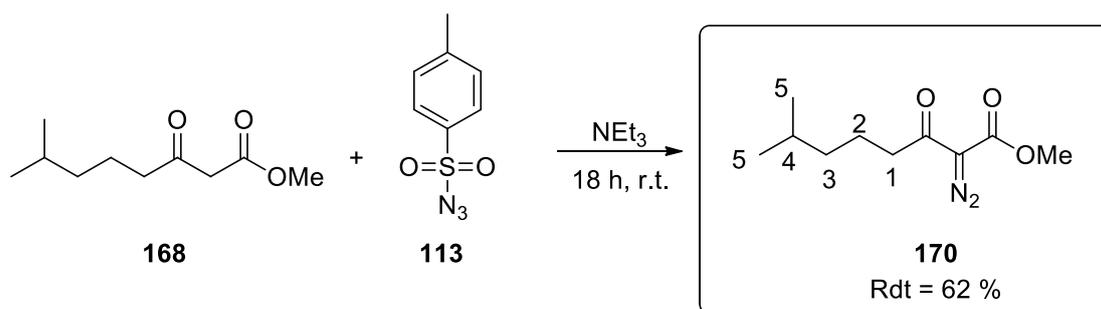
2955, 1747, 1716, 1437, 1237, 1153 cm⁻¹.

TLC analysis:

R_f = 0.54 (Silica, *n*-pentane / EtOAc 95 : 5)

HRMS (IC+) m/z calculated for C₁₀H₁₉O₃ [M + H]⁺ 187.1329, found 187.1334.

- Diazo compound **170**



To a solution of β -keto ester **168** (346 mg, 1.86 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (0.51 mL, 3.72 mmol, 2 equiv.) at 0 °C was added tosyl azide **113** (403 mg, 2.04 mmol, 1.1 equiv.) in

one portion. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with distilled water, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (15 mL). Solvent of the combined organic layers was then carefully removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (PE / DCM 50 : 50) to give the expected diazo keto ester compound **170** as a yellow liquid (247 mg, 62%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 3.83 (s, 1H, OMe), 2.82 (t, $J = 7.49$ Hz, 2H, H-1), 1.71-1.47 (m, 3H, H-2, H-4), 1.28 - 1.14 (m, 2H, H-3), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, H-5).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 193.1 (C=O), 161.9 (C=O), 75.69 (C), 52.3 (OMe), 40.5 (C1), 38.5 (C3), 27.9 (C4), 22.6 (C5), 22.3 (C2).

IR: FT-IR (film)

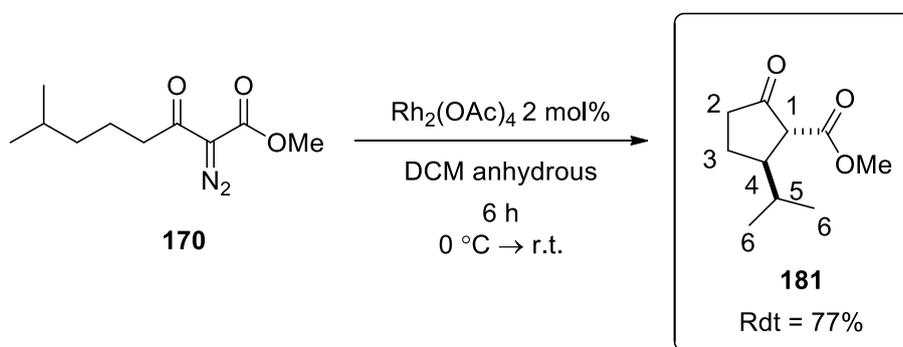
2955, 2132, 1721, 1656, 1436, 1306 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.33$ (Silica, PE / DCM 50 : 50)

HRMS (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 213.1234, found 213.1239.

- The C-H insertion product **181**



To a solution of Rhodium (II) acetate dimer (8.3 mg, 20.4 μmol , 2 mol%) in anhydrous DCM (9.3 mL) at 0 °C was added diazo keto ester compound **170** (219 mg, 1.02 mmol, 1 equiv.) in one portion. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred over 6h. The mixture was filtered on a short pad of silica gel in

order to remove the rhodium acetate dimer and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (PE / EtOAc 92 : 8) to afford pure **181** (146 mg, 77%) as a colorless oil.

The C-H insertion product **181** is in equilibrium with the enol form of up to 9% in CHCl_3 . Only the ketone form is described for the RMN datas.

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 3.74 (s, 3H, OMe), 2.91 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-1), 2.48-2.28 (m, 3H, H-4, H-2), 2.26-2.12 (m, 1H, H-3), 1.72-1.58 (m, 1H, H-5), 1.55-1.38 (m, 1H, H-3), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 212.6 (C=O), 170.7 (C=O), 60.3 (C1), 52.6 (OMe), 48.2 (C4), 38.9 (C2), 32.7 (C5), 25.3 (C3), 20.9 (C6), 19.9 (C6).

IR: FT-IR (film)

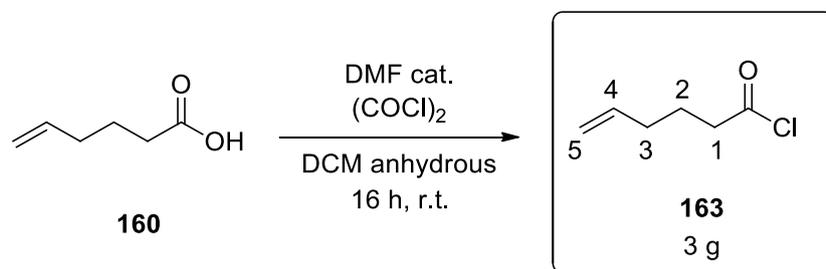
2959, 1726, 1436, 1257 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.38$ (Silica, PE / EtOAc 95 : 5)

HRMS (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M} - \text{H}]^+$ 183.1016, found 183.1021.

- Acyl chloride **163**



To a solution of **160** (3.1 mL, 7.68 mmol, 1 equiv.) and DMF (1 drop) in DCM (175 mL) at 0°C was slowly added oxalyl chloride (2.4 mL, 28.90 mmol, 1.1 equiv.). The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Concentration under reduced pressure (100 mBar, 30°C) directly afforded the acyl chloride **163** (3 g) as a yellowish liquid which was used without further purification.

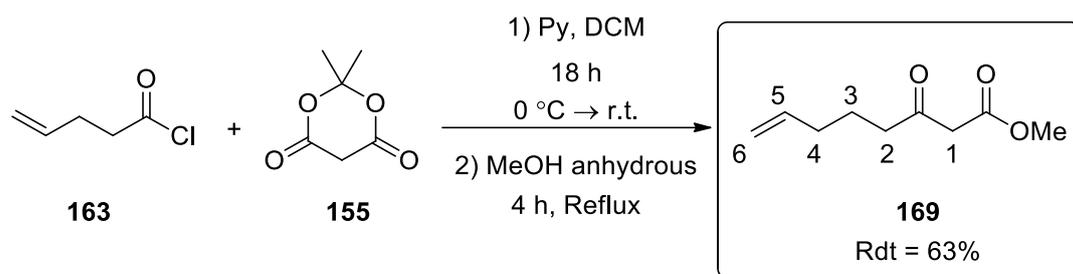
^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 5.81-5.65 (m, 1H, H-4), 5.08-5.02 (m, 2H, H-5), 2.90 (t, $J = 7.03$ Hz, 2H, H-1), 2.16-2.09 (m, 2H, H-2), 1.86-1.76 (m, 2H, H-3).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 173.9 (C=O), 136.8 (C4), 116.4 (C5), 46.4 (C1), 32.4 (C3), 24.2 (C2).

- β -keto ester **169**



To a solution of Meldrum acid **155** (500 mg, 3.46 mmol, 1 equiv.) and pyridine (0.83 mL, 10.40 mmol, 3 equiv.) in DCM (2.2 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ was added the acyl chloride **163** (686 mg, 5.19 mmol, 1.5 equiv.) over 1h. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with DCM (20 mL), washed with HCl (2M) and brine, dried and concentrated under reduced pressure.

The crude was dissolved in anhydrous MeOH (15 mL) and heated under reflux at $90\text{ }^\circ\text{C}$ for 4h. The mixture was concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (*n*-pentane / EtOAc 97 : 3) to afford pure β -keto ester **169** (398 mg, 63% for 2 steps) as a pale yellow liquid.

*β -ketoester **169** is in equilibrium with the enol form of up to 9% in CHCl_3 . Only the ketone form is described for the RMN datas.*

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 5.82-5.69 (m, 1H, H-5), 5.05-4.97 (m, 2H, H-6), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.45 (s, 1H, H-1), 2.55 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-2), 2.11-2.04 (m, 2H, H-4), 1.75-1.66 (m, 2H, H-3).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 202.7 (C=O), 167.8 (C=O), 137.8 (C5), 115.6 (C6), 52.5 (OMe), 49.2 (C1), 42.3 (C2), 32.9 (C4), 22.5 (C3).

IR: FT-IR (film)

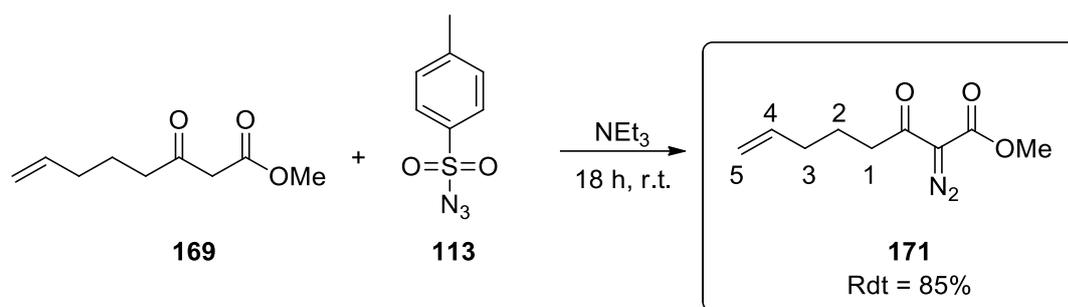
3076, 2953, 1744, 1715, 1641, 996, 913 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.30$ (Silica, *n*-pentane / EtOAc 97 : 3)

HRMS (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 171.1016, found 171.1021.

- Diazo compound **171**



To a solution of β -keto ester **169** (350 mg, 1.92 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (0.53 mL, 3.84 mmol, 2 equiv.) at 0 °C was added tosyl azide **113** (417 mg, 2.11 mmol, 1.1 equiv.) in one portion. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with distilled water, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (15 mL). Solvent of the combined organic layers was then carefully removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (PE / DCM 50 : 50) to give the expected diazo keto ester compound **170** as a yellow liquid (329 mg, 87%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 5.86-5.72 (m, 1H, H-4), 5.06-4.96 (m, 2H, H-5), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-1), 2.07-2.14 (m, 2H, H-3), 1.79-1.69 (m, 2H, H-2).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

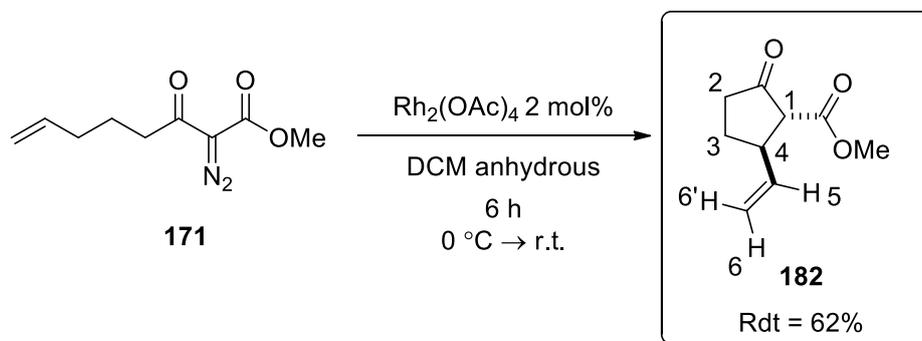
δ (ppm): 192.5 (C=O), 161.7 (C=O), 137.9 (C4), 115.1 (C5), 75.7 (C=N₂), 52.1 (OMe), 39.5 (C1), 33.1 (C3), 23.4 (C2).

IR: FT-IR (film)

3082, 2955, 2135, 1719, 1655, 1135, 914 cm^{-1} .

TLC analysis:R_f = 0.35 (Silica, PE / DCM 50 : 50)HRMS (API+) m/z calculated for C₉H₁₃N₂O₃ [M + H]⁺ 197.0921, found 197.0926.

- The C-H insertion product **182**



To a solution of Rhodium (II) acetate dimer (9 mg, 20.6 μmol, 2 mol%) in anhydrous DCM (10.2 mL) at 0 °C was added diazo keto ester compound **171** (200 mg, 1.02 mmol, 1 equiv.) in one portion. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred over 6h. The mixture was filtered on a short pad of silica gel in order to remove the rhodium acetate dimer and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (PE / EtOAc 92 : 8) to afford pure **182** (106 mg, 62%) as a colorless oil.

*The C-H product **182** is in equilibrium with the enol form of up to 9% in CHCl₃. Only the ketone form is described for the RMN datas.*

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 5.83 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 6.8 Hz, 1H, H-5), 5.21 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H, H-6'), 5.10 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-6), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.28-3.16 (m, 1H, H-4), 3.03 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-1), 2.52-2.31 (m, 2H, H-2), 2.30-2.15 (m, 1H, H-3), 1.83-1.53 (m, 1H, H-3).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 210.9 (C=O), 169.2 (C=O), 138.2 (C5), 116.1 (C6), 60.9 (C1), 52.6 (OMe), 42.9 (C4), 38.2 (C3), 27.3 (C2).

IR: FT-IR (film)

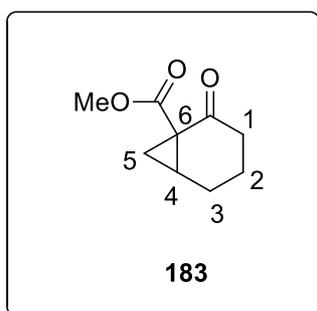
2956, 1754, 1725, 1644 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.64$ (Silica, PE / EtOAc 80 : 20)

HRMS (IE+) m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 168.0786, found 168.0786.

- The secondary product of the C-H insertion: cyclopropanation product **183**



As Colorless oil

^1H NMR : (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 3.70 (s, 3H), 2.33 (dt, $J = 17.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.13 (ddd, $J = 17.3, 12.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.04-1.93 (m, 3H), 1.82 (dd, $J = 8.5, 5.4$ Hz, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H).

^{13}C NMR : (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 202.8 (C=O), 170.9 (C=O), 52.6, 38.5, 35.3, 26, 21.4, 17.7, 16.6.

IR: FT-IR (film)

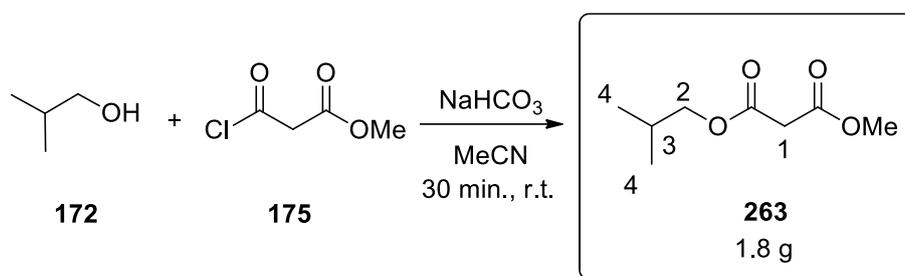
2953, 1700, 1722 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.22$ (Silica, PE / EtOAc 80 : 20)

HRMS (IE+) m/z calculated for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ $[\text{M}]^+$ 168.0786, found 168.0786.

- Malonate compound **263**



To a solution of **172** (1.25 mL, 13.51 mmol, 1 equiv.) and NaHCO_3 (3.40 g, 40.53 mmol, 3 equiv.) in MeCN (67 mL) at 0 °C was added the methyl malonyl chloride **175** (2.17 mL, 20.26 mmol, 1.5 equiv.) dropwise. After stirring at room temperature for 30 minutes, H_2O (20 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the malonate **263** as a colorless oil (1.8 g). The product was used without further purification.

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 3.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-2), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 2H, H-1), 2.04-1.86 (m, 1H, H-3), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-4).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 167.2 (C=O), 166.6 (C=O), 71.7 (C2), 52.6 (OMe), 41.5 (C1), 27.7 (C3), 19.0 (C4).

IR: FT-IR (film)

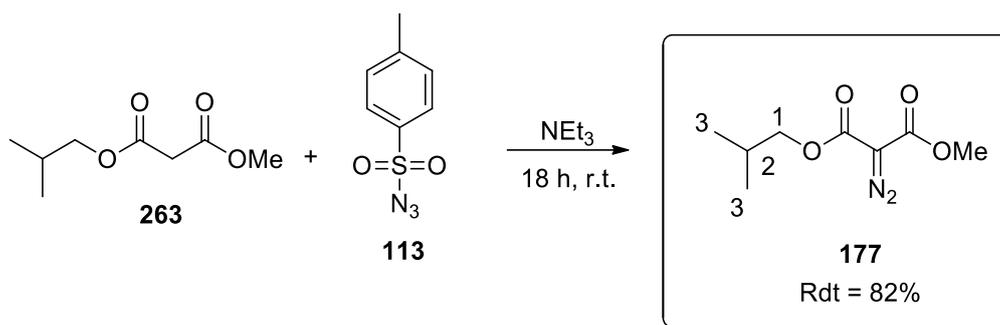
2960, 1732, 1438 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.54$ (Silica, PE / EtOAc 50 : 50)

HRMS (EI+) m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_4$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 175.0965, found 175.0970.

- Diazo compound **177**



To a solution of malonate **263** (1.8 g, 10.34 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (2.88 mL, 20.68 mmol, 2 equiv.) at 0 °C was added tosyl azide **113** (2.24 g, 11.37 mmol, 1.1 equiv.) in one portion. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with distilled water, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (15 mL). Solvent of the combined organic layers was then carefully removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (PE / DCM, 70 : 30) to give the expected diazo malonate **177** as a yellow liquid (1.69 g, 82%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 4.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, H-1), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.05-1.91 (m, 1H, H-2), 0.94 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-3).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 161.8 (C=O), 161.0 (C=O), 71.6 (C1), 52.6 (OMe), 27.9 (C2), 19.1 (C3).

