



**HAL**  
open science

# Catalyse au cobalt et au cuivre: Couplages croisés entre des (pseudo)halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard

Claire Andersen

► **To cite this version:**

Claire Andersen. Catalyse au cobalt et au cuivre: Couplages croisés entre des (pseudo)halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard. Chimie organique. Université Paris sciences et lettres, 2019. Français. NNT: 2019PSLET048. tel-03866855

**HAL Id: tel-03866855**

**<https://pastel.hal.science/tel-03866855>**

Submitted on 23 Nov 2022

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

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



**THÈSE DE DOCTORAT**

**DE L'UNIVERSITÉ PSL**

Préparée à l'Ecole supérieure de physique  
et de chimie industrielles de la ville de Paris

**Catalyse au cobalt et au cuivre :  
Couplages croisés entre des (pseudo)halogénures  
d'alkyle et des réactifs de Grignard**

Soutenue par

**Claire ANDERSEN**

Le 22 Novembre 2019

Ecole doctorale n° 406

**Chimie moléculaire de Paris  
centre**

Spécialité

**Chimie moléculaire**

Composition du jury :

Luc, NEUVILLE DR, Université Paris-Saclay - CNRS	<i>Président</i>
Corinne, GOSMINI DR, Ecole Polytechnique - CNRS	<i>Rapporteur</i>
Emmanuelle, SCHULZ DR, Université Paris-Sud - CNRS	<i>Rapporteur</i>
Maxime, VITALE CR, Chimie ParisTech	<i>Examineur</i>
Amandine, GUÉRINOT MC, ESPCI Paris	<i>Co-Directrice de thèse</i>
Janine, COSSY Prof. émérite, ESPCI Paris	<i>Directrice de thèse</i>







# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>1</b>
<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>10</b>
<b>AVANT-PROPOS</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE : MOLÉCULES 3D ET CHIMIE MÉDICINALE</b>	<b>15</b>
<b>CHAPITRE 1</b>	<b>17</b>
<b><u>SYNTHÈSE ET INTRODUCTION DE CYCLOPROPANES ET DE CYCLOBUTANES PAR COUPLAGE CROISÉ CATALYSÉ PAR DES MÉTAUX DE TRANSITION</u></b>	<b><u>17</u></b>
<b>ÉTAT DE L'ART</b>	<b>19</b>
<b>A- SYNTHÈSE ET INTRODUCTION DE DÉRIVÉS CYCLOPROPANIQUES ET CYCLOBUTANIQUES</b>	<b>19</b>
<b>I- LE CYCLOPROPANE</b>	<b>19</b>
I.1. PROPRIÉTÉS ET INTÉRÊT DES CYCLOPROPANES	19
I.2. SYNTHÈSE ET INTRODUCTION DE CYCLOPROPANES	21
I.2.1. Généralités	21
I.2.2. Introduction du motif cyclopropane par couplage croisé	22
I.2.2.1. Couplages croisés entre des métallacyclopropanes et des (pseudo)halogénures aromatiques et vinyliques	23
I.2.2.2. Couplages croisés entre des métallacyclopropanes et des (pseudo)halogénures d'alkyle	27
<b>II- LE CYCLOBUTANE</b>	<b>32</b>
II.1. PROPRIÉTÉS ET INTÉRÊT DU CYCLOBUTANE	32
II.2. SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DE CYCLOBUTANES	33
II.2.1. Généralités	33
II.2.2. Introduction du motif cyclobutane par couplage croisé	34
II.2.2.1. Couplages croisés entre des métallacyclobutanes et de (pseudo)halogénures aromatiques et vinyliques	35
II.2.2.2. Couplages croisés entre des métallacyclobutanes et des halogénures d'alkyle	39
<b>III- BILAN DES COUPLAGES CROISÉS UTILISANT DES MÉTALLA-CYCLOPROPANES ET -CYCLOBUTANES</b>	<b>40</b>
III.1. (PSEUDO)HALOGENURES D'(HETERO)ARYLE	40
III.2. (PSEUDO)HALOGENURES D'ALKYLE	40
<b>IV- COUPLAGES CROISÉS IMPLIQUANT DES (PSEUDO)HALOGÉNURES D'ALKYLE CATALYSÉS PAR DES SELS DE COBALT</b>	<b>41</b>
IV.1. HALOGENURES D'ALKYLE ET ORGANOMETALLIQUES AROMATIQUES	41
IV.2. HALOGENURES D'ALKYLE ET ORGANOMETALLIQUES VINYLIQUES	42
IV.3. HALOGENURES D'ALKYLE ET ORGANOMETALLIQUES D'ALKYLE	42
IV.4. BILAN ET OBJECTIF	42
<b>RÉSULTATS</b>	<b>43</b>
<b>B- INTRODUCTION DE CYCLOPROPANES NON FONCTIONNALISÉS PAR COUPLAGE CROISÉ</b>	<b>43</b>
<b>I- SYNTHÈSE DE SUBSTRATS ET DE RÉACTIFS DE GRIGNARD</b>	<b>43</b>
I.1. SYNTHÈSE D'IODURES PRIMAIRES	43
I.1.1. Réaction d'Appel	43
I.1.2. Réaction de Finkelstein	46
I.2. SYNTHÈSE D'IODURES SECONDAIRES	46
I.2.1. Synthèse d'iodures secondaires acycliques	46
I.2.1.1. Réaction d'Appel	46