IR: FT-IR (film)

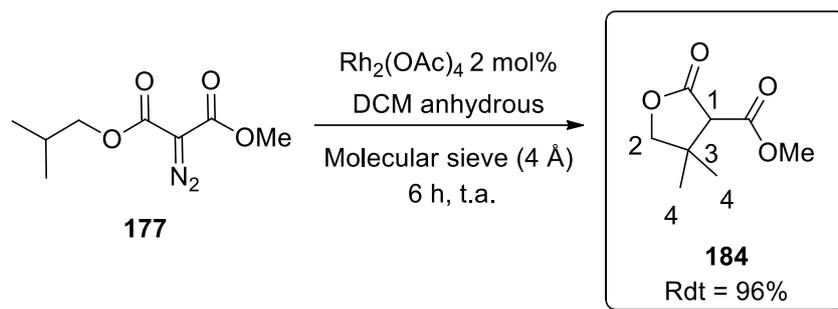
2962, 2134, 1760, 1737, 1437, 1321, 1271, 1083, 761 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.21$ (Silica, petroleum ether / EtOAc 50 : 50)

HRMS (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 201.0870, found 201.0875.

- The C-H insertion product **184**



In a dried round bottom flask, 300 mg of molecular sieve (4Å) was activated under reduced pressure by using a heat gun. After cooling of the molecular sieve was leaved, anhydrous DCM (2.5 mL) and diazo malonate **177** (150 mg, 0.75 mmol, 1 equiv.) were added and the suspension was stirred for 30 minutes. $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (6.6 mg, 15 μmol , 2 mol%) was then added and the reaction was stirred at room temperature for 6h. The suspension was filtered through celite and concentrated under reduced pressure. Purification by flash column chromatography (DCM) afforded the lactone **184** as a yellowish solid (124 mg, 96%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 4.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-4), 3.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-4), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.21 (s, 1H, H-1), 1.28 (s, 3H, H-4), 1.14 (s, 3H, H-4).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 172.3 (C=O), 167.3 (C=O), 78.6 (C2), 57.7 (C1), 52.6 (OMe), 40.8 (C3), 26.8 (C4), 21.5 (C4).

IR: FT-IR (film)

2962, 1744, 1438, 1237 cm^{-1} .

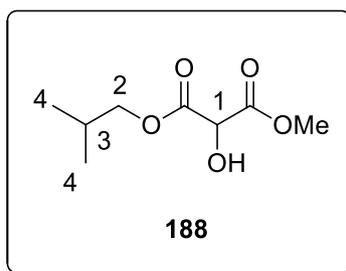
TLC analysis:

$R_f = 0.23$ (Silica, DCM)

HRMS (IC+) m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 173,0808, found 173.0813.

T° fus = 68.8-69.7 (plateau 50 $^\circ\text{C}$)

- The side product of the C-H insertion: water insertion product **188**



As Colorless oil

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 4.98 (d, $J = 2.55$ Hz, 1H, H-1), 3.99 (m, 2H, H-2), 3.81 (s, 3H, OMe), 2.07-1.86 (m, 1H, H-3), 0.92 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H, H-4).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 166.3 (C=O), 165.8 (C=O), 77.3 (C1), 72.3 (C2), 53.1 (OMe), 27.7 (C3), 19 (C4).

IR: FT-IR (film)

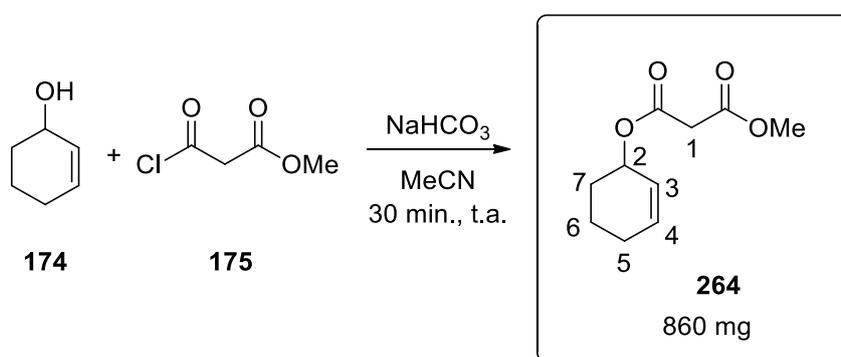
2961, 1744, 1437, 1139, 1016 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.65$ (Silica, PE / EtOAc 50 : 50)

HRMS (IC+) m/z calculated for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 191.0914, found 191.0919.

- Malonate compound **264**



To a solution of **174** (0.5 mL, 5.10 mmol, 1 equiv.) and NaHCO_3 (1.28 g, 15.3 mmol, 3 equiv.) in MeCN (25 ml) at 0 °C was added the methyl malonyl chloride **175** (0.58 mL, 5.49 mmol,

1.5 equiv.) dropwise. After stirring at room temperature for 30 minutes, H₂O (10 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (10 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated by rotary evaporation under reduced pressure to afford the malonate **264** as a colorless oil (860 mg). The product was used without further purification.

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 6.01-5.94 (m, 1H, H-4), 5.74-5.68 (m, 1H, H-3), 5.34-5.29 (m, 1H, H-2), 3.74 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 2H, H-1), 2.17-1.94 (m, 2H, H-5), 1.93 -1.55 (m, 4H, H-7, H-6).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 167.3(C=O), 166.3 (C=O), 133.4 (C4), 125.1 (C3), 69.5 (C2), 52.6 (OMe), 41.8 (C1), 28.1 (C7), 24.9 (C5), 18.8 (C6).

IR: FT-IR (film)

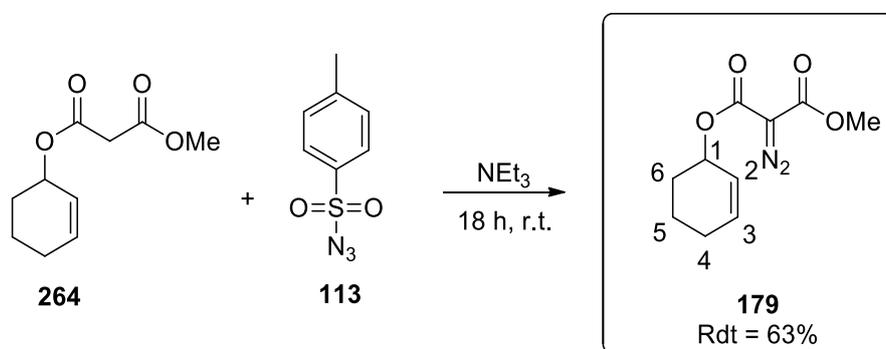
2950, 1749, 1727, 1338, 1319, 1269, 1196, 1143, 1012, 904 cm⁻¹.

TLC analysis:

R_f = 0.69 (Silica, PE / EtOAc 50 : 50)

HRMS (ESI+) m/z calculated for C₁₀H₁₈NO₄ [M + NH₄]⁺ 216.1230, found 216.1236.

- Diazo compound **179**



To a solution of malonate **264** (850 mg, 4.29 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (1.19 mL, 8.58 mmol, 2 equiv.) at 0 °C was added tosyl azide **113** (0.93 mg, 4.72 mmol, 1.1 equiv.) in one portion. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with distilled water, the layers

were separated and the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (20 mL). Solvent of the combined organic layers was then carefully removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (PE / DCM 99.5 : 0.5 to 40 : 60) to give the expected diazo malonate **179** as a yellow liquid (611 mg, 63%).

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 5.98 (dt, $J = 10.1, 3.8$ Hz, 1H, H-3), 5.86-5.61 (m, 1H, H-2), 5.42-5.39 (m, 1H, H-1), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.23-1.51 (m, 6H, H-4, H-6, H-5).

$^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 161.9 (C=O), 160.6 (C=O), 133.6 (C3), 125.1 (C2), 69.9 (C1), 52.6 (OMe), 28.4 (C6), 24.9 (C4), 18.7 (C5).

IR: FT-IR (film)

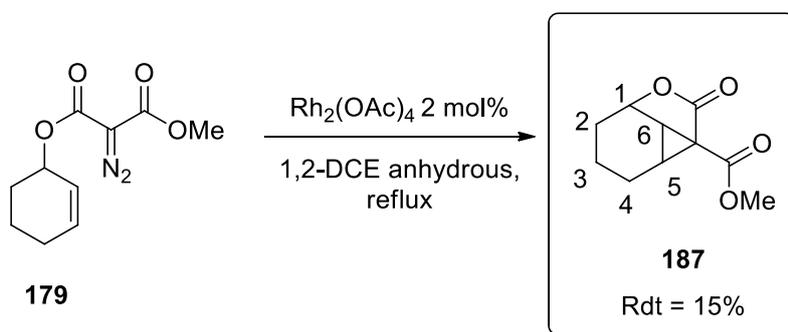
2946, 1758, 1727, 1269, 1076, 907 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.60$ (Silica, PE / EtOAc 80 : 20)

HRMS (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 242.1135, found 242.1141.

- The cyclopropanation product **187**



To a suspension of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3.28 mg, 7.43 μmol , 2%mol) in refluxing anhydrous 1,2-DCE (58 mL) was added dropwise *via* syringe pump (20 $\mu\text{mol/h}$) a solution of diazo malonate **179** (85 mg, 0.37 mmol, 1 equiv.) in anhydrous 1,2-DCE (1 mL). At the end of the addition, the solution was cooled to room temperature and a resin additive, Deloxan[®], was added and the reaction mixture was stirred for 30 min at room temperature. Finally, the solution was

filtered through cotton, in order to eliminate the Deloxan[®] carrying the rhodium catalyst by complexation, and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (PE / EtOAc 70 : 30) to give the cyclopropane **187** as a colorless oil (11 mg, 15%).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 4.89 (dt, *J* = 5.7, 2.7 Hz, 1H, H-1), 3.79 (s, 3H, OMe), 2.85 (dd, *J* = 8.4, 5.9 Hz, 1H, H-6), 2.42 (td, *J* = 7.9, 3.2 Hz, 1H, H-5), 2.19-2.06 (m, 1H, H-4), 1.97-1.83 (m, 1H, H-2), 1.80-1.70 (m, 1H, H-4), 1.69-1.40 (m, 3H, H-2, H-3).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 170.0 (C=O), 168.1 (C=O), 71.7 (C1), 53.0 (OMe), 36.0 (C_{quat}, malonate), 32.7 (C6), 28.9 (C5), 24.4 (C2), 17.7 (C4), 14.4 (C3).

IR: FT-IR (film)

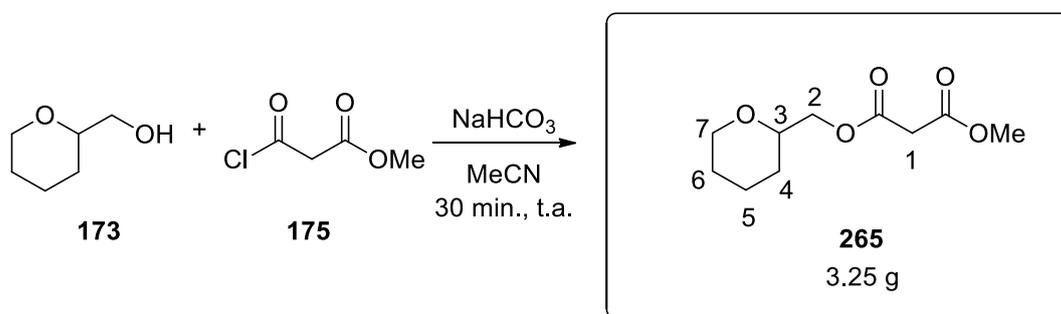
2953, 1761, 1718, 1439, 1305, 1253, 1200, 1070, 969 cm⁻¹.

TLC analysis:

R_f = 0.60 (Silica, PE / EtOAc 50 : 50)

HRMS (ESI+) m/z calculated for C₁₀H₁₆NO₄ [M + NH₄]⁺ 214.1074, found 214.1079.

- Malonate compound **265**



To a solution of **173** (2.9 mL, 25.86 mmol, 1 equiv.) and NaHCO₃ (6.51 g, 77.58 mmol, 3 equiv.) in MeCN (129 mL) at 0 °C was added the methyl malonyl chloride **175** (4.15 mL, 38.79 mmol, 1.5 equiv.) dropwise. After stirring at room temperature for 30 minutes, H₂O (150 mL) was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (80 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄,

filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the malonate **265** as a colorless oil (3.25 g). The product was used without further purification.

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 4.19-3.88 (m, 3H, H-2, H-7), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.57-3.45 (m, 1H, H-3), 3.44-3.34 (m, 3H, H-1, H-7), 1.91- 1.11 (m, 6H, H-5, H-6, H-4).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 166.4 (C=O), 165.9 (C=O), 74.7 (C3), 67.7 (C7), 67.6 (C2), 51.8 (OMe), 40.6 (C1), 27.3 (C4), 25.3 (C6), 22.5 (C5).

IR: FT-IR (film)

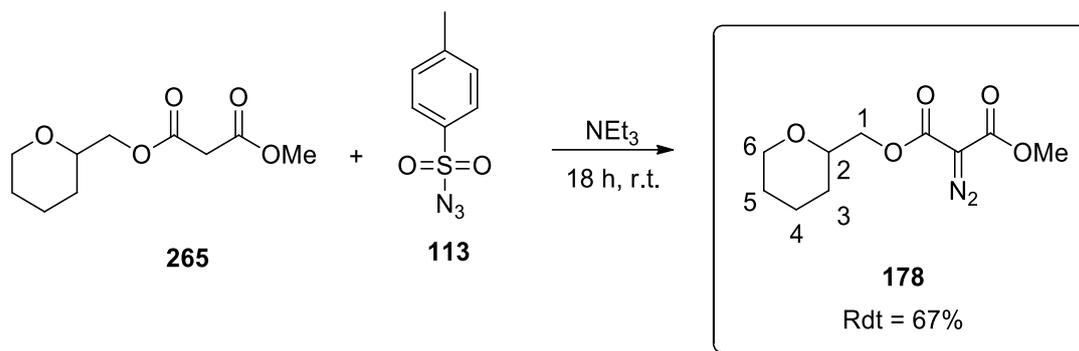
2942, 1733, 1145 cm^{-1} .

TLC analysis:

R_f = 0.35 (Silica, PE / EtOAc 70 : 30)

HRMS (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 217.1071, found 217.1076.

- Diazo compound **178**



To a solution of malonate **265** (2.46 g, 11.38 mmol, 1 equiv.) and (3.50 mL, 22.76 mmol, 2 equiv.) at 0 °C was added tosyl azide **113** (1.26 g, 12.52 mmol, 1.1 equiv.) in one portion. The ice bath was removed and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The mixture was diluted with distilled water, the layers were separated and the aqueous layer was extracted 3 times by DCM (20 mL). Solvent of the combined organic layers was then carefully removed under reduced pressure. The crude product was

purified by flash column chromatography (Toluene/ Acetone 88 : 12) to give the expected diazo malonate **178** as a yellow liquid (1.85 g, 67%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 4.27-4.10 (m, 2H, H-1), 4.06-3.91 (m, 1H, H-6), 3.84 (s, 3H, OMe), 3.65-3.53 (m, 1H, H-2), 3.42 (td, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 2.01-1.08 (m, 6H, H-5, H-6, H-4).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 161.7 (C=O), 160.8 (C=O), 75.3 (C2), 68.5 (C6), 68.3 (C1), 65.8 (C=N=N), 52.7 (OMe), 27.9 (C3), 25.8 (C5), 23.0 (C4).

IR: FT-IR (film)

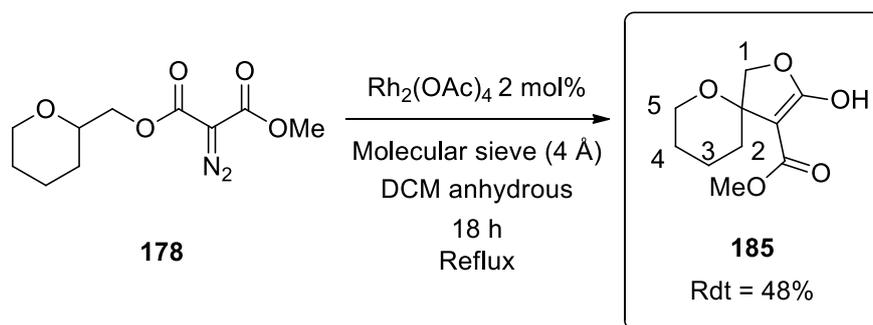
2941, 2135, 1759, 1735, 1320, 1078 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.46$ (Silica, Toluene/ Acetone 88 : 12)

HRMS (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$ 260.1241, found 260.1246.

- The C-H insertion product **185**



In a dried round bottom flask, 300 mg of molecular sieve (4Å) was activated under reduced pressure by using a heat gun. After cooling of the molecular sieve was leaved, anhydrous DCM (2 mL) and diazo malonate **178** (150 mg, 0.61 mmol, 1 equiv.) were added and the suspension was stirred for 30 minutes. The mixture was stirred for 15 minutes before adding the $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5.46 mg, 12.35 μmol , 2 mol%). The solution was refluxed for 18h then filtered over celite. The residue was concentrated under reduced pressure, and then purified by silica gel chromatography (PE / acetone 50 : 50) to give **185** as a colorless oil (62 mg, 48%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 4.83 (s, 1H, H-1), 3.88 (s, 3H, OMe), 3.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H, H-5), 2.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-2), 1.75-1.59 (m, 4H, H-4, H-5).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 178.8 (C_{quat}), 169.1 (C_{quat}), 161.8 (C_{quat}), 118.8 (C_{quat}), 71.0 (C1), 61.8 (C5), 52.3 (OMe), 32.1 (CH_2), 28.2 (C2), 24.2 (CH_2).

IR: FT-IR (film)

3476, 2955, 1748, 1437, 1044 cm^{-1} .

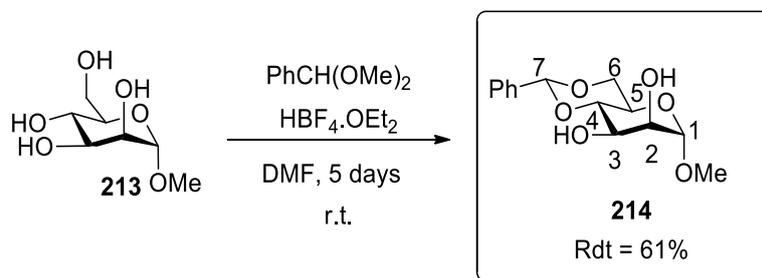
TLC analysis:

$R_f = 0.33$ (Silica, PE / Acetone 60 : 40)

HRMS (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 215.0914, found 215.0919.

2. Diazo sugars and the decomposition products

- α -manno protected compound **214**



To a solution methyl α -D-glucopyranoside **213** (10 g, 51.49 mmol, 1 equiv.) in DMF (220 mL), are added benzaldehyde dimethyl acetal (7.90 mL, 54.00 mmol, 1.05 equiv.), then tetrafluoroboric acid (12.01 mL, 87.53 mmol, 1.7 equiv.) was added at 0°C . After stirring the reaction for 5 days at room temperature, NEt_3 (23.60 mL, 175.06 mmol, 3.4 equiv.) is added, and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by silica gel chromatography (cyclohexane / EtOAc 40 : 60) to afford the product **214** as a white solid (8.9 g, 61%).

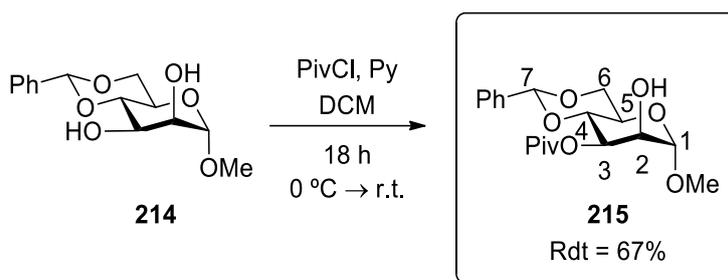
^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7.55-7.31 (m, 5H, H_{arom}), 5.57 (s, 1H, H-7), 4.77 (s, 1H, H-1), 4.32-4.26 (m, 1H, H-6_{eq}), 4.17-4.03 (m, 2H, H-2, H-4), 3.98-3.78 (m, 3H, H-3, H-6_{ax}, H-5), 3.41 (s, 3H, OMe).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 137.3 ($\text{C}_{\text{quat, arom}}$), 129.4 (CH_{arom}), 128.5 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 102.4 (C7), 101.4 (C1), 79.0 (C3), 71.0 (C2), 69.0 (C6), 68.7 (C4), 63.0 (C5), 55.2 (OMe).

- α -manno protected compound **215**

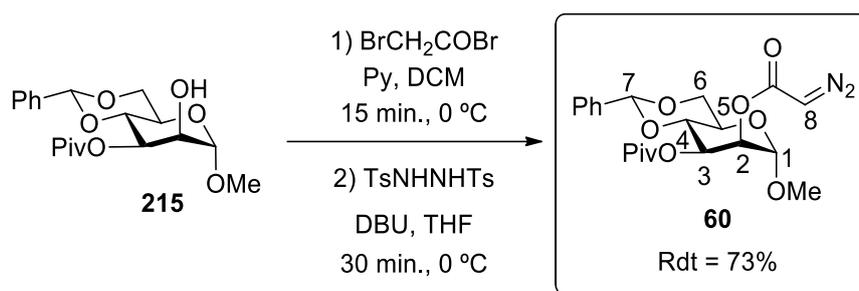


To a solution of **214** (4 g, 14.18 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DCM (50 mL) and anhydrous pyridine (11.71 mL, 144.82 mmol, 10.21 equiv.) at 0 °C was added dropwise (1 mL/h) via syringe pump a solution of pivaloyl chloride (1.81 mL, 14.74 mmol, 1.04 equiv.) in anhydrous DCM (5 mL). The reaction mixture was stirred overnight (0 °C to room temperature) and quenched with MeOH (2 mL) after TLC (cyclohexane / EtOAc 50 : 50) showed complete consumption of the starting material. After concentration under reduced pressure, the residue was dissolved in DCM (100 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (50 mL). The organic layer was dried, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (DCM / EtOAc 5 : 1) to give the product **215** as a white powder (3.53 g, 67%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7.43 (m, 2H, H_{arom}), 7.34 (m, 3H, H_{arom}), 5.57 (s, 1H, H-7), 5.33 (dd, $J = 10.2, 3.3$ Hz, 1H, H-3), 4.81-4.66 (m, 1H, H-1), 4.34 -4.26 (m, 1H, H-6_{eq}), 4.17-4.05 (m, 2H, H-2, H-4), 3.98-3.81 (m, 2H, H-5, H-6_{ax}), 3.41 (s, 3H, OMe), 2.04 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, OH), 1.23 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

- α -manno diazo compound **60**



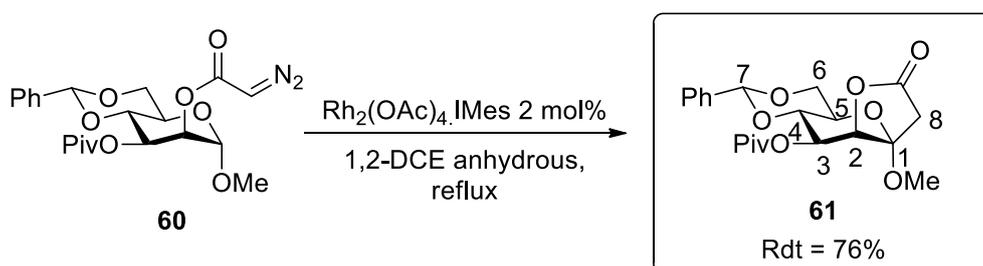
To a solution of compound **215** (1.50 g, 4.10 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DCM (20 mL) and anhydrous pyridine (830 μL , 10.26 mmol, 2.5 equiv.) at 0 °C was added dropwise over 10 minutes bomoacetyl bromide (717 μL , 8.23 mmol, 2 equiv.). After being stirred for 15 minutes at 0 °C, the reaction mixture was quenched with MeOH (0.5 mL). The organic layer was washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (10 mL), dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure.

To a solution of the residue and N,N' -bis(*p*-toluenesulfonyl)hydrazine (2.79 g, 8.20 mmol, 2 equiv.) in distilled THF (40 mL) at 0 °C was added of DBU (3.06 mL, 16.24 mmol, 4 equiv.). Upon TLC completion, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (40 mL) and DCM (50 mL) was added, and the organic layer was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (cyclohexane/ EtOAc 80 : 20). The product diazo **60** was collected as a yellow solid (1.13 g, 63%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7.48-7.31 (m, 5H, H_{arom}), 5.59 (s, 1H, H-7), 5.46-5.36 (m, 2H, H-2, H-3), 4.87 (br s, 1H, H-8), 4.72 (s, 1H, H-1), 4.31 (dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz, 1H, H-6 $_{\text{eq}}$), 4.06-3.78 (m, 3H, H-4, H-5, H-6 $_{\text{ax}}$), 3.41 (s, 3H, OMe), 1.18 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

- α -manno lactone **61**



To a suspension of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ (3.43 mg, 4.60 μmol , 2 mol%) in refluxing anhydrous 1,2-DCE (37 mL) was added dropwise *via* syringe pump (40 $\mu\text{mol/h}$) a solution of diazo compound **60** (100 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) in anhydrous 1,2-DCE (1 mL). At the end of the addition, the suspension was cooled to room temperature and a resin additive, Deloxan[®], was added to the mixture which was stirred for 30 minutes at room temperature. The residue was then filtered through cotton, in order to eliminate the Deloxan[®] carrying the rhodium catalyst by complexation, and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by silica gel chromatography (cyclohexane / EtOAc 80 : 20) afforded lactone **61** as a white foam (71 mg, 76%).

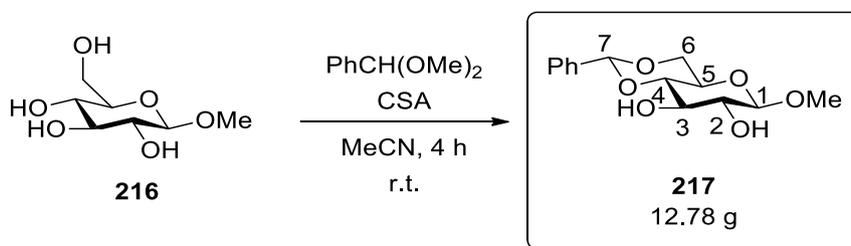
¹H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7.51-7.29 (m, 5H, H_{arom}), 5.57 (s, 1H, H-7), 5.32 (dd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 4.30 (dd, $J = 9.5, 4.1$ Hz, 1H, H-6_{eq}), 4.04 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-4), 3.95-3.72 (m, 2H, H-5, H-6_{ax}), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.89-2.57 (m, AB system, 2H, H-8), 1.23 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

¹³C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ 177.9 (C=O), 171.7 (C=O), 137.0 ($\text{C}_{\text{quat. arom.}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{quat. arom.}}$), 128.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 103.8 (C1), 101.5 (C7), 79.1 (C2), 74.8 (C4), 68.3 (C6), 68.2 (C3), 64.6 (C5), 52.0 (OMe), 40.0 (C8), 39.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 27.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

- β -gluco protected compound **217**



In a round bottom flask we mix methyl β -D-glucopyranoside **216** (10 g, 51.49 mmol, 1 equiv.), (1S)-(+)-10-Camphorsulfonic acid (CSA) (1.19 g, 5.14 mmol, 0.1 equiv.) in MeCN (150 mL). Then we add Benzaldehyde dimethyl acetal (15.06 mL, 102.98 mmol, 2 equiv.) and the reaction mixture was stirred for 3h at room temperature until the TLC analysis showed

complete consumption of the starting material. The mixture was then filtered through sintered disc and washed with MeCN. The product **217** was collected as a white powder and used without further purification (12.78 g)

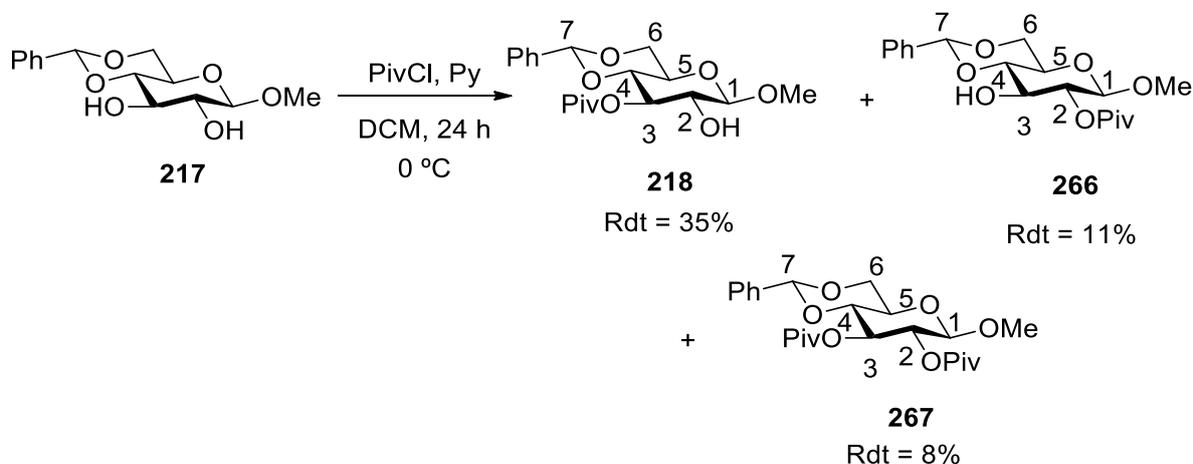
$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7.54-7.33 (m, 5H, H_{arom}), 5.55 (s, 1H, H-7), 4.43-4.30 (m, 2H, H-6_{eq}, H-1), 3.92-3.73 (m, 2H, H-4, H-6_{ax}), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.58-3.43 (m, 3H, H-3, H-2, H-5), 2.64 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, OH), 2.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, OH).

$^{13}\text{C NMR}$: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 137.0 ($\text{C}_{\text{quat, arom}}$), 129.5 (CH_{arom}), 128.5 (CH_{arom}), 126.4 (CH_{arom}), 104.3 (C1), 102.0 (C7), 80.7 (C3), 74.7 (C2), 73.3 (C4), 68.8 (C6), 66.5 (C5), 57.7 (OMe).

- Protecting the position 3 of β -gluco



To a solution of methyl-4,6-O-benzylidene- β -D-glucopyranoside **217** (2.8 g, 9.91 mmol, 1 equiv.) in anhydrous DCM (42 mL) and anhydrous pyridine (8.2 mL, 8.02 mmol, 10.22 equiv.) at 0 °C was added dropwise (1 mL/h) via syringe pump a solution of pivaloyl chloride (PivCl) (1.40 mL, 11.39 mmol, 1.15 equiv.) in anhydrous DCM (7 mL). The reaction mixture was stirred for 24h (0 °C to room temperature) and quenched with MeOH (5 mL). After concentration under reduced pressure the residue was dissolved in DCM (50 mL) and washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (25 mL). The organic layer was dried, filtered and concentrated by rotary evaporation under reduced pressure. The residue was purified by silica gel chromatography (Cyclohexane / EtOAc 71 : 29) to give the product **218** as a white powder (1.26 g, 35%). The reaction also gave the bis-opiv **267** (380 mg, 8%) and the opiv at position 2 **266** (400 mg, 11%) as side products.

- OPiv at position 3 **218**

As a white solid

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ 7.62-7.26 (m, 5H, H_{arom}), 5.50 (s, 1H, H-7), 5.36-5.12 (m, 1H, H-3), 4.42-4.19 (m, 2H, H-1, H-6_{eq}), 3.76 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-6_{ax}), 3.63 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, H-4), 3.58-3.45 (m, 5H, OMe, H-2, H-5), 3.20 (br s, 1H, OH), 1.23 (s, 9H, (CH₃)₃).

- OPiv at position 2 **266**

As a white foam

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 7.58-7.31 (m, 5H, H_{arom}), 5.50 (s, 1H, H-7), 4.93-4.73 (m, 1H, H-2), 4.50-4.19 (m, 2H, H-1, H-6_{eq}), 3.86-3.72 (m, 2H, H-3, H-6_{ax}), 3.58-3.33 (m, 5H, H-4, OMe, H-5), 2.88 (br s, 1H, OH), 1.23 (s, 9H, (CH₃)₃).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 177.9 (C=O), 137.1 (C_{quat, arom}), 129.3 (C_{arom}), 128.4 (C_{arom}), 126.3 (C_{arom}), 102.6 (C1), 101.7 (C7), 80.9 (C4), 73.9 (C2), 72.3 (C3), 68.6 (C6), 66.2 (C5), 57.3 (OMe), 38.9 (C(CH₃)₃), 27.1 (C(CH₃)₃).

IR: FT-IR (film)

3480, 2972, 1737, 1278, 1135, 1095, 1002, 699 cm⁻¹.

TLC analysis:

R_f = 0.50 (Silica, cyclohexene / EtOAc 71.5 : 28.5)

HRMS (ESI+) m/z calculated for C₁₉H₃₀NO₇ [M + NH₄]⁺ 384.2017, found 384.2015.

- Bis-OPiv at position 2 and 3 **267**

As a white foam

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 7.50-7.28 (m, 5H, H_{arom}), 5.52 (s, 1H, H-7), 5.36 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 5.04 (dd, *J* = 9.6, 7.9 Hz, 1H, H-2), 4.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.39 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 1H, H-6_{eq}), 3.82

(t, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-6_{ax}), 3.72 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 3.59-3.50 (m, 4H, H-5, OMe), 1.18 (s, 9H, (CH₃)₃C), 1.16 (s, 9H, (CH₃)₃C).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 7177.3 (C=O), 176.9 (C=O), 137.0 (C_{quat}, arom), 129.0 (C_{arom}), 128.3 (C_{arom}), 126 (C_{arom}), 103.0 (C1), 131.2 (C7), 78.9 (C4), 71.5 (C2), 71.2 (C3), 68.7 (C6), 66.5 (C5), 57.6 (OMe), 38.9 (C(CH₃)₃), 38.8 (C(CH₃)₃), 27.2 (C(CH₃)₃), 27.1 (C(CH₃)₃).

IR: FT-IR (film)

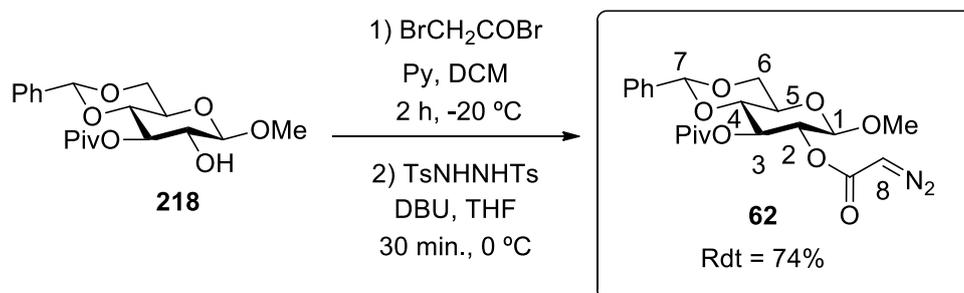
2969, 1742, 1733, 1479, 1368, 1279, 1189, 1131, 1104, 1086, 1064, 1037, 1017, 1006, 754, 699 cm⁻¹.

TLC analysis:

R_f = 0.75 (Silica, cyclohexene / EtOAc 71.5 : 28.5)

HRMS (ESI+) m/z calculated for C₂₄H₃₈NO₈ [M + NH₄]⁺ 468.2592, found 468.2580.

- β-gluco diazo compound **62**



To a solution of compound **218** (1.2 g, 3.27 mmol, 1 equiv.) and anhydrous pyridine (0.79 mL, 9.83 mmol, 3 equiv.) in anhydrous DCM (49 mL) at -20 °C was quickly added bromoacetyl bromide (0.42 mL, 4.90 mmol, 1.5 equiv.). After being stirred for 2 hours at -20 °C, the reaction mixture was quenched with MeOH (1 mL) while TLC (Cyclohexene / EtOAc 80 : 20) showed complete consumption of the starting material. The organic layer was diluted with DCM (20 mL), washed with a solution of HCl (1M), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

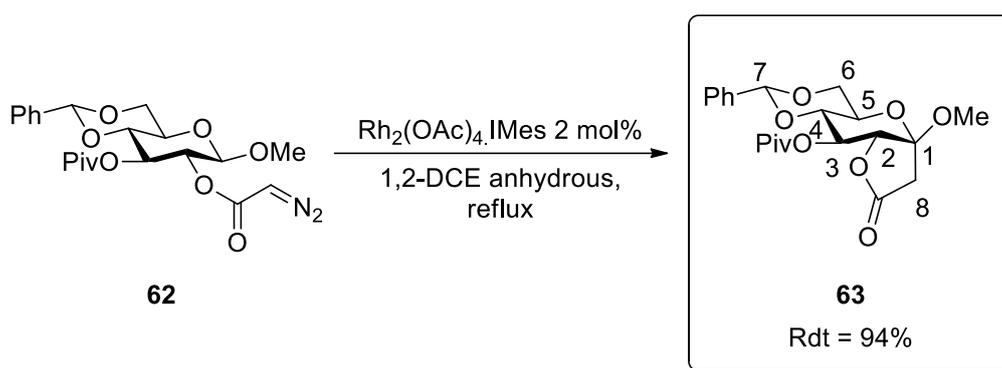
To a solution of the residue and *N,N'*-bis(*p*-toluenesulfonyl)hydrazine (2.22 g, 6.54 mmol, 2 equiv.) in distilled THF (38 mL) at 0 °C was added DBU (1.95 mL, 13.08 mmol, 5 equiv.). Upon TLC completion, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (40 mL) and DCM (50 mL) was added, and the organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel

chromatography (cyclohexene / EtOAc 80 : 20) to give the product **62** as a yellow solid (1.04 mg, 74%).