I.2.1.2. Réaction de substitution nucléophile	49
I.2.2. Synthèse d'iodures secondaires cycliques	49
I.2.2.1. Réaction d'Appel	49
I.2.2.2. Réaction de décarboxylation	51
I.2.2.3. Réaction d'aza-Prins et de Prins	52
I.3. FORMATION DES REACTIFS DE GRIGNARD	55
<b>II- COUPLAGES CROISÉS CATALYSÉS PAR DES SELS DE COBALT</b>	<b>55</b>
II.1. OPTIMISATION DU COUPLAGE	55
II.1.1. Halogénures d'alkyle primaires et optimisation des conditions réactionnelles	55
II.2. MONTEE EN ECHELLE	64
II.3. ÉTENDUE DU COUPLAGE	65
II.3.1. Couplage avec un bromure primaire	65
II.3.2. Couplage avec des iodures primaires	65
II.3.3. Couplage avec des iodures secondaires	68
II.3.3.1. Iodures secondaires acycliques	68
II.3.3.2. Iodures secondaires cycliques	69
II.3.4. Récapitulatif	71
<b>C- INTRODUCTION DE CYCLOPROPANES POLYSUBSTITUÉS PAR COUPLAGE CROISÉ SUIVI D'UNE RÉACTION DE TYPE SIMMONS-SMITH</b>	<b>72</b>
<b>I- COUPLAGE CROISÉ IMPLIQUANT DES RÉACTIFS DE GRIGNARD CYCLOPROPANIQUES SUBSTITUÉS</b>	<b>72</b>
<b>II- COUPLAGE CROISÉ IMPLIQUANT DES RÉACTIFS DE GRIGNARD VINyliQUES ET CYCLOPROPANATION</b>	<b>73</b>
II.1. OPTIMISATION DU COUPLAGE	73
II.2. ÉTENDUE DU COUPLAGE	75
II.2.1. Couplage avec un iodure primaire	75
II.2.2. Couplage avec des iodures secondaires	76
II.3. CYCLOPROPANATION DE TYPE SIMMONS-SMITH	77
<b>D- INTRODUCTION DE CYCLOBUTANES NON FONCTIONNALISÉS PAR COUPLAGES CROISÉS</b>	<b>78</b>
<b>E- ÉTUDES MÉCANISTIQUE PAR VOIE CHIMIQUE ET ÉLECTROCHIMIQUE</b>	<b>79</b>
<b>I- ÉTAT DE L'ART : ÉTUDES MÉCANISTIQUES DE COUPLAGES CROISÉS CATALYSÉS PAR LE COBALT</b>	<b>79</b>
I.1. GENERALITES	79
I.2. ÉTUDES MECANISTIQUES EN FAVEUR DU COBALT (I)	80
I.2.1. Travaux pionniers	80
I.2.2. Homocouplage de Grignard aromatiques	81
I.2.3. Halo-fluoroalkylation d'alcynes	82
I.2.4. Etudes électrochimiques	82
I.3. ÉTUDES MECANISTIQUE EN FAVEUR DU COBALT (0)	86
I.3.1. Couplage croisé de type Kumada-Corriu	86
I.4. MECANISME FAISANT INTERVENIR DES ESPECES DE COBALT (I) ET DE COBALT (0)	88
I.5. BILAN DES ETUDES MECANISTIQUES	91
<b>II- RÉSULTATS : ÉTUDES MÉCANISTIQUES CONCERNANT LE COUPLAGE CROISÉ CATALYSÉ PAR DU COBALT</b>	<b>91</b>
II.1. MISE EN EVIDENCE DE LA PRESENCE DE RADICAUX	91
II.2. ÉTUDES PRELIMINAIRES AUX ETUDES MECANISTIQUES PAR ELECTROCHIMIE	93
II.3. ÉTUDE PAR VOLTAMPÉROMÉTRIE CYCLIQUE	94
II.3.1. Étude du $\text{Co}(\text{acac})_2$	95
II.3.2. Étude du système $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}]$	96
II.3.3. Étude du système $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}/\text{RMgBr}]$	99
II.3.4. Étude de l'iodure d'alkyle ( $\text{R}'\text{I}$ )	101