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7.46-7.29 (m, 5H, H_{arom}), 5.51 (s, 1H, H-7), 5.38-5.23 (m, 1H, H-3), 5.08 (dd, $J = 9.6$, 7.9 Hz, 1H, H-2), 4.78 (br s, 1H, H-8), 4.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H-1), 4.38 (dd, $J = 10.5$, 4.9 Hz, 1H, H-6_{eq}), 3.80 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-6_{ax}), 3.70 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-4), 3.56-3.48 (m, 4H, OMe, H-5), 1.18 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

- β -gluco lactone **63**



To a suspension of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4 \cdot \text{IMes}$ (3.43 mg, 4.60 μmol , 2 mol%) in refluxing anhydrous 1,2-DCE (35 mL) was added dropwise *via* syringe pump (20 $\mu\text{mol}/\text{h}$) a solution of diazo **62** (100 mg, 0.23 mmol, 1 equiv.) in anhydrous 1,2-DCE (1 mL). At the end of the addition, the suspension was cooled to room temperature and a resin additive, Deloxan[®], was added to the mixture which was stirred for 30 min at room temperature. The solution was then filtered through cotton, in order to eliminate the Deloxan[®] carrying the rhodium catalyst by complexation, and concentrated under reduced pressure. The residue was concentrated under reduced pressure, and then purified by silica gel chromatography (cyclohexane / EtOAc 80 : 20) to give lactone **63** as a colorless oil (88 mg, 94%).

$^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7.42-7.32 (m, 5H, H_{arom}), 5.55 (s, 1H, H-7), 5.29 (dd, $J = 10.3$, 6.1 Hz, 1H, H-3), 4.45 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H-2), 4.42- 4.32 (m, 1H, H-6_{eq}), 3.99- 3.89 (m, 1H, H-4), 3.83-3.67 (m, 2H, H-5, H-6_{ax}), 3.40 (s, 3H, OMe), 2.89 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-8), 2.67 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H-8'), 1.22 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ 177.1 (C=O), 171.1 (C=O), 136.7 ($\text{C}_{\text{quat. arom.}}$), 129.3 ($\text{C}_{\text{quat. arom.}}$), 128.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 103.9 (C1), 101.5 (C7), 82.1 (C2), 76.1 (C4), 72.0 (C3), 68.9 (C6), 66.5 (C5), 50.8 (OMe), 38.9 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 36.6 (C8), 27.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$).

- α -gluco diazo compound **234**



To a solution of methyl 2,3,4-tri-O-acetyl- α -D-glucopyranoside **233** (660 mg, 2.06 mmol, 1 equiv.) and anhydrous pyridine (0.415 mL, 5.15 mmol, 2.5 equiv.) in anhydrous DCM (10 mL) at 0 °C was quickly added bromoacetyl bromide (0.359 mL, 4.15 mmol, 2 equiv.). After being stirred for 10 minutes at 0 °C, the reaction mixture was quenched with MeOH (0.5 mL) while TLC (cyclohexène / EtOAc 80 : 20) showed complete consumption of the starting material. The organic layer was diluted with DCM (30 mL), and washed with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (20 mL) and a HCl (0.2M) solution (20 mL). After drying of the organic phase over anhydrous MgSO_4 , filtration and concentrated under reduced pressure gave a residue (573 mg, 1.3 mmol) which was used without further purification in the next step.

To a solution of this residue (1 equiv.) and *N,N'*-ditosylhydrazine (883 mg, 2.6 mmol, 2 equiv.) in distilled THF (13 mL) at 0 °C was DBU (0.987 mL, 6.5 mmol, 5 equiv.). The reaction was stirred for 10 minutes at 0 °C, and quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 mL). After addition of Et_2O (15 mL), the aqueous phase was extracted with Et_2O (2x15 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under vacuum. The residue was then triturated in diethyl ether and set all night. Filtration and concentration of the filtrate under vacuum gave **234** as a yellow oil (359 mg, 45% over 2 steps).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 5.47 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-3), 5.03 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H, H-4), 4.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.88 (dd, $J = 9.8, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 4.81 (br s, 1H, H-7), 4.28-4.26 (m, 2H, H-6), 4.03-3.97 (m, 1H, H-5), 3.40 (s, 3H, OMe), 2.08 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.04 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 2.01 (s, 3H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 170.3 (C=O), 170.2 (C=O), 169.7 (C=O), 96.8 (C1), 70.9 (C2), 70.2 (C3), 68.7 (C4), 67.3 (C5), 62.4 (C6), 55.5 (OMe), 46.5 (C7), 20.9 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.8 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 20.7 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

IR: FT-IR (film)

2958, 2114, 1746, 1698, 1366, 1215, 1030, 734, 487, 469 cm^{-1} .

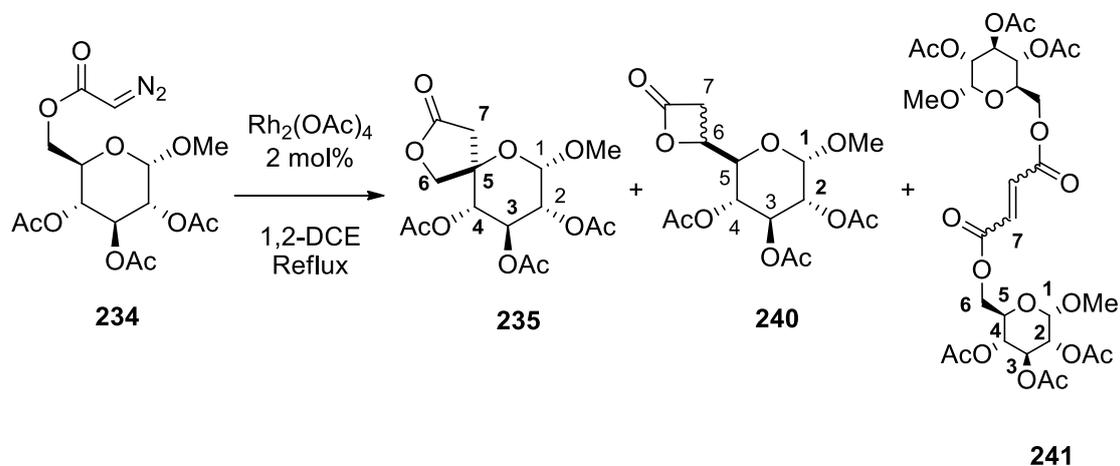
TLC analysis:

$R_f = 0.36$ (Silica, toluene / acetone 88 : 12).

HRMS: (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_{10}$ [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$: 406.1456; found: 406.1441.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +140$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

- The $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ decomposition of α -gluco diazo **234**



To a suspension of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (2.21 mg, 5 μmol , 2 mol%) in refluxing anhydrous 1,2-dichloroethane (100 mL) was added a solution of **234** (100 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in anhydrous 1,2-dichloroethane (1 mL) dropwise *via* syringe pump (14 $\mu\text{mol}/\text{h}$). At the end of

the addition, the reaction mixture was cooled to room temperature, and the residue was concentrated under vacuum. From a very complex mixture (91 mg), fraction 1 (4 mg) and fraction 2 (13 mg) were isolated after careful column chromatography (cyclohexene / EtOAc, 70 : 30 to 50 : 50). Extensive characterization (MS and NMR) revealed that fraction 1 was containing several products from which γ -lactone **235** and diastereoisomeric β -lactones **240** could be identified. Fraction 2 was shown to contain *cis*- and *trans*-dimers **241**.

- Mixture of γ -lactone **235** and β -lactones **240**

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 5.54–5.37 (m, 1H, H-3), 5.24–4.75 (m, 3H, H-1, H-2, H-4), 4.33–4.06 (m, 1.72H, 2 \times H-6 of **235**), 4.05–3.93 (m, 0.84H, H-5 of **240**), 3.92–3.81 (m, 0.6H, H-6 of **240**), 3.51–3.35 (m, 3H, OMe), 3.04 (d, 0.2H, $J = 17.7$ Hz, H-7 of **235**), 2.87 (d, 0.2H, $J = 17.7$ Hz, H-7' of **235**), 2.69–2.57 (m, 0.6H, H-7 of **240**), 2.47–2.36 (m, 0.6H, H-7' of **240**), 2.13–1.92 (m, 9H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 171.4–169.4 (C=O), 96.8–96.6 (C1), 71.7 (C-6 of **240**), 70.9–70.6 (C4), 70.2–70 (C3), 68.9–68.3 (C2), 67.2–67.0 (C5), 62.1–61.8 (C-6 of **235**), 55.6–55.4 (OMe), 41.72 (C-7 of **240**-dia1), 41.66 (C-7 of **240**-dia2), 29.7 (C-7 of **235**), 21.0–20.5 (m, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

IR: FT-IR (film)

2921, 1746, 1369, 1217, 1034, 930, 600, 488 cm^{-1} .

TLC analysis:

$R_f = 0.42$ (Silica, PE / EtOAc 45 : 55).

HRMS: (API+) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_{10}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 361.1129; found: 361.1135.

- Mixture of *cis*- and *trans*-dimers **241**

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 6.90 (s, 0.27H, H-7 of **241-cis**), 6.29 (s, 0.21H, H-7 of **241-trans**), 5.53–5.41 (m, 1H, H-3), 5.14–4.97 (m, 1H, H-4), 4.99–4.82 (m, 2H, H-1, H-2), 4.46–4.09 (m, 2H, H-6), 4.09–3.93 (m, 1H, H-5), 3.50–3.25 (m, 3H, OMe), 2.16–1.92 (m, 9H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 173.5–169.5 (C=O), 164.7 (C=O), 164.4 (C=O), 133.6 (C-7 of **241-cis**), 129.9 (C-7 of **241-trans**), 97.0–96.7 (C1), 71.2–70.6 (C2), 70.4–69.7 (C3), 69.5–67.8 (C4, C5), 67.3–66.8 (C6), 55.9–55.4 (OMe), 21.1–20.5 (C(O)CH₃).

IR: FT-IR (film)

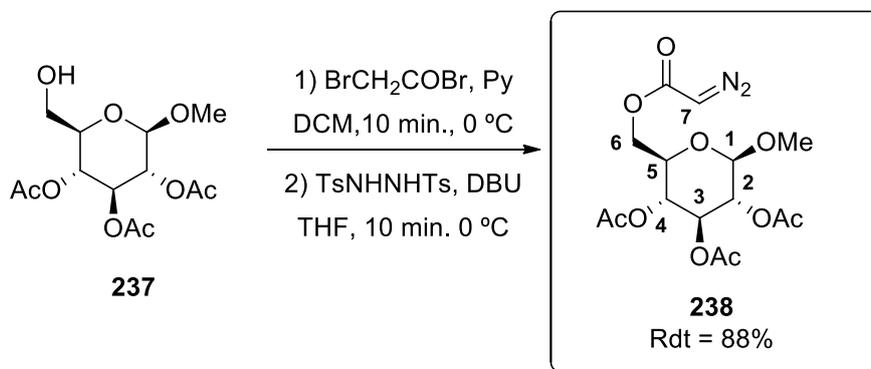
2970, 1368, 1215, 1032, 929, 731, 488 cm^{-1} .

TLC analysis:

R_f = 0.31 (Silica, PE / EtOAc 45 : 55).

MS (ESI+): m/z = 743.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

- β -gluco diazo compound **238**



To a solution of methyl 2,3,4-tri-O-acetyl- β -D-glucopyranoside **237** (480 mg, 1.50 mmol, 1 equiv.) and anhydrous pyridine (0.302 mL, 3.75 mmol, 2.5 equiv.) in anhydrous DCM (7.5 mL) at 0 °C was quickly added bromoacetyl bromide (0.261 mL, 3 mmol, 2 equiv.). After being stirred for 10 minutes at 0 °C, the reaction mixture was quenched with MeOH (0.5 mL) while TLC (cyclohexene / EtOAc 80 : 20) showed complete consumption of the starting material. The organic layer was diluted with DCM (25 mL), and washed with a HCl (0.2M) solution (7 mL). After drying of the organic phase over anhydrous MgSO_4 , filtration and concentrated under reduced pressure gave a residue (600 mg, 1.36 mmol) which was used without further purification in the next step.

To a solution of this residue (1 equiv.) and N,N' -ditosylhydrazine (925 mg, 2.72 mmol, 2 equiv.) in distilled THF (13 mL) at 0 °C was added DBU (1.034 mL, 6.8 mmol, 5 equiv.). The reaction was stirred for 10 minutes at 0 °C, and quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (5 mL). After addition of Et_2O (15 mL), the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2x15 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous

MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel chromatography (toluene / acetone 88 : 12) to give **238** as a yellow solid (512 mg, 88% over 2 steps).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 5.20 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3), 5.05 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-2), 4.81 (br s, 1H, H-7), 4.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-1), 4.36-4.22 (m, 2H, H-6), 3.71 (dt, *J* = 9.9, 3.7 Hz, 1H, H-5), 3.50 (s, 1H, OMe), 2.05 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.03 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.00 (s, 3H, C(O)CH₃).

δ (ppm): 5.20 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-3), 5.05 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-4), 4.97 (t, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-2), 4.81 (br s, 1H, H-7), 4.42 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz, H-1), 4.36-4.22 (m, 2H, H-6), 3.71 (dt, 1H, *J* = 3.7, 9.1 Hz, H-5), 3.50 (s, 3H, OMe), 2.05 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.03 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.00 (s, 3H, C(O)CH₃).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 170.4 (C=O), 169.9 (C=O), 169.5 (C=O), 101.7 (C1), 73 (C3), 72 (C5), 71.3 (-2), 68.6 (C4), 62.4 (C6), 51.2 (OMe), 46.6 (C7), 20.9 (C(O)CH₃), 20.8 (C(O)CH₃).

IR: FT-IR (film)

2961, 2115, 1748, 1693, 1366, 1215, 1032, 738, 486 cm⁻¹.

TLC analysis:

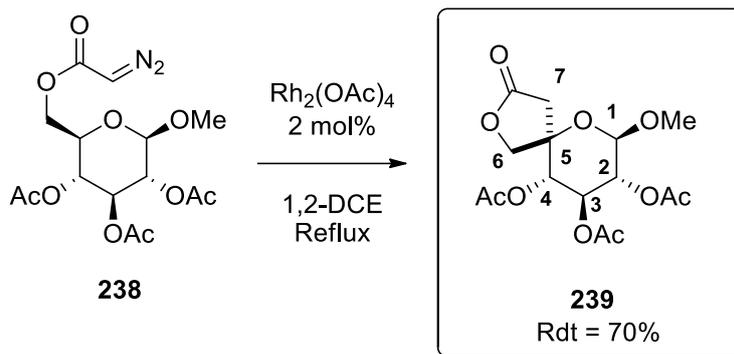
R_f = 0.36 (Silica, toluene / acetone 88 : 12)

HRMS: (ESI⁺)_{m/z} calculated for C₁₅H₂₄N₃O₁₀ [M + NH₄]⁺: 406.1456; found: 406.1472.

[α]_D²⁰ = +4 (c = 1.0, CHCl₃)

mp: 126-128 °C

- β -gluco γ -lactone **239**



To a suspension of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (3.40 mg, 7.72 μmol , 2 mol%) in refluxing anhydrous 1,2-dichloroethane (150 mL) was added a solution of **238** (150 mg, 0.386 mmol, 1 equiv.) in anhydrous 1,2-dichloroethane (2.5 mL) dropwise *via* syringe pump (10 $\mu\text{mol}/\text{h}$). After the end of the addition, the reaction mixture was concentrated under vacuum, and purified by silica gel chromatography (cyclohexene / EtOAc 70 : 30) to give γ -lactone **239** as a white foam (97 mg, 70%).

^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 5.26–5.11 (m, 2H, H-4, H-3), 4.97 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-2), 4.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-1), 4.35 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-6), 4.22 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-6'), 3.47 (s, 3H, OMe), 2.96 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H-7), 2.96 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H-7'), 2.07 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.06 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.02 (s, 3H, C(O)CH₃).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 173.0 (C=O), 170.0 (C=O), 169.5 (C=O), 169.4 (C=O), 99.1 (C1), 78.7 (C5), 75.2 (C6), 71.2 (C2), 70.2 (C3), 70.1 (C4), 57.2 (OMe), 34.1 (C7), 20.8 (C(O)CH₃), 20.7 (C(O)CH₃), 20.6 (C(O)CH₃).

IR: FT-IR (film)

2945, 1787, 1749, 1370, 1210, 1035, 903 cm^{-1} .

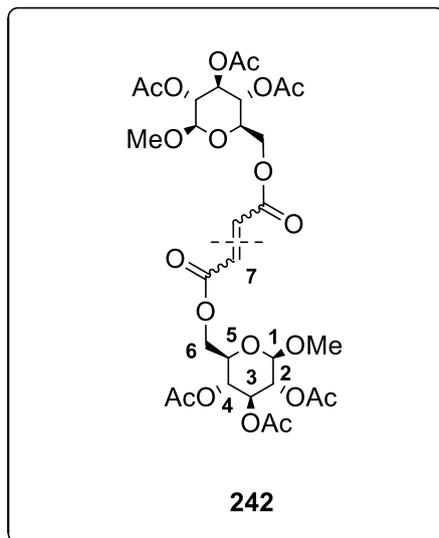
TLC analysis:

$R_f = 0.37$ (silica, cyclohexane / EtOAc 50 : 50)

HRMS: (API+) m/z calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_{10}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 361.1129; found: 361.1135.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.2$ ($c = 0.2$, CHCl_3)

- Mixture of *cis*- and *trans*-dimers **242**



^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 6.90 (s, 1H, **242-cis**), 6.30 (s, 1H, **241-trans**), 5.21 (m, 1H, H-3), 5.14–4.91 (m, 2H, H-4, H-2), 4.44 (m, 1H, H-1), 4.39–4.13 (m, 2H, H-6), 3.85–3.66 (m, 1H, H-5), 3.51–3.49 (s, 3H, OMe), 2.05–2.00 (m, 9H, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 170.4–169.5 (C=O), 164.7–164.4 (C=O), 133.6 (C7-*cis*), 130.0 (C7-*trans*), 101.7–101.6 (C1), 72.9 (C3), 71.7 (C5), 71.3 (C2), 68.7–68.6 (C4), 63.2 (C6), 57.2–57.1 (OMe), 20.9–20.8 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$).

IR: FT-IR (film)

2926, 2849, 1753, 1218, 1036 cm^{-1} .

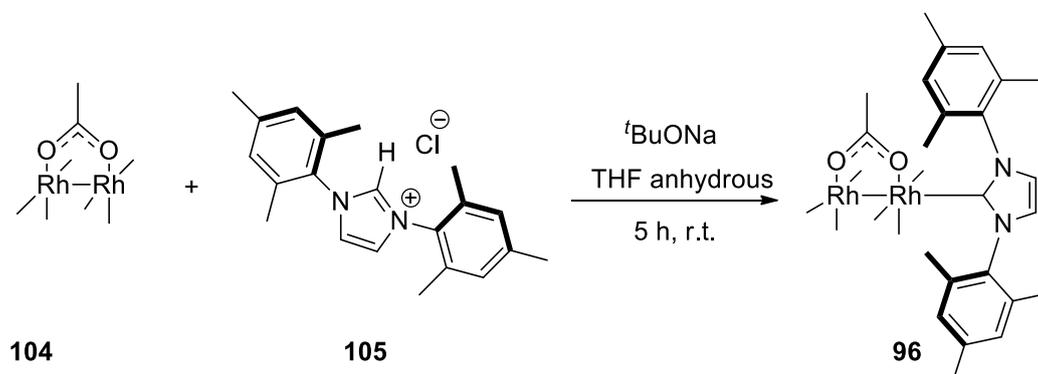
TLC analysis:

R_f = 0.20 (Silica, Cyclohexane / EtOAc 50 : 50)

HRMS (ESI+) m/z calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{NaO}_{20}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 743.2005, found 743.2011.

3. Rhodium catalysts

- $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IMes **96**



In a sealed tube under inert atmosphere we prepare a solution of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **104** (50 mg, 0.11 mmol, 1 equiv.) and $t\text{BuONa}$ (26 mg, 0.27 mmol, 2.4 equiv.) in anhydrous THF (1.83 mL), after being stirred for 30 minutes at room temperature we add a suspension of 1,3-bis(2,4,6-trimethylphenyl) imidazolium chloride **105** (77 mg, 0.22 mmol, 2 equiv.) in anhydrous THF (0.46 mL). The final solution was stirred at room temperature for 5h. After a concentration under reduced pressure, the crude was divided into small quantities which were purified separately by silica gel chromatography (Et_2O / DCM 30 : 70) to give the product **96** as violet powder.

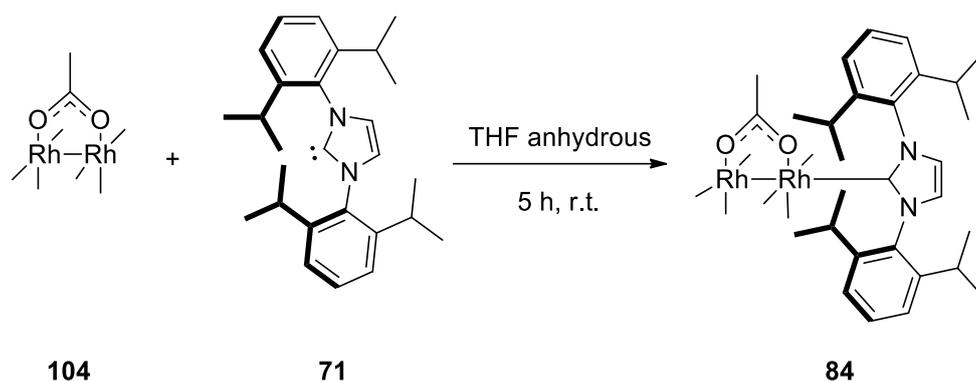
^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7.26 (s, 2H, H imidazolylidene), 6.82 (m, 4H, H_{arom}), 2.25 (s, 18H, CH_3 mesityl), 1.57 (s, 12H, CH_3 acetate).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 189.1, 137.9, 137.3, 136.5, 127.6, 123.1, 23, 21.1, 18.4.

- $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$.IPr **84**



In a sealed tube under inert atmosphere we prepare a solution of $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ **104** (13 mg, 29.41 μmol , 1 equiv.) and 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene **71** (22.8 mg, 58.82 μmol , 2 equiv.) in anhydrous THF (0.26 mL) the solution was stirred at room temperature for 5h. After a concentration under reduced pressure, the crude was divided into small quantities which were purified separately by silica gel chromatography (Et_2O / DCM 30 : 70) to give the product **84** as violet powder.

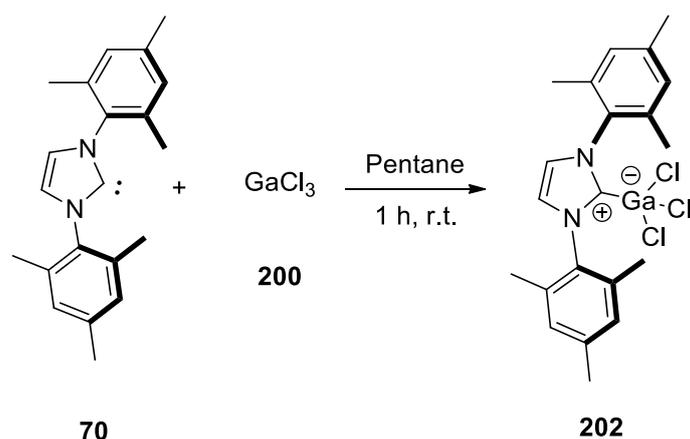
^1H NMR: (CDCl_3 , 300 MHz)

δ (ppm): 7.41-7.28 (m, 2H, H_{arom}), 7.23-7.12 (m, 6H, 4H_{arom} , 2H imidazolylidene), 3.24-3.15 (m, 4H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.36 (br s, 12H, CH_3 acetate), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 12H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR: (CDCl_3 , 75 MHz)

δ (ppm): 189, 145.9, 138.1, 129.0, 123.1, 28.4, 25.5, 23.2, 23.0.

- GaCl_3 .IMes **202**

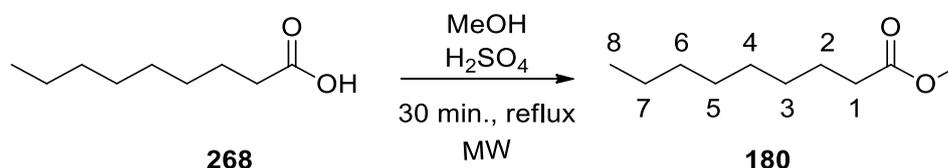


1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)-1,3-dihydro-2*H*-imidazol-2-ylidene **70** (25 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.) and GaCl₃ **200** (13 mg, 0.07 mmol, 1 equiv.) were weighted at glove box then solubilized in pentane. The solution was stirred under inert atmosphere for 1h at room temperature. The crude was then filtered using filter paper and washed with MeOH. The pure product **202** was collected as a white solid.

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 7.04 (s, 4H, H_{arom}), 5.30 (s, 2H, H imidazolylidene), 2.37 (s, 6H, CH₃ mesityl), 2.15 (s, 12H, CH₃ mesityl).

4. Methyl nonanoate



To a solution of nonanoic acid **268** (2.22 mL, 12.65 mmol, 1 equiv.) in MeOH (50 mL) was added concentrated solution of sulphuric acid (2.02 mL, 37.95 mmol, 3 equiv.). The reaction was heated at reflux for 30 minutes in microwave in an open vessel (2 min ramp). After cooling, the solution was concentration under reduced pressure. The organic layer was diluted with DCM (50 mL) and washed with H₂O (20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the product **180** as colorless liquid (1.48 g).

¹H NMR: (CDCl₃, 300 MHz)

δ (ppm): 3.66 (s, 3H, OMe), 2.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-1), 1.66-1.55 (m, 2H, H-2), 1.29-1.24 (m, 10H, H-3, H-4, H-5, H-6, H-7), 0.92-0.74 (m, 3H, H-8).

¹³C NMR: (CDCl₃, 75 MHz)

δ (ppm): 174.5 (C=O), 51.6 (OMe), 34.3 (C1), 31.9 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.2 (CH₂), 25.1 (C2), 22.8 (CH₂), 14.2 (C8).

IR: FT-IR (film)

2925, 2856, 1740, 1436, 1196, 1166, 1110, 724 cm^{-1} .

Annexe

1. Les coefficients de normalisation

Les diazo cétoesters				
Molécule	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3	Coefficient moyen
107	0,66	0,73	0,68	0,70
108	0,79	0,87	0,68	0,79
170	1,02	1,04	1,07	1,04
181	0,77	0,78	0,87	0,81
171	1,04	1,03	1,09	1,05
182	0,80	0,84	0,84	0,82
Les diazo malonates				
Molécule	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3	Coefficient moyen
177	0,83	0,95	1,06	0,94
184	0,81	0,84	0,80	0,81
Les diazo acétates				
Molécule	Mesure 1	Mesure 2	Mesure 3	Coefficient moyen
151	1,02	0,92	1,04	1,05
193	0,93	-	-	-
152	0,99	0,86	0,91	0,92
194	0,89	-	-	-
153	0,86	1,22	1,16	1,08
195	0,91	-	-	-

Tableau 15 : Les coefficients de normalisation calculés.

2. Spectres RMN ¹H permettant de calculer les coefficients de normalisation

2.1. Diazo cétoester 107

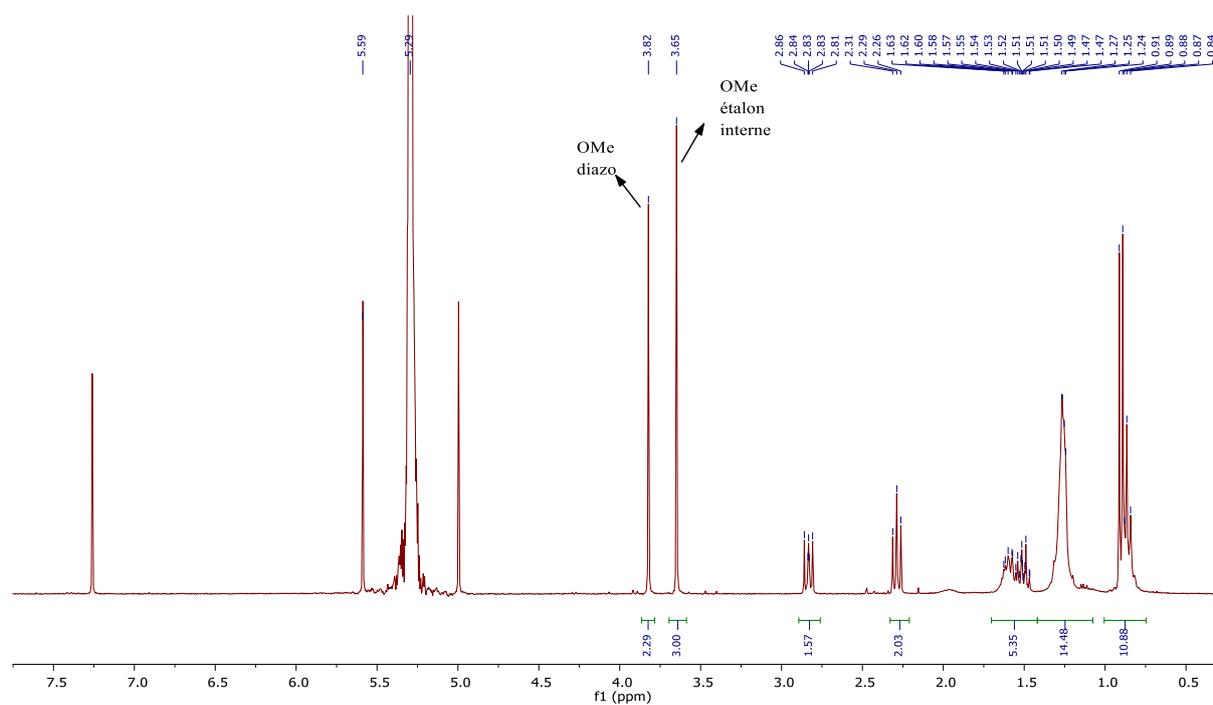
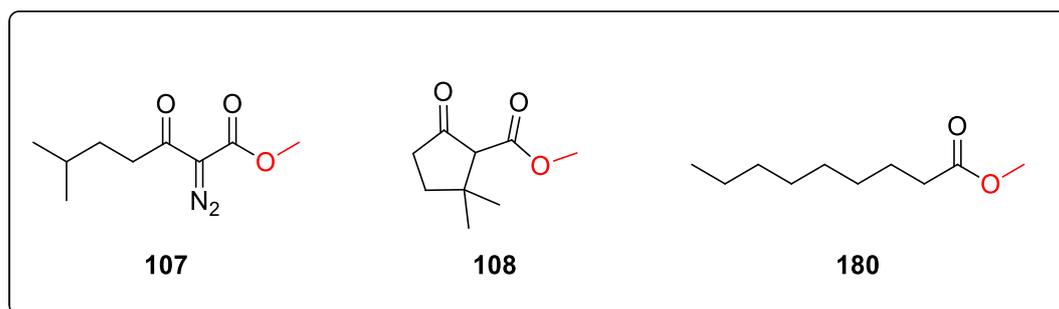


Figure 57 : Spectre RMN ^1H du mélange diazo cétoester 107 (n pesé = 0,262 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,250 mmol).

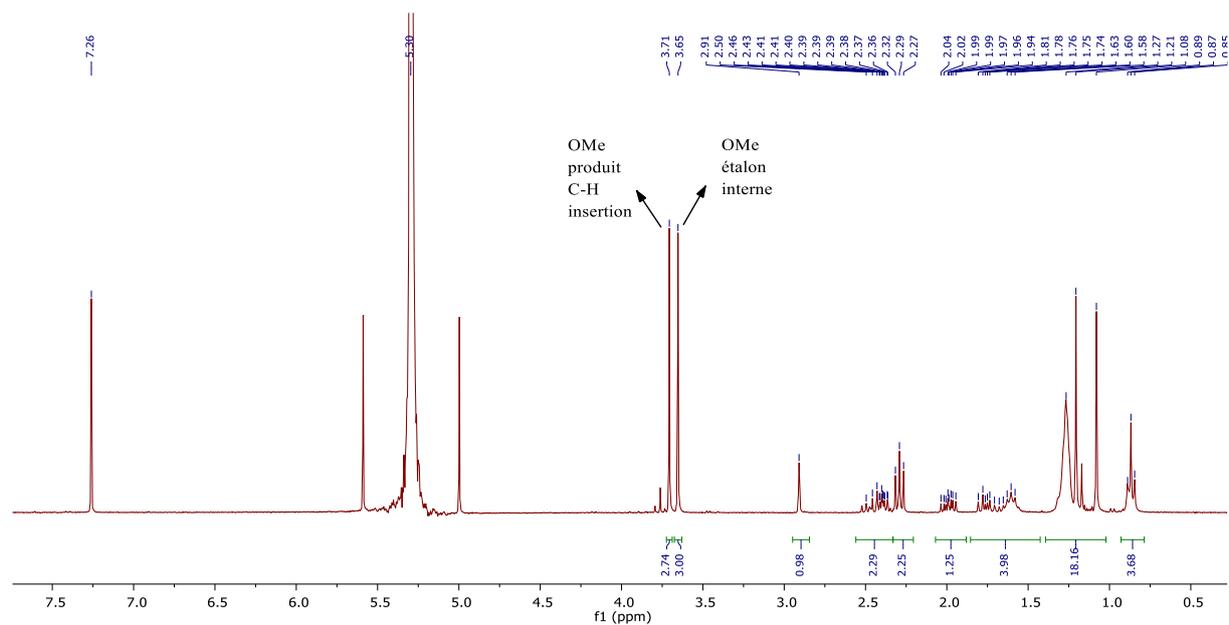
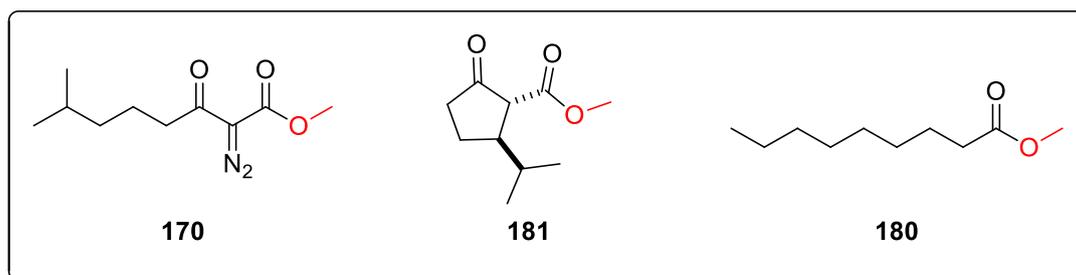


Figure 58 : Spectre RMN ^1H du mélange produit 1,5 C-H 108 (n pesé = 0,170 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,163 mmol).