II.3.5. Étude du système [Co(acac) <sub>2</sub> /TMEDA/R'I]	102
II.3.6. Étude du système [Co(acac) <sub>2</sub> /TMEDA/R'I/RMgBr]	103
II.4. BILAN DES ETUDES MECANISTIQUES	104
<b>F- CONCLUSION GÉNÉRALE DES COUPLAGES CROISÉS AU COBALT</b>	<b>105</b>
<b>CHAPITRE 2</b>	<b>107</b>
<b>SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DU [1.1.1]PROPELLANE</b>	<b>107</b>
<b>INTRODUCTION DE BICYCLO[1.1.1]PENTANES PAR COUPLAGE CROISÉ CATALYSÉ PAR DES MÉTAUX DE TRANSITION</b>	<b>107</b>
<b>ÉTAT DE L'ART</b>	<b>109</b>
<b>A- BICYCLO[1.1.1]PENTANE ET [1.1.1]PROPELLANE</b>	<b>109</b>
<b>I- INTÉRET DU BICYCLO[1.1.1]PENTANE</b>	<b>109</b>
<b>II- LE [1.1.1]PROPELLANE : PROPRIÉTÉS, SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION</b>	<b>111</b>
II.1. PROPRIETES DU [1.1.1]PROPELLANE	111
II.2. SYNTHÈSE DU [1.1.1]PROPELLANE	112
II.3. FONCTIONNALISATION DU [1.1.1]PROPELLANE : OBTENTION DE BICYCLO[1.1.1]PENTANES	114
II.3.1. Réactivité	114
II.3.2. Obtention de bicyclo[1.1.1]pentanes monosubstitués	115
II.3.3. Obtention de bicyclo[1.1.1]pentanes disubstitués	116
II.3.4. Réactifs de Grignard bicyclopentaniques	117
<b>III- FONCTIONNALISATION DE BICYCLO[1.1.1]PENTANES PAR COUPLAGES CROISÉS</b>	<b>119</b>
III.1. COUPLAGES CROISÉS IMPLIQUANT DES METALLA-BICYCLO[1.1.1]PENTANES	120
III.1.1. Réactifs de Grignard	120
III.1.2. Organozinciques	121
III.2. COUPLAGES CROISÉS ENTRE DES (PSEUDO)HALOGENURES D'ALKYLE ET DES REACTIFS DE GRIGNARD D'ALKYLE TERTIAIRES	122
III.2.1. Catalyse au cobalt	122
III.2.2. Catalyse au cuivre	123
III.2.2.1. (Pseudo)halogénures d'alkyle primaires	123
III.2.2.2. (Pseudo)halogénures d'alkyle secondaires	125
III.3. BILAN DE L'ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE ET OBJECTIFS	125
<b>RÉSULTATS</b>	<b>126</b>
<b>B- COUPLAGES CROISÉS DE RÉACTIFS DE GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES</b>	<b>126</b>
<b>I- SYNTHÈSE DE (PSEUDO)HALOGENURES PRIMAIRES ET SECONDAIRES</b>	<b>126</b>
I.1. SYNTHÈSE D'ESTER SULFONIQUES PRIMAIRES	126
I.2. SYNTHÈSE DE (PSEUDO)HALOGENURES SECONDAIRES	127
I.2.1. Esters sulfoniques	127
I.2.2. Halogénures	128
<b>II- PRÉPARATION DES RÉACTIFS DE GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES</b>	<b>128</b>
II.1. REACTIF DE GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUE SUBSTITUÉ PAR UN GROUPEMENT T-BU	128
II.1.1. Synthèse du réactif de Grignard <b>G.7</b>	128
II.1.2. Expériences de contrôle	129
II.2. REACTIFS DE GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES SUBSTITUÉS PAR DES GROUPEMENTS AROMATIQUES	130
II.2.1. Synthèse du Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique incorporant un phényle. Réaction de contrôle	130

II.2.2. Synthèse du Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique incorporant un <i>p</i> -F-phényle. Réaction de contrôle	132
II.3. REACTIF DE GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUE SUBSTITUE PAR UN GROUPEMENT <i>ISO</i> -PROPENYLE	133
<b>III- COUPLAGES CROISÉS IMPLIQUANT DES GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES CATALYSÉS PAR UN COMPLEXE DE COBALT</b>	<b>133</b>
III.1. REACTIF DE GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUE SUBSTITUE PAR UN GROUPEMENT <i>T</i> -BU	133
<b>IV- COUPLAGES CROISÉS IMPLIQUANT DES GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES CATALYSÉS PAR DU CUIVRE</b>	<b>134</b>
IV.1. COUPLAGES CROISES IMPLIQUANT DES (PSEUDO)HALOGENURES PRIMAIRES	134
IV.1.1. Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitué par un groupement <i>t</i> -Bu	134
IV.1.1.1. Optimisation	134
IV.1.1.2. Étendue du couplage	135
IV.1.2. Réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués par des groupements aromatiques	137
IV.1.2.1. groupement phÉnyle	137
IV.1.2.2. groupement <i>p</i> -Fluoro-phÉnyle	138
IV.2. COUPLAGES CROISES IMPLIQUANT DES (PSEUDO)HALOGENURES SECONDAIRES	139
IV.2.1. Optimisation avec le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitué par un groupement <i>t</i> -Bu	139
IV.2.2. Étendue du couplage	142
IV.2.2.1. Couplage avec des iodures acycliques	142
IV.2.2.2. Couplage avec des (pseudo)halogÉnures cycliques	143
IV.2.2.3. Études du mÉcanisme	144
IV.3. BILAN ET PERSPECTIVES	145
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE</b>	<b>148</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>151</b>
(A) COUPLAGES CROISES ENTRE DES HALOGENURES D'ALKYLE NON ACTIVES ET DES ORGANOMÉTALLIQUES CATALYSÉ PAR DES SELS DE COBALT	151
(B) LE FER PEUT-IL CONCURRENCER LE COBALT ?	154
(C) L'INFLUENCE D'ADDITIF SUR DES HALOGENURE D'ALKYLE POSSÉDANT UNE FONCTION ÉLECTROPHILE	155
(D) UTILISATION D'UN BROMURE PRIMAIRE DANS LE COUPLAGE CATALYSÉ PAR LE COBALT	156
(E) INFLUENCE DE LA QUANTITE DE TMEDA SUR LE COUPLAGE CATALYSÉ PAR LE COBALT, ET IMPLIQUANT UN IODURE SECONDAIRE	157
(F) GÉNÉRALISATION DU COUPLAGE UTILISANT 3.5 MOL % DE TMEDA ET 3.5 MOL % DE Co(ACAC) <sub>2</sub>	158
(G) OBTENTION DU PRODUIT <i>TRANS</i> -4-CYCLOPROPYL-1- <i>TERT</i> -BUTYLCYCLOHEXANE <b>P.35</b>	159
(H) INTRODUCTION A LA VOLTAMPÉROMÉTRIE CYCLIQUE	160
(I) ÉTUDES MÉCANISTIQUES IMPLIQUANT LE Co(ACAC) <sub>3</sub>	161
(J) RÉCAPITULATIF DES COUPLAGES CROISÉS UTILISANT Co(ACAC) <sub>2</sub> /TMEDA (3.5 MOL %/1 ÉQUIV)	166
(K) REACTIFS DE GRIGNARD TÉSTÉS DANS LE COUPLAGE CATALYSÉ PAR LE Co(ACAC) <sub>2</sub>	169
(L) SYNTHÈSE ALTERNATIVE DE DÉRIVÉS BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES	170
(M) SYNTHÈSES ALTERNATIVES DE [1.1.1]PROPELLANES (POLY)SUBSTITUÉS	171
<b>PARTIE EXPÉRIMENTALE</b>	<b>173</b>
<b>I- ALKYL (PSEUDO)HALIDES AND GRIGNARD REAGENTS SYNTHESIS</b>	<b>174</b>
I.1. PRIMARY ALKYL HALIDES SYNTHESIS	175
I.2. PRIMARY SULFONIC ESTERS SYNTHESIS	182
I.3. SECONDARY ALKYL HALIDES SYNTHESIS	185
I.3.1. Acyclic secondary iodide synthesis	185
I.3.2. Cyclic secondary alkyl (pseudo)halides synthesis	195

I.4. SECONDARY CYCLIC SULFONIC ESTERS SYNTHESIS	204
I.5. GRIGNARD REAGENT SYNTHESIS	207
I.6. SYNTHESIS OF THE ELIMINATION AND DEHALOGENATION PRODUCTS OF S.1	208
<b>II- CROSS-COUPPLINGS WITH COBALT CATALYSIS</b>	<b>209</b>
II.1. CROSS-COUPPLING WITH CYCLOPROPYLMAGNESIUM BROMIDE	210
II.2. CROSS-COUPPLING WITH ISOPROPENYLMAGNESIUM BROMIDE G.4, 1-PROPENYLMAGNESIUM BROMIDE G.5, 2-METHYL-1-PROPENYLMAGNESIUM BROMIDE G.6	221
II.3. CROSS-COUPPLING WITH CYCLOBUTYLMAGNESIUM BROMIDE	225
II.4. CROSS-COUPPLING WITH OTHER GRIGNARD REAGENTS	227
II.5. CYCLOPROPANATION	228
<b>III- CROSS-COUPPLING WITH COPPER CATALYSIS</b>	<b>230</b>
III.1. CROSS-COUPPLING WITH THE BICYCLO[1.1.1]PENTANE GRIGNARD REAGENT SUBSTITUTED BY A <i>t</i> -BUTYL IN C3, G.7	232
III.2. CROSS-COUPPLING WITH THE BICYCLO[1.1.1]PENTANE GRIGNARD REAGENTS SUBSTITUTED BY AN AROMATIC GROUP AT C3, G.8 AND G.9	237

## REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier *Corinne Gosmini, Emmanuelle Schulz, Maxime Vitale, Luc Neuville et Vincent Ferey* d'avoir accepté de participer à ma soutenance de thèse et d'évaluer mon travail.

J'aimerais également remercier SANOFI d'avoir financé mes travaux de recherches et je voudrais particulièrement remercier *Vincent Ferey, Marc Daumas et Patrick Bernardelli* pour leur implication et les réunions que nous avons tenues. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

*Amandine Guérinot* : Peut-être que la perfection n'existe pas, mais si elle existait, tu en serais l'incarnation parfaite ! En tout cas, tu as su trouver le bon équilibre entre être disponible, donner des conseils, guider, suivre l'avancement de la thèse et me laisser la liberté et l'autonomie nécessaires pour que je me développe. Tu as été la meilleure chef pour moi et tu m'as beaucoup appris. Tu es une personne très compétente, ce qui se voit à travers ton parcours. Tu es également très humble, très calme et posée avec une grande empathie. Merci pour tout, professionnellement mais également personnellement ! Merci, merci, merci !

*Janine Cossy* : Je vous remercie de m'avoir accueillie dans le laboratoire et de m'avoir fait confiance pour travailler en collaboration avec Sanofi. Merci pour tout le temps que vous avez passé à relire mes rapports mensuels et ma thèse. Vous m'avez appris que tout doit avoir un enchaînement logique ! Merci également pour votre investissement tout au long de ma thèse, ce ne fut pas toujours facile, et je vous suis reconnaissante de ne pas avoir perdu patience, merci beaucoup.

Je remercie *Laurence Grimaud* de la collaboration que nous avons eue pour réaliser les études par voltampérométrie. Merci pour votre accueil ; venir dans vos laboratoires fut un réel plaisir. Vous avez également su rendre la compréhension des résultats obtenus plus simple et accessible pour des chimistes purement organiciens. Je remercie au passage vos étudiants et doctorants qui m'ont également aidée dans vos laboratoires.

Je remercie *Alexandre Pradal et Frédéric de Montigny* pour nos trois réunions de comité de suivi de thèse.

*Christophe Meyer* : Merci pour « l'animation » pendant les repas de midi. Les gens de la cave n'ont pas d'horaire fixe pour manger, mais il est vrai que déjeuner tard nous permet de passer du temps avec toi et c'est toujours un plaisir. Merci également pour tous tes conseils sur la chimie. Tes connaissances sont juste impressionnantes.

*Domingo Gomez Pardo et Véronique Bellosta* : Merci pour les moments passés durant les semaines de TP.

- Le laboratoire C3M, anciennement connu pour son nom de LCO, a vu ses nombres de groupes diminuer. L'un des groupes toujours debout et bien en vie c'est LA CAVE ! Nous sommes des survivants même si nous craignons un peu la lumière après toutes ces années enfermés au sous-sol.