2.2. Diazo cétoester 170



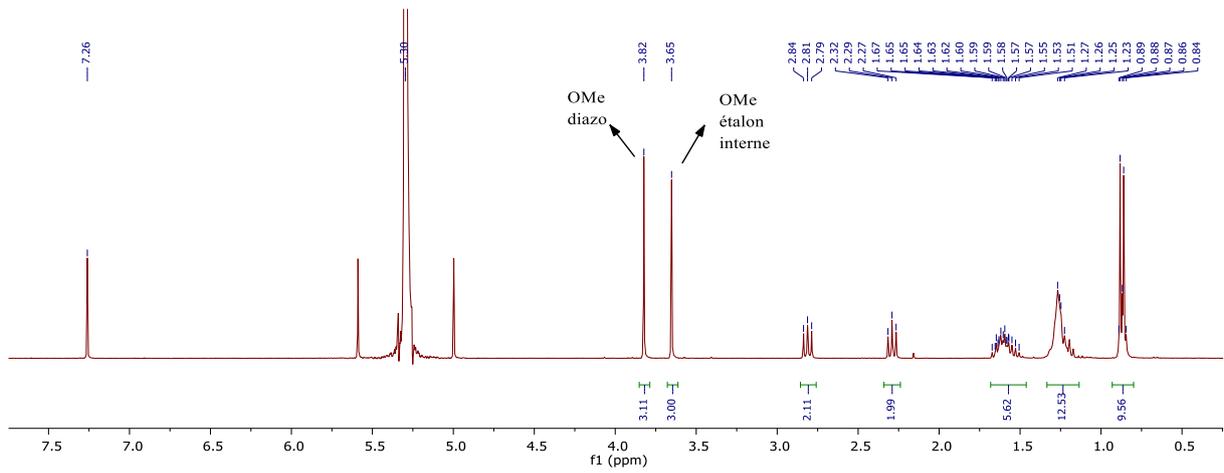


Figure 59 : Spectre RMN ^1H du mélange diazo cétoester 170 (n pesé = 0,234 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,232 mmol).

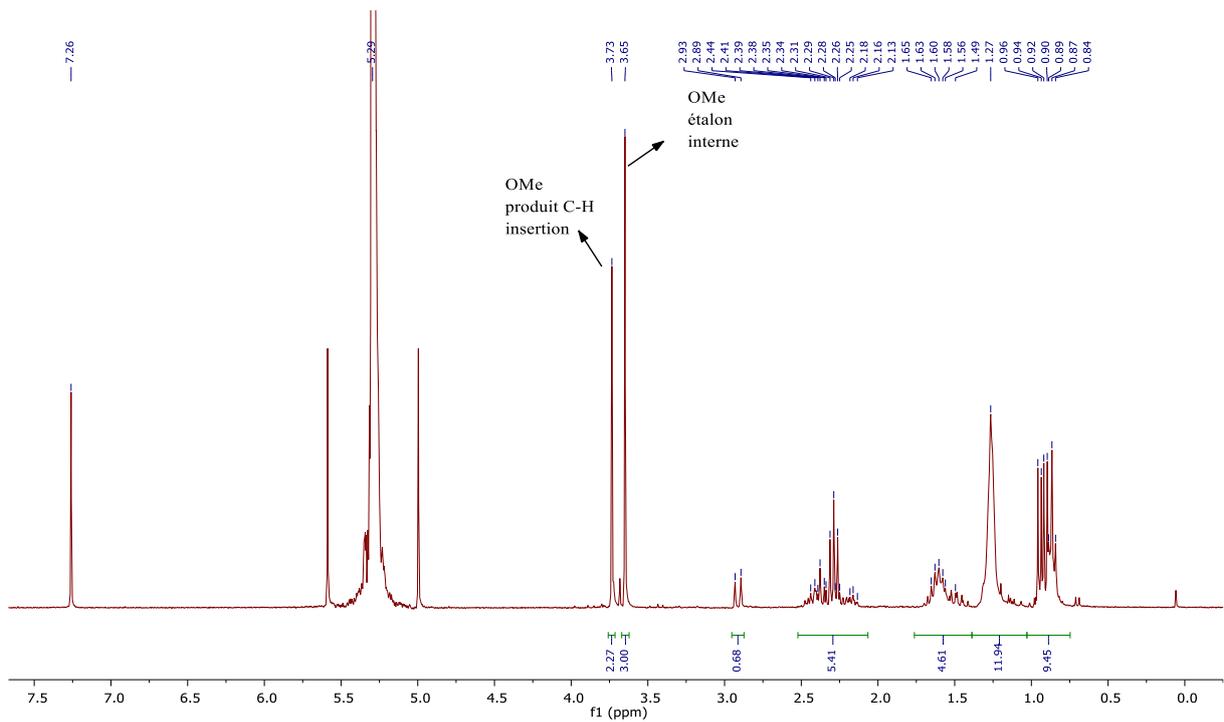


Figure 60 : Spectre RMN ^1H du mélange produit 1,5 C-H 181 (n pesé = 0,171 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,176 mmol).

2.3. Diazo cétoester 171

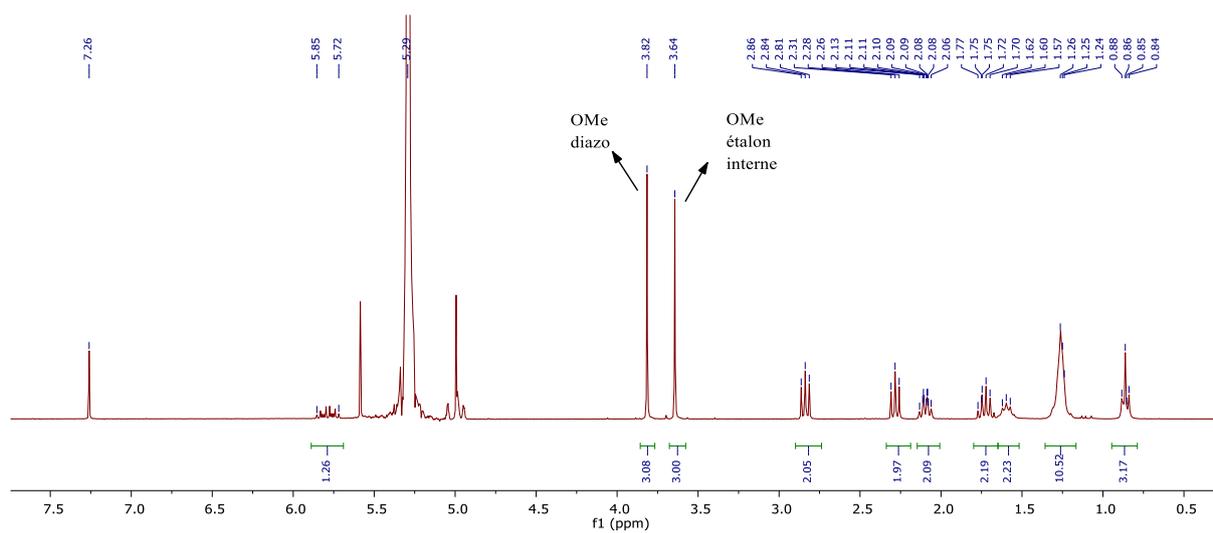
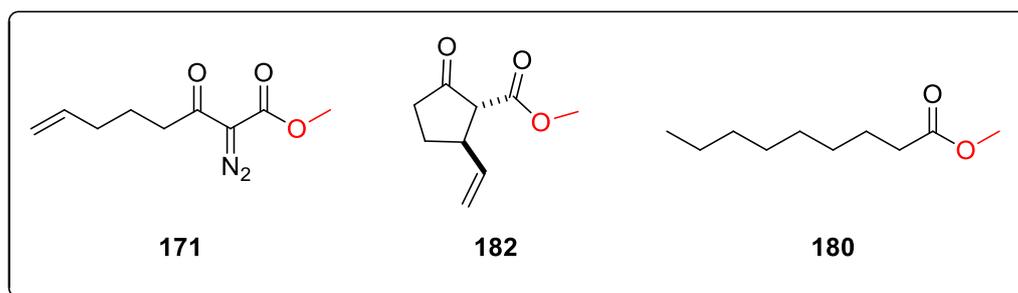


Figure 61 : Spectre RMN ^1H du mélange diazo cétoester 171 (n pesé = 0,246 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,249 mmol).

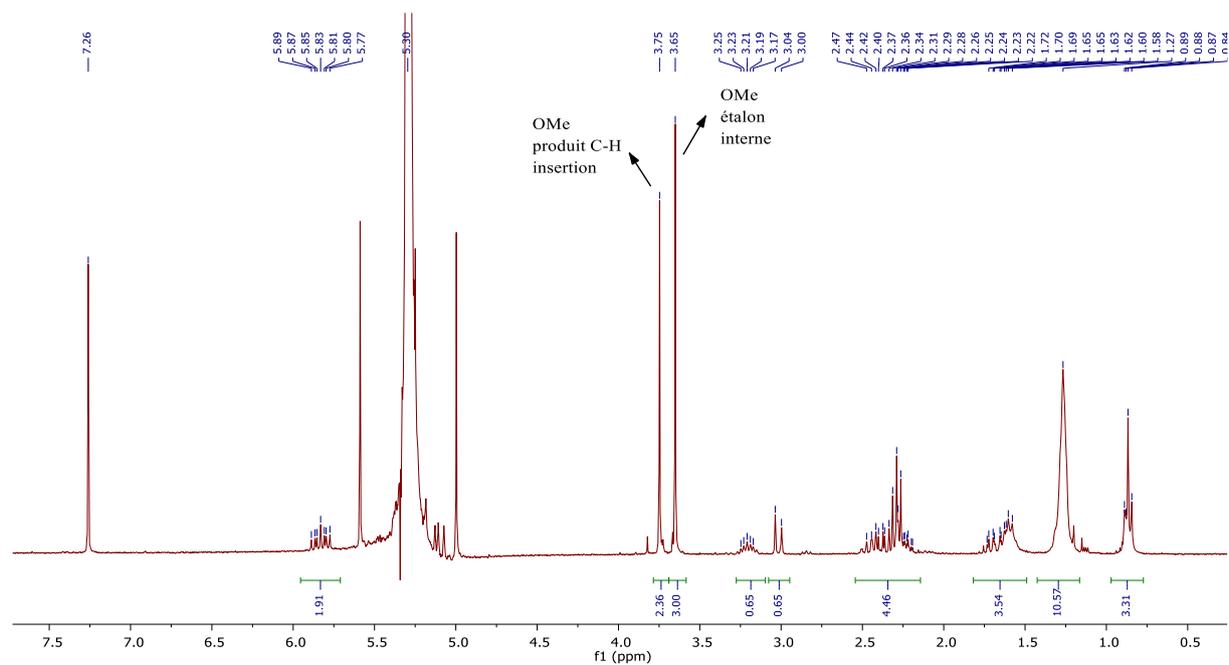
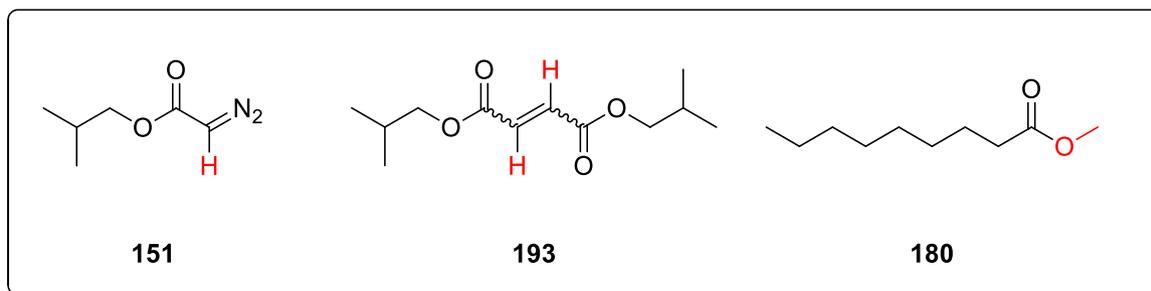


Figure 62 : Spectre RMN ^1H du mélange produit 1,5 C-H 182 (n pesé = 0,170 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,174 mmol).

2.4. Diazo acétate 151



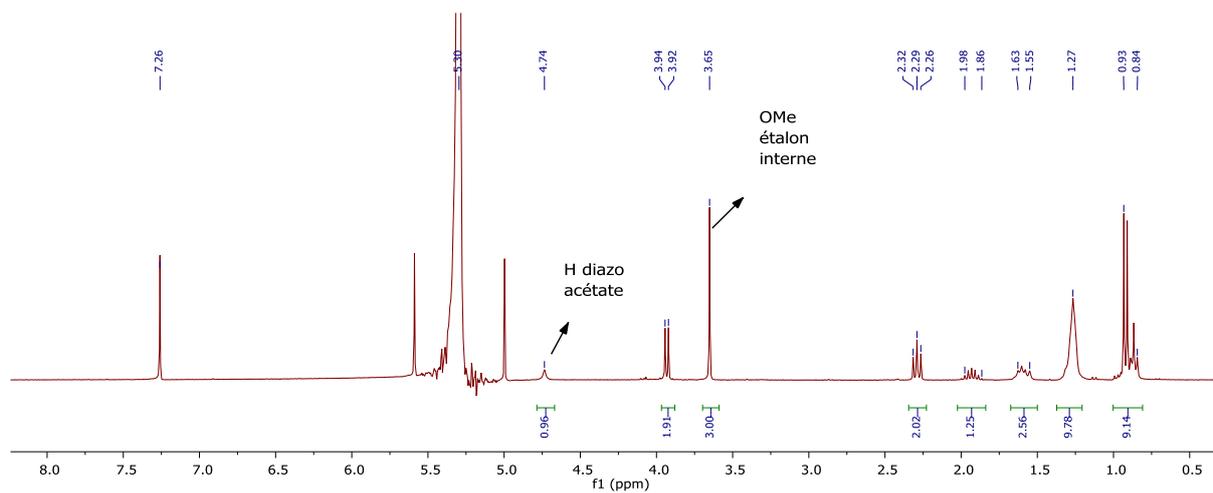


Figure 63 : Spectre RMN ^1H du mélange diazo acétate 151 (n pesé = 0,144 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,139 mmol).

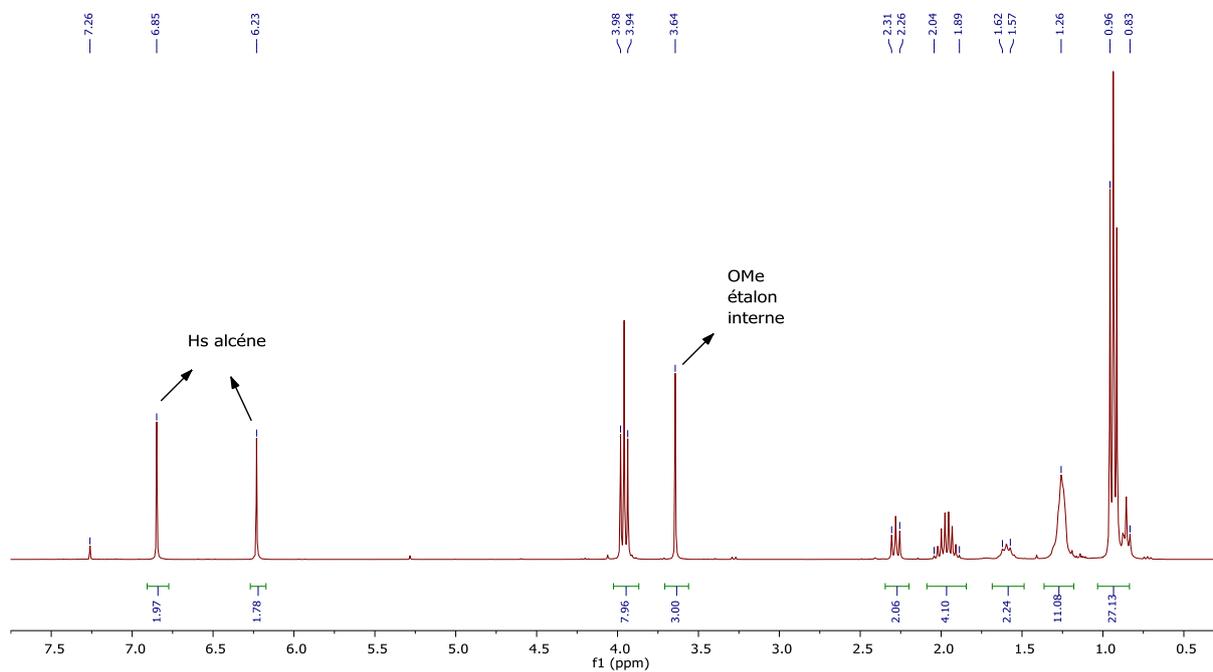


Figure 64 : Spectre RMN ^1H du mélange alcènes 193 (n pesé = 0,08 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,08 mmol).

2.5. Diazo acétate 152

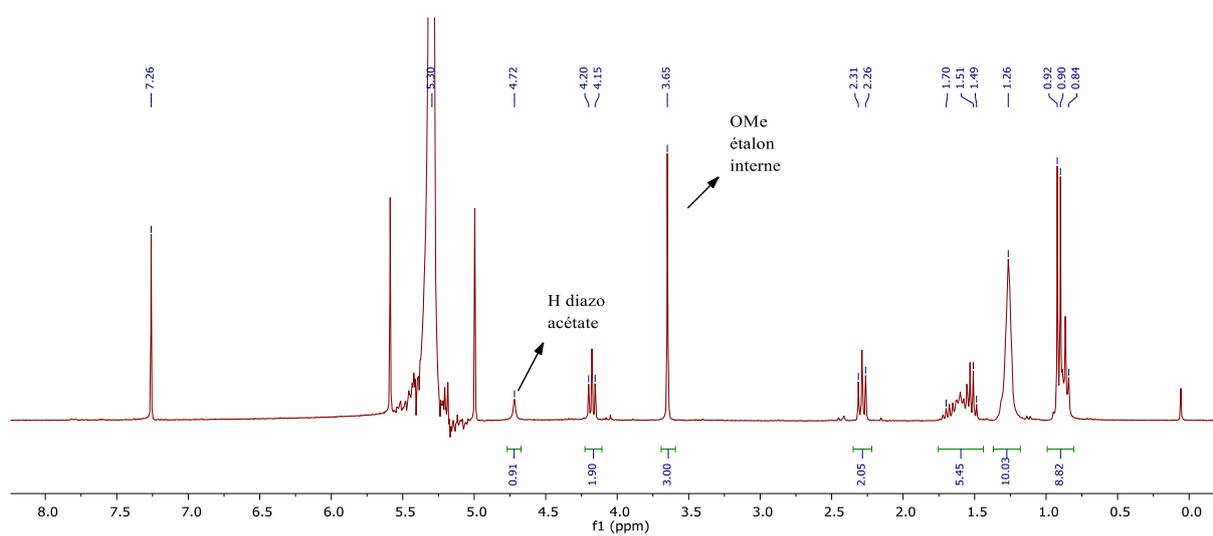
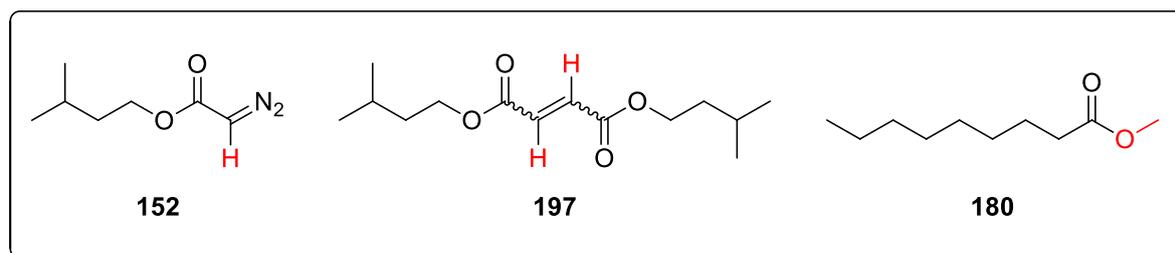


Figure 65 : Spectre RMN ^1H du mélange diazo acétate 152 (n pesé = 0, 130 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,130 mmol).