Le plus grand MERCI à la deuxième blonde, la fameuse *Ondine PICOTTE* ! Rencontrée sur le carrelage beige-gris bizarre du bureau à la cave ! Et voilà qu'une histoire d'amitié était née. Sérieusement je ne sais pas ce que j'aurais fait sans toi. Bon, ok, je n'ai pas dépéri pendant ma première année de thèse alors que tu m'avais abandonnée, mais j'étais très contente quand tu es revenue. Merci d'être ma confidente, une fille complètement folle comme moi. Nos rires, nos délires. Merci pour ton écoute sur toutes mes histoires ! Merci pour ton soutien non-stop ! Les « autres » ne nous comprennent pas mais ce n'est pas important ! Courage, pour ta troisième année ! Ne m'oublie pas trop rapidement quand même ;)

*Thomas* : Tu es un personnage intéressant ! Merci tout d'abord pour ton aide au laboratoire, qu'il s'agisse de conseils pratiques/chimiques ou d'abattre les malédictions bien nombreuses des GC/MS. Merci pour nos discussions parfois très philosophiques (ou presque) ainsi que nos discussions sur des animés et des mangas ! La suite de l'animé « Food Wars » est sortie cet octobre, woop woop (si jamais tu as envie de la regarder) !

*Nicolas* : C'est bon, le duo Claire/Ondine est officiellement dissout au laboratoire ! Tu n'auras plus besoin de souffrir de nos délires ;) Merci pour ton aide et tes remarques pertinentes durant la rédaction ! Merci de toujours vouloir prêter main forte.

*Marta* : Marta Marta ! Ah ! Tu rayonnes ! Ton sourire est contagieux, tu as une belle âme et je te demande de ne pas changer ! Merci d'avoir voulu rester une année de plus à la cave ! Merci de me faire sentir moins seule en ne comprenant pas non plus toutes les expressions françaises. Merci également pour les quelques cours de danse que nous avons pris ensemble et pour la séance de musculation pour fabriquer tes petites crottes de polymère !

*Olivia* : Thank you for bringing some more craziness to the underground group ! You're doing great and keep on going !

*Nam* : Tes mousses sont bien intéressantes, tes setups chimiques également. Les polymères c'est un tout autre monde, mais c'est drôle à voir. Continue ton bon travail !

- Certaines personnes ayant vécu à la cave ont décidé de partir et d'affronter le monde au-dessus, à la lumière, sur terre, et je vais bientôt les rejoindre.

*Etienne* : Grand maître Etienne ! Ce fut un plaisir d'avoir partagé une très grande partie de mon expérience à la cave avec toi. Merci d'avoir écouté mes histoires quand il n'y avait personne d'autres autour. Tu es toujours une personne mystérieuse à mes yeux, mais tu es une belle personne.

*Laurine* : Merci de m'avoir formée en Master. Tu es impressionnante et tu m'as beaucoup appris !

*Morgan et Thibault* : Vous étiez le duo d'enfer de postdocs. Vous étiez compétents, drôles et juste indispensables au laboratoire ! Vous étiez parfaits pour la cave !

*Nisha* : Another gem who has been living in the underground world. Always shining and smiling ! It was a pleasure to know you.

Merci les stagiaires ! *Damien*, pour les substrats qui n'en faisaient qu'à leurs têtes et *Edwige*, pour les substrats nécessaires et les essais de couplage avec le cuivre !

- Le deuxième groupe qui ne mourra jamais au sein du C3M, mais qui devient de moins en moins équitable (où sont les femmes ?) : l'équipe des Meyers ! Vous que nous entendons très bien, quand vous fermez vos sceaux de déchets juste au-dessus de notre bureau !

*Alexandre* : Merci ! et courage pour le suite !

*Khalil* : Danseur (enfin, tu essaies), bonne humeur, positivité, écoute, drôle (à peu près), délirant ! Beaucoup de choses te décrivent. La vie au laboratoire ne serait pas pareille sans toi. Tu es un sacré caractère. Toujours là pour aider les autres ! Merci pour nos moments passés ensemble, merci pour avoir prêté ton oreille, laquelle écoute très bien ! Tu es un bel ami ! Un conseil : mets un antivolt sur ton ordinateur et enveloppe ton portable dans du papier bulle quand tu sors le soir.

*Tomas* : Le beau gosse, l'homme classe du laboratoire ! Le laboratoire a besoin de gens comme toi. Je n'ai jamais connu quelqu'un d'aussi efficace pour faire ses descriptions de spectres régulièrement. Et surtout je n'ai jamais connu quelqu'un, travaillant dans un laboratoire, qui ait des mains aussi douces que les tiennes ! C'est mieux que de la soie !

*Aziz* : Tu es quelqu'un de posé et de très calme. Tu dégages une aura de paix. Merci pour cela et pour la partie de smallworld chez toi.

*Gauthier* : Le petit barbu ! Quelle barbe en effet ! Merci de m'avoir appris tout ce que demande l'entretien d'une barbe ! Tu es une personne cool. Continue ton beau travail avec ton gaz spécial !

*Thomas* : Le seul nouveau de cette année ! Je pense qu'en peu de temps tu as su cerner les différents personnages du laboratoire. Tu m'as l'air d'être une personne sympa, cool et joyeuse. Je te dis courage pour les 3 années à venir, mais ne t'inquiète pas, tu es bien entouré.

- Le groupe en voie de disparition !

*Guillaume* ! The last survivor ! Tu es la preuve qu'il ne faut pas se fier à ses premiers jugements. Ondine et moi étions persuadées que tu étais un peu prétentieux péteux ! Mais on a eu tellement tort ! Ce n'est pas parce que les gens ont l'air confiant et portent une blouse bleue, qu'ils ne sont pas gentils. Tu es doux, attentionné et prêt à aider les gens si besoin. Je n'oublierai jamais ta danse au Mad Maker, c'était mythique ! Est-ce possible de commander une nouvelle danse pour ma soutenance ?

*Zeina* : L'horoscope est mort ! J'ai essayé de continuer la tradition sans toi, mais ce n'est juste pas pareil. Merci d'avoir été là quand j'en avais besoin et d'avoir râlé avec moi. Merci pour ton amour des bonbons japonais et de les avoir partagés. Merci pour la Japan Expo ! Tu as un grand cœur et tu dégages beaucoup de bonheur.

- Des groupes ont disparu, tout comme les dinosaures, mais j'ai eu l'opportunité de connaître une certaine personne !

*Tao Song* ! Too strong ! Thank you for all the times we played foosball on Friday nights ! You're one hell of a guy ! So kind ! Delicious food you brought to work ! I regret not going to your home to eat some of that delicious food when you proposed ! It was really a pleasure to know you.

- Peut-être que les groupes se font de moins en moins nombreux, mais au moins, une armée de post-docs est venue faire vivre l'aîle droite du couloir au premier étage !

*Kevin* : « How's it ? » Always up for a drink ! Always with a smile even when you complain. Always there to listen to me when I come by your lab ! Sorry for not coming up more often, but I did appreciate everytime I did. Thanks for the help for the preparation of interviews. Thank you for reminding me that I am really tidy in my lab ! You're hell of a guy, mate !

*Tao* : Always smiling as well ! What is up with all these happy people ? But thank you, you make me smile everytime I see you. We haven't talked much, but I can still see that you're a great guy ! Keep it up.

*Bertrand* : Le flexi-végétarien ! Non mais vraiment ? Flexi-végétarien. Je pense que cela dit tout sur ton personnage ! Un personnage plein de couleurs et de paillettes ! Tu écoutes de la bonne musique ! Merci pour nos moments et discussions !

*Pauline* : Une petite perle. Le laboratoire a besoin de gens comme toi, vraiment ! Merci d'être à peu près sur la même longueur d'onde que moi. Tu es douée et dotée d'une grande bonté !

*Mélanie* : Le monde de la chimie organique est tellement petit et je m'en rends de plus en plus compte. Tu as été ma prof de TP durant la licence, et voici que je te retrouve plusieurs années plus tard. Le pousse-seringue n'aura jamais été autant utilisé.

- Les post-docs qui nous ont abandonnés :

The weird Italian/Irish guy : Where has the craziness gone ? Oh, yeah it follows you around, and now you're gone \*cries\* ! Beer brewer ! Beer shower amateur ! I was glad I got to know you ! You're a giver, a good soul !

*Marion* : Tu caches bien ta craziness derrière ta douceur. Merci pour tout. Tu m'as un peu sauvée durant une période difficile. Tu m'as accueillie dans ton cercle d'amis et c'était rafraichissant. Tu es vraiment une belle personne. Merci aussi pour les quelques soirées de jeux de société avec le laboratoire chez toi. Merci aussi de m'avoir fait confiance pour m'occuper de ton chat et par là de prendre profit de la bibliothèque de jeux. Un petit merci à Mouton au passage.

*Geoffrey* : Tu es impressionnant. De par ton savoir mais également de par ta taille. Un duo parfait avec Andréa.

- Ceux qui font que l'ESPCI tourne !

*Isa et Hélène* ! Wow, quelle perte pour le LCO/C3M ! Vous êtes de belles personnes et êtes des stars dans votre travail ! You'll forever be missed ! Merci pour votre gentillesse et votre implication. Merci également pour les parties de Tarot !

*Arthur* : Merci pour les TP et pour l'aide informatique !

*L'équipe de STML* : Merci pour tous vos travaux effectués afin que les locaux ne se soient pas totalement effondrés (il y a eu du travail !). Les fuites d'eau ont été nombreuses. L'électricité a sauté bien plus d'une fois. La clim a arrêté de fonctionner, mais la clim d'appoint a travaillé sans relâche durant l'été. Les câbles ethernet ont dû être changés car ils n'étaient plus vraiment aux normes. Les rats sont morts sous nos sols et nos bureaux (douce odeur) et les cafards nous ont rendu visite plusieurs fois.

- Plusieurs personnes externes au laboratoire, mais toujours dans le milieu de la chimie, méritent des remerciements également !

*Marc Petit et Cédric Simon* : Premier stage en L3 pour voir ce qu'est le travail en laboratoire dans le domaine de la chimie organique. Merci de m'avoir fait confiance. Merci surtout de m'avoir montré que le travail peut être accompagné de moments délireux et d'une bonne ambiance (Cédric dans un carton = que de bons souvenirs). C'est grâce à vous que j'ai voulu continuer. Désolée, Cédric, pour ta main et désolée, Brendan, pour avoir été obligé de me former à la place de Cédric.

*G/wadys*, tu es mon amie de passions communes, dont les jeux, les animés/mangas et la couture de cosplays ! Juré, une fois la thèse finie, on se fait des journées couture avec comme accompagnement du chocolat NOIR ! Merci, pour les soirées passées ensemble et tous nos délires. En parallèle, merci également à Thibault pour tout ton aide et les moments passés ensemble !

*Fanny* ! Depuis le L1 qu'on se connaît ! Tu es unique et précieuse ! Merci pour notre amitié et merci de trouver mes snaps tarés tout aussi bien que mes snaps de chats ! Nous ne discutons plus autant qu'avant à cause de la distance mais je pense fort à toi.

*Jérémi*aaaa ! La seule personne que je connaisse qui arrive à faire une faute dans son prénom durant un examen ! Même si on ne s'est pas beaucoup vu durant nos thèses respectives (à 5-10 minutes de distance quand même), tu es un super ami. Merci pour les barbecues. Merci pour Minecraft.