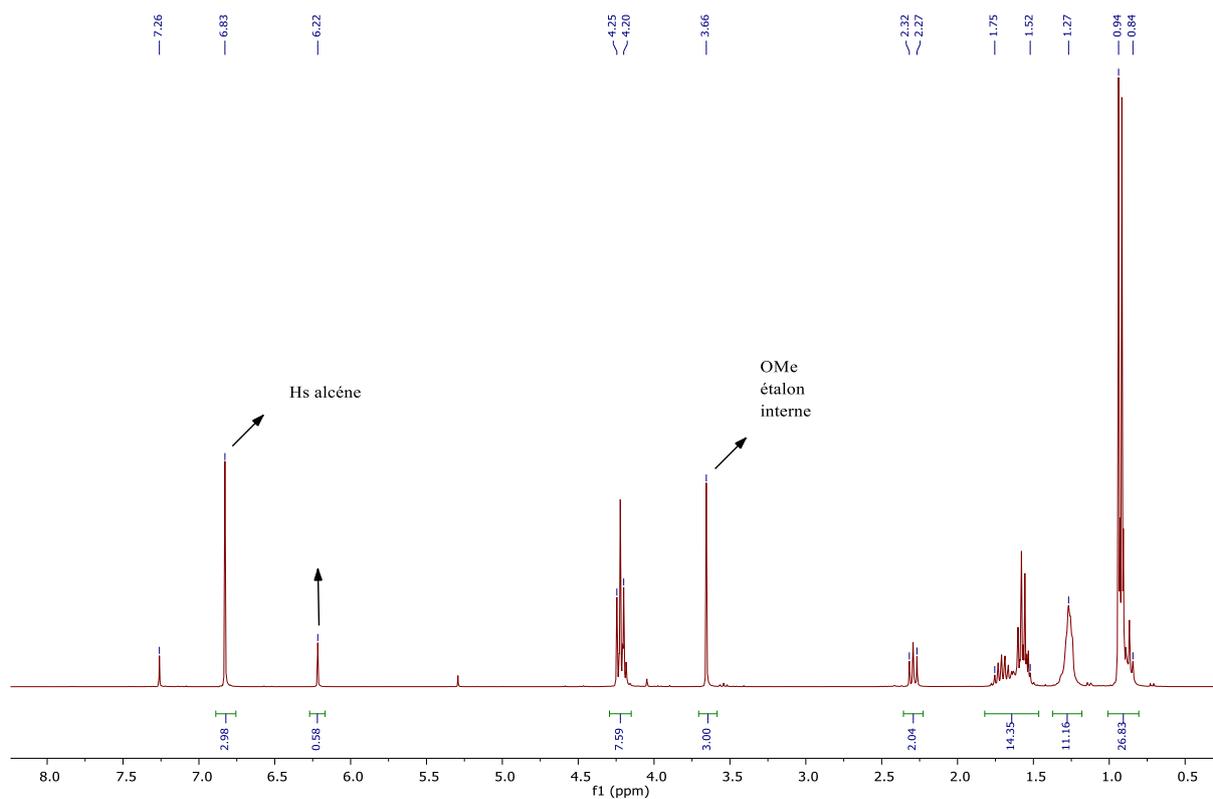
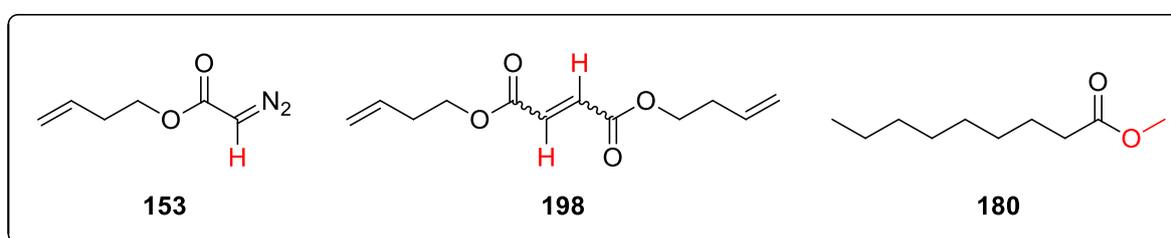


Figure 66 : Spectre RMN ^1H du mélange alcènes 197 (n pesé = 0,036 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,034 mmol).

2.6. Diazo acétate 153



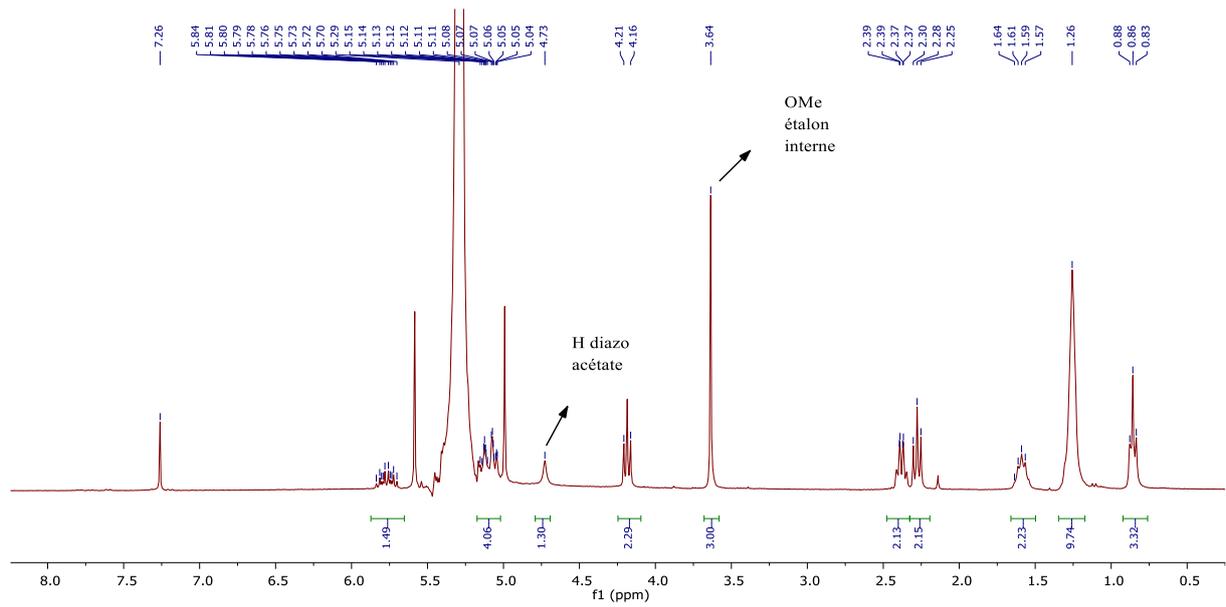


Figure 67 : Spectre RMN ^1H du mélange diazo acétate 153 (n pesé = 0, 162 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,153 mmol).

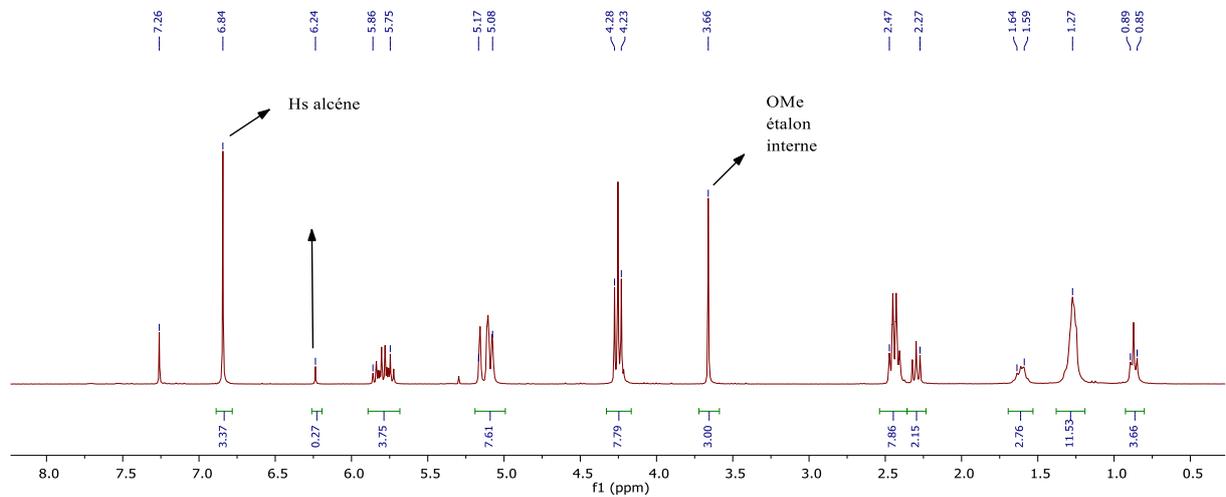


Figure 68 : Spectre RMN ^1H du mélange diazo alcènes 198 (n pesé = 0,021 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,019 mmol).

2.7. Diazo malonate 177

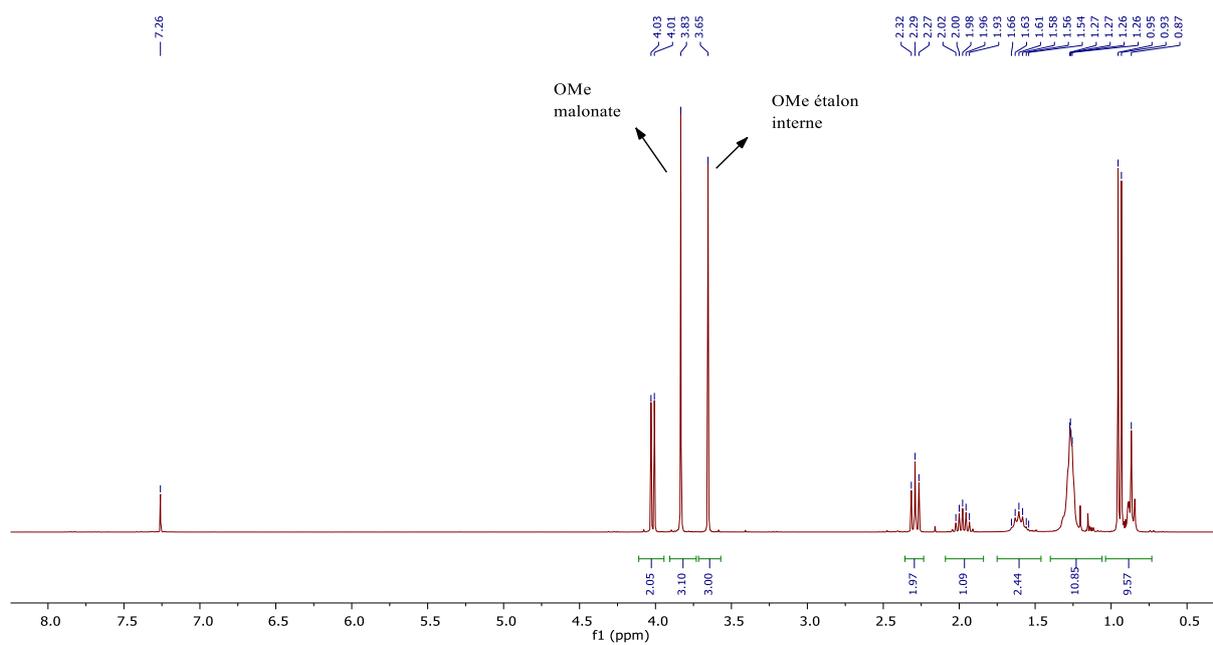
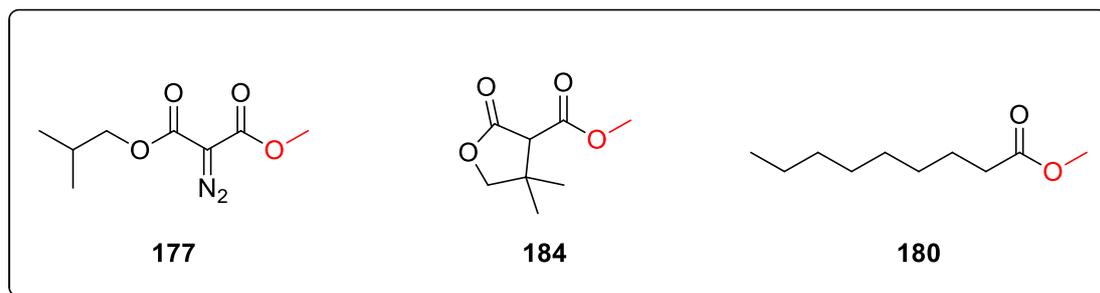


Figure 69 : Spectre RMN ^1H du mélange diazo malonate 177 (n pesé = 0,054 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,050 mmol).

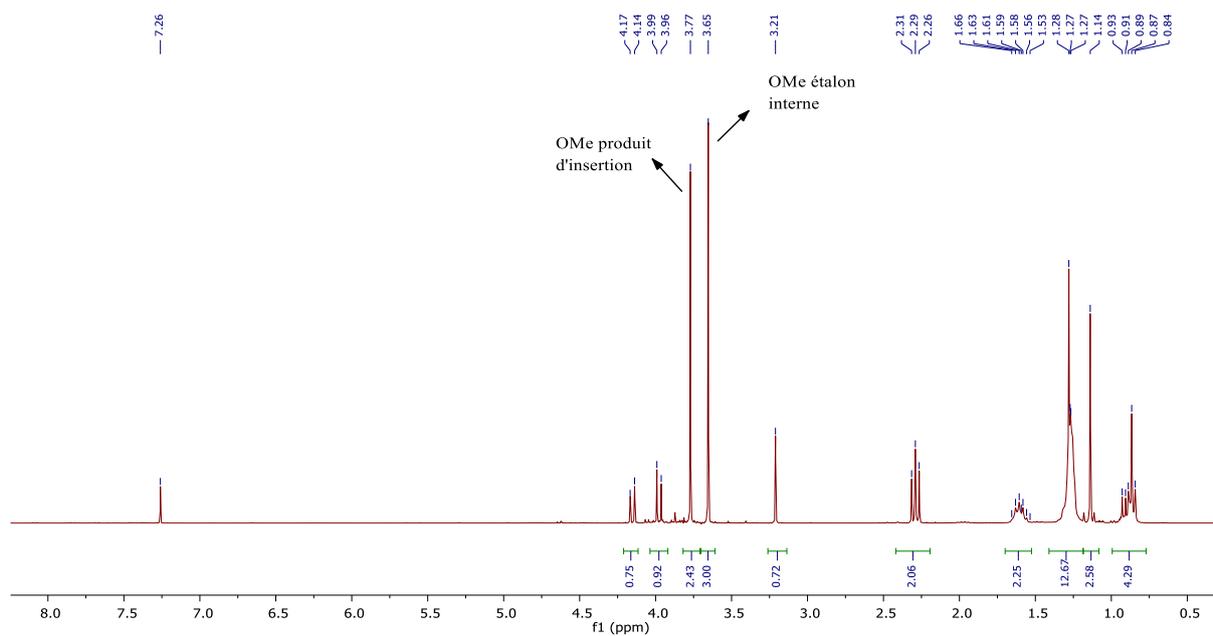


Figure 70 : Spectre RMN ^1H du mélange produit 1,5 C-H 184 (n pesé = 0,059 mmol) et de l'étalon interne 180 (n pesé = 0,062 mmol).