- Si les collègues et les personnes pouvant comprendre la chimie sont importants pour la santé durant une thèse, la famille et les amis ne sont pas moins importants :

*Maman* : Tu as toujours cru en moi. Tu m'as toujours soutenue. Tu m'as toujours aidée pour que je puisse accomplir ce que je voulais. Je voulais partir à Paris faire mes études ; tu as fait en sorte que ce soit possible. Je suis partie au Canada ; tu m'as accompagnée mentalement pour que j'y arrive. Je sais bien qu'avec le recul, tu te dis que je suis partie assez tôt de la maison, mais je suis bien contente que tu m'aies soutenue et ne m'aies pas freinée dans mon élan. Merci pour tous nos coups de fil et maintenant messages facebook. Je ne pourrai jamais assez te remercier. Tu es une maman parfaite.

*Cécilia* : Sister sister sister ! We don't talk much, but we always carry each other in our hearts ! Thank you for your support, for thinking I'm a badass in my studies and career. Thank you for always believing in me.

Les grand parents, les Wagner et les Marianne: Merci à vous tous pour votre soutien. Vous êtes toujours là pour moi. Vous êtes tous au top ! Les vacances repos à Castet remplies d'amour. Nos discussions GM. Elke, tu es sur la bonne voie et je t'adore.

Les shadow runners ! *Thomas*, meilleur maître du jeu ! Pour de vrai, tu as toutes les qualités, toute l'imagination, tout le savoir qu'il faut et en plus tu es une superbe personne, toujours souriant. *Delphine*, j'espère que tu es prête pour bientôt prendre la relève. Même si je ne me fais aucun soucis ; tu seras un maître du jeu (maîtresse de jeu ?) à la hauteur. Le *Rodrigue* magique; tes sorts sont toujours de plus en plus inventifs. Parfois un peu trop, d'accord, mais c'est parfait. *Yip*, toujours aussi calme et posé, que ferions-nous sans le saucisson que tu ramènes ? *Lucrèce*, qui a dit qu'être un nain tout rond n'était pas the way of life ? Merci à vous tous de m'avoir accueillie dans Shadowrun en tant qu'elfe de nuit avec fourrure violette et cheveux rose ! Sincèrement votre panthère rose.

*Magali* : Un déménagement ? Une Magali ! Merci pour ton aide ! Faudra qu'on se refasse des soirées jeux de société et des journées couture.

*François* et *Lise* : Vous êtes venus dans ma vie juste avant que je ne commence ma thèse, mais maintenant que la thèse est finie, je n'ai pas l'intention de vous lâcher aussi vite. Vous êtes toujours là ! Toujours prêt pour le pire. Et surtout prêt à adopter Kiara ! Vous lui avez donné la meilleure vie.

*Alexis* : Merci d'être revenu dans ma vie. Tu me soutiens et me fais sourire au quotidien, merci d'être là, toujours. Tu me laisses me développer et grandir professionnellement mais également personnellement. C'est précieux et inestimable, je t'en suis très reconnaissante.

## LISTE DES ABREVIATIONS

Ac	acétyle
acac	acétylacétonato
ACHN	azobis(cyclohexanecarbonitrile)

Ad	adamantyl
alk	alkyle
app	apparent
APTS	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
aq.	Aqueux
Ar	aromatique
bipy	2,2'-bipyridine
Bn	benzyle
brsm	par rapport au produit de départ (by resting starting material)
Bu	butyle
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbone
C	concentration
CCM	chromatographie sur couche mince
Cf	se conférer à
Cy	cyclohexyle
d	distance ou doublet
DAIB	(diacétoxyiodo)benzène
dba	dibenzylidèneacétone
DCE	dichloroéthane
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (density functional theory)
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DIBAL-Hhydrure	diisobutylaluminium
DMA	diméthylamine
DMAP	4-( <i>N,N</i> -diméthylamino)pyridine
dme / glyme	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppbz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
dppe	diphénylphosphine-éthane
dppf	bis(diphénylphosphino)ferrocène
dpph	diphénylphosphine-hexane
dppp	diphénylphosphine-propane
<i>ee</i>	excès énantiomérique
E	potentiel
E.A.	électrode auxiliaire
EC	concentration efficace
ECS	électrode au calomel saturée
él. réd.	élimination réductrice
EI	impact électronique (electronic impact)
équiv	équiv
E.R.	électrode de références
Et	éthyle
E.T.	électrode de travail
FG	groupe fonctionnel (functional group)
Ph	phényle
Phe	phénylalanine
GC	chromatographie en phase gazeuse (gas chromatography)
h	heure
hal	halogénure
hétéroAr	hétéroaromatique

hex	hexyle
HMPA	hexaméthylphosphoramide
Homo	produit d'homocouplage
HPLC	chromatographie en phase liquide (high pressure liquid chromatography)
HRMS	spectrométrie de masse à haute résolution (high resolution mass spectrometry)
Hz	Hertz
i	courant
IC <sub>50</sub>	concentration inhibitrice médiane
Im	imidazole
<i>i</i> -Pr	isopropyle
IR	infrarouge
j	jour
K <sub>i</sub>	constante d'inhibition
L	ligand
LDA	diisopropylamide de lithium
LED	diode électroluminescente (light-emitting diode)
Leu	leucine
LG	groupe partant (leaving group)
<i>m</i>	<i>méta</i>
M	molaire (mol/L)
Me	méthyle
Mes	mésityle
MeTHF	2-méthyltétrahydrofurane
min	minute
mp	point de fusion (melting point)
MS	spectroscopie de masse (mass spectrometry)
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyl éther
<i>m</i> -CPBA	acide métachloroperbenzoïque
MOM	méthoxyméthyle
Ms	mésyle / méthanesulfonate
NaHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
nd	non déterminé
-	non présent ou non déterminé
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique ( <i>N</i> -heterocyclic carbene)
NMO	<i>N</i> -méthylmorpholine <i>N</i> -oxyde
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
nOe	nuclear overhauser effect
Np	naphtalène
<i>o</i>	<i>ortho</i>
Oct	octyle
Ox	oxydant
<i>p</i>	<i>para</i>
P	groupement protecteur
pent	pentyle
Ph	phényle
Bpin	bis(pinacolato)diboron
Q-Phos	1,2,3,4,5-pentaphényl-1'-(di- <i>tert</i> -butylphosphino)ferrocène
quant.	quantitatif
R	substituant quelconque