Références bibliographique

- ¹ Curtius, T. Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolläther. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230–2231.
- ² Wolff, L. Über Diazoanhydride (1,2,3-Oxydiazole oder Diazoxyde) und Diazoketone. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1912**, *394*, 23–59.
- ³ Bradley, W.; Robinson, R. The Interaction of Benzoyl Chloride and Diazomethane Together with a Discussion of the Reactions of the Diazenes. **1928**, 1310–1318.
- ⁴ Ye, T.; McKervey, M. A. Organic Synthesis with α -Diazo Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1091–1160.
- ⁵ 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*, 9981–10080.
- ⁶ Burtoloso, A. C. B.; Momo, P. B.; Novais, G. L. Traditional and New Methods for the Preparation of Diazocarbonyl Compounds. *An. Acad. Bras. Ciênc.* **2018**, *90*, 859–893.
- ⁷ Curtius, T. Ueber die Constitution der fetten Diazo- und Azokörper und über die Bildung des Diamids und seiner Derivate. *J. Für Prakt. Chem.* **1889**, *39*, 107–139.
- ⁸ Sidgwick, N. V.; Sutton, L. E.; Thomas, W. 107. Dipole Moments and Structures of the Organic Azides and Aliphatic Diazo-Compounds. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. **1933**, 406–412.
- ⁹ Boersch, H. Bestimmung Der Struktur Einiger Einfacher Moleküle Mit Elektroneninterferenzen. *Monatshefte für Chemie* **1935**, 311–337.
- ¹⁰ King, L. C.; Miller, F. M. The Reaction of Diazoketones with Heterocyclic Amine Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 4154–4155.
- ¹¹ Liu, W.-J.; Lv, B.-D.; Gong, L.-Z. An Asymmetric Catalytic Darzens Reaction between Diazoacetamides and Aldehydes Generates *Cis*-Glycidic Amides with High Enantiomeric Purity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6503–6506.
- ¹² Johnston, J. N.; Muchalski, H.; Troyer, T. L. To Protonate or Alkylate? Stereoselective Brønsted Acid Catalysis of C-C Bond Formation Using Diazoalkanes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2290–2298.
- ¹³ Courant, T.; Pasco, M.; Lecourt, T. Straightforward Entry Toward Highly Substituted 2,3-Dihydrobenz[*b*]Oxepines by Ring Expansion of Benzopyryliums with Donor–Acceptor Diazo Compounds. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2757–2761.
- ¹⁴ Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. Catalytic Carbene Insertion into C–H Bonds. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704–724.
- ¹⁵ Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective Heteroatom–Hydrogen Bond Insertion Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 1365–1377.
- ¹⁶ Padwa, A. Intramolecular Cycloaddition of Carbonyl Ylides as a Strategy for Natural Product Synthesis. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8057–8072.
- ¹⁷ Guo, X.; Hu, W. Novel Multicomponent Reactions via Trapping of Protic Onium Ylides with Electrophiles. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2427–2440.
- ¹⁸ Xiao, Q.; Zhang, Y.; Wang, J. Diazo Compounds and *N*-Tosylhydrazones: Novel Cross-Coupling Partners in Transition-Metal-Catalyzed Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 236–247.
- ¹⁹ Robinson, S. D. Rhodium(II) Carboxylato Complexes. *Platinum Metals Rev.* **1982**, *2*, 65–69.
- ²⁰ Bear, J. L.; Kadish, K. M.; Lancon, C.; Howard, R. A.; Dennis, M. A. A Dirhodium(II) Complex with Trifluoroacetamidato Ligands. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 399–401.
- ²¹ 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. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3797–3805.
- ²² Kornecki, K. P.; Briones, J. F.; Boyarskikh, V.; Fullilove, F.; Autschbach, J.; Schrote, K. E.; Lancaster, K. M.; Davies, H. M. L.; Berry, J. F. Direct Spectroscopic Characterization of a Transitory Dirhodium Donor-Acceptor Carbene Complex. *Science* **2013**, *342*, 351–354.
- ²³ Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. Transition Metal Catalysed Reactions of Diazocompounds - II Insertion in the Hydroxylic Bond. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2233–2236.
- ²⁴ Moyer, M. P.; Feldman, P. L.; Rapoport, H. Intramolecular Nitrogen-Hydrogen, Oxygen-Hydrogen and Sulfur-Hydrogen Insertion Reactions. Synthesis of Heterocycles from α -Diazo β -Keto Esters. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5223–5230.

- ²⁵ Heslin, J. C.; Moody, C. J. Rhodium Carbenoid Mediated Cyclisations. Part 2. Synthesis of Cyclic Ethers. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1988**, 1417–1423.
- ²⁶ Heslin, J. C.; Moody, C. J.; Slawin, A. H. Z.; Williams, D. J. Synthesis of Cyclic Ethers by Rhodium Carbenoid Cyclisation. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1403–1406.
- ²⁷ Moody, C. J.; Taylor, R. J. Rhodium Carbenoid Mediated Cyclisation. Use of Ethyl Lithiodiazoacetate in the Preparation of α -Hydroxy-, and -Mercapto-, and -Boc-Amino- α -Diazo- β -Keto Esters. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 5351–5352.
- ²⁸ Gong, J.; Lin, G.; Sun, W.; Li, C.-C.; Yang, Z. Total Synthesis of (\pm) Maoecrystal V. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16745–16746.
- ²⁹ Ratcliffe, R. W.; Salzmann, T. N.; Christensen, B. G. A Novel Synthesis of the Carbapen-2-Em-Ring System. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 31–34.
- ³⁰ Salzmann, T. N.; Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G.; Bouffard, F. A. A Stereocontrolled Synthesis of (+)-Thienamycin. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6161–6163.
- ³¹ Hubert, A. J.; Teyssie, P.; Teyssie, P.; Noels, A. F. Rhodium (II) Carboxylates: Novel Highly Efficient Catalysts for the Cyclopropanation of Alkenes with Alkyl Diazoacetates. *Commun.* **1976**, 600–602.
- ³² Anciaux, A. J.; Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Petiniot, N.; Teyssie, P. Transition-Metal-Catalyzed Reactions of Diazo Compounds. 1. Cyclopropanation of Double Bonds. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 695–702.
- ³³ Doyle, M. P.; Leusen, D. V.; Tambyln, W. H. Efficient Alternative Catalysts and Methods for the Synthesis of Cyclopropanes from Olefins and Diazo Compounds. *Commun.* **1981**, 787–789.
- ³⁴ Davies, H. M. L.; Clark, T. J.; Smith, H. D. Stereoselective Synthesis of Seven-Membered Carbocycles by a Tandem Cyclopropanation/Cope Rearrangement between Rhodium(II)-Stabilized Vinylcarbenoids and Dienes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3817–3824.
- ³⁵ Wenkert, E.; Mylari, B. L.; Davis, L. L. Anomalous Wolff Rearrangements. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 3870–3872.
- ³⁶ Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. Transition-Metal-Catalysed Reactions of Diazoesters. Insertion into C–H Bonds of Paraffins by Carbenoids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 688–689.
- ³⁷ Demonceau, A.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Teyssié, P. Transition-Metal-Catalysed Reactions of Diazoesters. Insertion into C–H Bonds of Paraffins Catalysed by Bulky Rhodium(II) Carboxylates: Enhanced Attack on Primary C–H Bonds. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 945–948.
- ³⁸ Wenkert, E.; Davis, L. L.; Mylari, B. L.; Solomon, M. F.; Da Silva, R. R.; Shulman, S.; Warnet, R. J.; Ceccherelli, P.; Curini, M.; Pellicciari, R. Cyclopentanone Synthesis by Intramolecular Carbon-Hydrogen Insertion of Diazo Ketones. A Diterpene-to-Steroid Skeleton Conversion. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3242–3247.
- ³⁹ Davies, H. M. L.; Manning, J. R. Catalytic C–H Functionalization by Metal Carbenoid and Nitrenoid Insertion. *Nature* **2008**, *451*, 417–424.
- ⁴⁰ Taber, D. F.; Ruckle, R. E. Cyclopentane Construction by Dirhodium Tetraacetate-Mediated Intramolecular C–H Insertion: Steric and Electronic Effects. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7686–7693.
- ⁴¹ 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. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7181–7192.
- ⁴² Padwa, A.; Austin, D. J.; Hornbuckle, S. F.; Semones, M. A.; Doyle, M. P.; Protopopova, M. N. Control of Chemoselectivity in Catalytic Carbenoid Reactions. Dirhodium(II) Ligand Effects on Relative Reactivities. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1874–1876.
- ⁴³ Bouladakis-Arapinis, M.; Lemoine, P.; Turcaud, S.; Micouin, L.; Lecourt, T. Rh(II) Carbene-Promoted Activation of the Anomeric C–H Bond of Carbohydrates: A Stereospecific Entry toward α - and β -Ketopyranosides. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15477–15479.
- ⁴⁴ Bouladakis-Arapinis, M.; Prost, E.; Gandon, V.; Lemoine, P.; Turcaud, S.; Micouin, L.; Lecourt, T. Carbene-Mediated Functionalization of the Anomeric C–H Bond of Carbohydrates: Scope and Limitations. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6052–6066.
- ⁴⁵ Bouladakis-Arapinis, M.; Lescot, C.; Micouin, L.; Lecourt, T. Gram-Scale Quaternarization of the Anomeric Position of Carbohydrates: Dramatic Effects of Molecular Sieves on Rhodium(II)-Mediated Decomposition of Diazo Sugars. *Synthesis*. **2012**, *44*, 3731–3734.
- ⁴⁶ Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. Saturation Kinetics in Dirhodium(II) Carboxylate-Catalyzed Decompositions of Diazo Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8162–8163.
- ⁴⁷ Pirrung, M. C.; Liu, H.; Morehead, A. T. Rhodium Chemzymes: Michaelis–Menten Kinetics in Dirhodium(II) Carboxylate-Catalyzed Carbenoid Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1014–1023.
- ⁴⁸ Nelson, T. D.; Song, Z. J.; Thompson, A. S.; Zhao, M.; DeMarco, A.; Reamer, R. A.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. Rhodium-Carbenoid-Mediated Intermolecular O–H Insertion Reactions: A

- Dramatic Additive Effect. Application in the Synthesis of an Ascomycin Derivative. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1877–1881.
- ⁴⁹ Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. A Stable Crystalline Carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
- ⁵⁰ Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M. Electronic Stabilization of Nucleophilic Carbenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530–5534.
- ⁵¹ Dorta, R.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Costabile, C.; Cavallo, L.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P. Steric and Electronic Properties of *N*-Heterocyclic Carbenes (NHC): A Detailed Study on Their Interaction with Ni(CO)₄. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485–2495.
- ⁵² Snyder, J. P.; Padwa, A.; Stengel, T.; Arduengo, A. J.; Jockisch, A.; Kim, H.-J. A Stable Dirhodium Tetracarboxylate Carbenoid: Crystal Structure, Bonding Analysis, and Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11318–11319.
- ⁵³ Gois, P. M. P.; Trindade, A. F.; Veiros, L. F.; André, V.; Duarte, M. T.; Afonso, C. A. M.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N. Tuning the Reactivity of Dirhodium(II) Complexes with Axial *N*-Heterocyclic Carbene Ligands: The Arylation of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5750–5753.
- ⁵⁴ Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Veiros, L. F.; André, V.; Duarte, M. T.; Afonso, C. A. M.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N. Axial Coordination of NHC Ligands on Dirhodium(II) Complexes: Generation of a New Family of Catalysts. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4076–4086.
- ⁵⁵ Na, S. J.; Lee, B. Y.; Bui, N.-N.; Mho, S.; Jang, H.-Y. A New Dirhodium Tetraacetate Carbenoid: Synthesis, Crystal Structure and Catalytic Application. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 5523–5527.
- ⁵⁶ Doyle, M. P.; Forslund, R. E.; Catino, A. Dirhodium(II) Caprolactamate: An Exceptional Catalyst for Allylic Oxidation. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13622–13623.
- ⁵⁷ Kim, M.; Kwak, J.; Chang, S. Rhodium/*N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Direct Intermolecular Arylation of *sp*² and *sp*³ C–H Bonds with Chelation Assistance. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8935–8939.
- ⁵⁸ 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 Lett.* **2008**, *49*, 7372–7375.
- ⁵⁹ Gomes, L.; Trindade, A.; Candeias, N.; Veiros, L.; Gois, P.; Afonso, C. Cyclization of Diazoacetamides Catalyzed by *N*-Heterocyclic Carbene Dirhodium(II) Complexes. *Synthesis* **2009**, 3519–3526.
- ⁶⁰ Snyder, J. P.; Padwa, A.; Stengel, T.; Arduengo, A. J.; Jockisch, A.; Kim, H.-J. A Stable Dirhodium Tetracarboxylate Carbenoid: Crystal Structure, Bonding Analysis, and Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 11318–11319.
- ⁶¹ Kwak, J.; Kim, M.; Chang, S. Rh(NHC)-Catalyzed Direct and Selective Arylation of Quinolines at the 8-Position. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3780–3783.
- ⁶² Womack, E. B.; Nelson, A. B. Ethyl Diazoacetate. *Org. Synth.* **1944**, *24*, 56.
- ⁶³ Regitz, M. Recent Synthetic Methods in Diazo Chemistry. *Synthesis* **1972**, 351–373.
- ⁶⁴ Deadman, B. J.; O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Crowley, D. C.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. Taming Tosyl Azide: The Development of a Scalable Continuous Diazo Transfer Process. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3423–3431.
- ⁶⁵ Tarrant, E.; O'Brien, C. V.; Collins, S. G. Studies towards a Greener Diazo Transfer Methodology. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 31202–31209.
- ⁶⁶ Li, P.; Majireck, M. M.; Korboukh, I.; Weinreb, S. M. A Mild, Efficient Method for the Oxidation of α -Diazo- β -Hydroxyesters to α -Diazo- β -Ketoesters. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3162–3164.
- ⁶⁷ Erhunmwunse, M. O.; Steel, P. G. A Simple One-Pot Preparation of Diazoacetoacetate Derivatives from Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8675–8677.
- ⁶⁸ Regitz, M. *t*-Butyl Diazoacetate. *Org. Synth.* **1968**, 36.
- ⁶⁹ Doyle, M. P.; Winchester, W. R.; Protopopova, M. N.; Kazala, A. P.; Westrum, L. J. (1*R*,5*S*)-(–)-6,6-Dimethyl-3-Oxabicyclo[3.1.0]Hexan-2-One. Highly Enantioselective Intramolecular Cyclopropanation Catalyzed by Dirhodium(II) Tetrakis[Methyl 2-Pyrrolidone-5(*R*)-Carboxylate]. *Org. Synth.* **1996**, *73*, 13.
- ⁷⁰ Bamford, W. R.; Stevens, T. S. The Decomposition of Toluene-*p*-Sulphonylhydrazones by Alkali. *J. Chem. Soc. (Resumed)*. **1952**, 4735–4740.
- ⁷¹ House, H. O.; Blankley, C. J. Preparation and Decomposition of Unsaturated Esters of Diazoacetic Acid. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 53–60.
- ⁷² Corey, E. J.; Myers, A. G. Efficient Synthesis and Intramolecular Cyclopropanation of Unsaturated Diazoacetic Esters. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3559–3562.
- ⁷³ Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *N,N'*-Ditosylhydrazine: A Convenient Reagent for Facile Synthesis of Diazoacetates. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195–3197.

- ⁷⁴ Brinkerhoff, R. C.; Tarazona, H. F.; de Oliveira, P. M.; Flores, D. C.; Montes D'Oca, C. D. R.; Russowsky, D.; Montes D'Oca, M. G. Synthesis of β -Ketoesters from Renewable Resources and Meldrum's Acid. *RSC Adv* **2014**, *4*, 49556–49559.
- ⁷⁵ Matsubara, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. Total Synthesis of (-)-Ophiodilactone A and (-)-Ophiodilactone B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 757–760.
- ⁷⁶ Taber, D. F.; Petty, E. H. General Route to Highly Functionalized Cyclopentane Derivatives by Intramolecular C-H Insertion. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4808–4809.
- ⁷⁷ Lee, E.; Jung, K. W.; Kim, Y. S. Selectivity in the Lactone Formation via C-H Insertion Reaction of Diazomalonates. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1023–1026.
- ⁷⁸ Wee, A. G. H.; Yu, Q. Asymmetric Synthesis of (-)-Eburnamonine and (+)-Epi-Eburnamonine from (4S)-4-Ethyl-4-[2-(Hydroxycarbonyl)Ethyl]-2-Butyrolactone. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8935–8943.
- ⁷⁹ Phelps, A. M.; Dolan, N. S.; Connell, N. T.; Schomaker, J. M. Divergent Reactivity of Allene-Containing α -Diazoesters Using Cu and Rh Catalysis. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5614–5621.
- ⁸⁰ Doyle, M. P.; Dyatkin, A. B. Spirolactones from Dirhodium(II)-Catalyzed Diazo Decomposition with Regioselective Carbon-Hydrogen Insertion. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3035–3038.
- ⁸¹ Martin, S. F.; Oalman, C. J.; Liras, S. Enantioselective, Rhodium Catalyzed Intramolecular Cyclopropanations of Homoallylic Diazoacetates. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 6727–6730.
- ⁸² Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Calabrese, J. C.; Davidson, F. A Stable Carbene-Alane Adduct. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9724–9725.
- ⁸³ Stasch, A.; Singh, S.; Roesky, H. W.; Noltemeyer, M.; Schmidt, H.-G. Adducts of Aluminum and Gallium Trichloride with a *N*-Heterocyclic Carbene and an Adduct of Aluminum Trichloride with a Thione. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 4052–4055.
- ⁸⁴ Zhong, X.; Lv, J.; Luo, S. Enantio- and Diastereoselective Cyclopropanation of β,γ -Unsaturated α -Ketoester by a Chiral Phosphate/Indium(III) Complex. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3331–3334.
- ⁸⁵ Marion, N.; Escudero-Adán, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Stevens, E. D.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Nolan, S. P. Synthesis, Characterization, and Structure of $[\text{GaCl}_3(\text{NHC})]$ Complexes. *Organometallics* **2007**, *26*, 3256–3259.
- ⁸⁶ Bouladakis-Arapinis, M.; Lescot, C.; Micouin, L.; Lecourt, T. Functionalization of the Anomeric C–H Bond of Carbohydrates: Old Strategies and New Opportunities. *Synlett.* **2013**, 2477–2491.
- ⁸⁷ Mébarki, K.; Gavel, M.; Heis, F.; Joosten, A. Y. P.; Lecourt, T. Carbene-Mediated Quaternarization of the Anomeric Position of Carbohydrates: Synthesis of Allylic Ketopyranosides, Access to the Missing α -Gluco and β -Manno Stereoisomers, and Preparation of Quaternary 2-Deoxy 2-Acetamido Sugars. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9030–9037.
- ⁸⁸ Sinaÿ, P.; Petitou, M.; Esnault, J.; Driguez, P.-A.; Duchaussoy, P.; Sizun, P.; Das, S. K.; Mallet, J.-M. Synthesis of Conformationally Locked Carbohydrates: A Skew-Boat Conformation of L-Iduronic Acid Governs the Antithrombotic Activity of Heparin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 1670–1673.
- ⁸⁹ Sinaÿ, P.; Petitou, M.; Esnault, J.; Driguez, P.-A.; Duchaussoy, P.; Sizun, P.; Herault, J.-P.; Herbert, J.-M.; Mallet, J.-M.; Das, S. K. Synthesis of Conformationally Locked L-Iduronic Acid Derivatives: Direct Evidence for a Critical Role of the Skew-Boat 2S₀ Conformer in the Activation of Antithrombin by Heparin. *Chem. Eur. J.* **2001**, 4821–4834.
- ⁹⁰ Branderhorst, H. M.; Kemmink, J.; Liskamp, R. M. J.; Pieters, R. J. Catalytic Conversions of Diazosugars. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9601–9603.
- ⁹¹ Guan, Z.; Zhang, L.-H.; Sinaÿ, P.; Zhang, Y. Study on Metal-Induced Reactions of α -Diazocarbonyl Glucosides. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8888–8895.
- ⁹² Gavel, M.; Courant, T.; Joosten, A. Y. P.; Lecourt, T. Regio- and Chemoselective Deprotection of Primary Acetates by Zirconium Hydrides. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1948–1952.
- ⁹³ Lecourt, T.; Joosten, A.; Hammoud, J. Functionalization of GlucoPyranosides at Position 5 by 1,5 C–H Insertion of Rh(II)-Carbenes: Dramatic Influence of the Anomeric Configuration. *Carbohydr. Res.* **2019**, *486*, 107834. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.107834>.