<i>rd</i>	rapport diastéréoisomérique
Rdt	rendement
Red	réducteur
RMN	résonance magnétique nucléaire (nuclear magnetic resonance)
RuPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropylbiphényle
RX	dérivé halogéné
s	seconde ou singulet
SET	transfert monoélectronique (single electron transfer)
SM	produit de départ (starting material)
t	temps
T	température
t.a.	température ambiante
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TEMPO	2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy
TES	triéthylsilyle
TM	produit souhaité (target molecule)
Tf	triflate / trifluorométhanesulfonyle
THF	tétrahydrofurane
TMCD	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylcyclohexanediamine
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthyléthylènediamine
TMP	tétraméthylpipéridine
TMPDA	<i>N,N,N',N'</i> -tétraméthylpropanediamine
TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle / <i>p</i> -toluènesulfonyle
TTMSS	tris(triméthylsilyl)silane
$\tau_c$	conversion
v	vitesse
V	Volt
W	Watt
Xantphos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène

## AVANT-PROPOS

Ce manuscrit comporte deux chapitres distincts.

Le premier chapitre est consacré aux couplages croisés entre des (pseudo)halogénure d'alkyle et des réactifs de Grignard cyclopropanique et cyclobutanique. Ce chapitre comprend tout d'abord une étude bibliographique sur les systèmes catalytiques permettant de réaliser des couplages croisés entre des (pseudo)halogénures et des organométalliques cyclopropaniques et cyclobutaniques, suivie d'un bref résumé sur les couplages croisés, catalysés par des sels de cobalt, impliquant des (pseudo)halogénures d'alkyle. Nos résultats concernant la mise au point des conditions réactionnelles et de leur optimisation pour réaliser un couplage entre des iodures d'alkyle et les réactifs de Grignard cyclopropanique et cyclobutanique ainsi que des réactifs de Grignard vinyliques, catalysés par des sels et complexes de cobalt sont ensuite présentés suivi de la généralisation du couplage. Une dernière partie est consacrée à l'étude mécanistique du couplage. Une étude bibliographique sur les études mécanistiques existantes et concernant des réactions catalysées par des sels et des complexes de cobalt est présentée. L'étude mécanistique de notre couplage par voie électrochimie est ensuite présentée. Celle-ci a été effectuée en collaboration avec le Dr. Laurence Grimaud (ENS).

Le deuxième chapitre est consacré aux couplages croisés entre des (pseudo)halogénures et des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques. Ce chapitre comprend une étude bibliographique sur les propriétés du bicyclo[1.1.1]pentane et de son précurseur, le [1.1.1]propellane. L'obtention des motifs bicyclo[1.1.1]pentaniques à partir du [1.1.1]propellane est ensuite décrite, en mettant l'accent sur la formation de réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques qui peuvent être utilisés dans des couplages croisés. La dernière partie de cette étude bibliographique est consacrée aux couplages croisés de type alkyle-alkyle employant des réactifs de Grignard tertiaire. Nos résultats concernant un couplage croisé entre des (pseudo)halogénures d'alkyle primaires et secondaires et des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques utilisant un système catalytique au cuivre sont ensuite exposés. Tout d'abord la synthèse des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques est décrite puis la mise au point des conditions réactionnelles et de leur optimisation suivie de la généralisation du couplage sont présentés.

La numérotation des composés décrits dans ce manuscrit a été réalisée de la manière suivante :

Dans les parties bibliographiques :

- La numérotation de toute molécule sera précédée du numéro de chapitre. Par exemple : pour le chapitre I, la molécule 23 sera notée **I.23**.

Dans les parties résultats, indépendamment du chapitre :

- La numérotation des substrats engagés dans des couplages sera précédée de la lettre **S**. Par exemple **S.1**.
- La numérotation des réactifs de Grignard sera précédée par la lettre **G**. Par exemple **G.1**.
- La numérotation des produits de couplage sera précédée de la lettre **P**. Par exemple **P.1**.
- Toute autre molécule dans les parties résultats sera numérotée en fonction de leur ordre d'apparition et cette numérotation ne sera précédée d'aucune lettre.

## INTRODUCTION GÉNÉRALE : MOLÉCULES 3D ET CHIMIE MÉDICINALE

Depuis 1997, dans le but d'accéder à des molécules pouvant être de bons candidats médicaments, la « règle des 5 », établie par Lipinski, est suivie par les chimistes médicinaux; à savoir, le composé doit avoir un poids moléculaire en-dessous de 500, avoir un nombre de donneurs de liaisons hydrogène en-dessous de 5, avoir un nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes en-dessous de 10 et avoir un coefficient de partage log[P] en-dessous de 5.<sup>1,2</sup> Bien que tous les médicaments ne respectent pas systématiquement ces règles, elles donnent une ligne directrice dans la conception de nouveaux principes actifs. L'étude de la relation structure/activité biologique (RSA) et les études des propriétés physico-chimiques d'une molécule sont des domaines de recherche cruciaux en chimie médicinale. La différence d'impact de certains motifs, fréquemment rencontrés dans les médicaments, sur les propriétés physico-chimiques des molécules est particulièrement étudié.<sup>3</sup>

La majorité des médicaments présents sur le marché présentent au moins un cycle aromatique, démontrant l'importance de ce groupement pour la bioactivité d'une molécule.<sup>4</sup> Les cycles aromatiques peuvent augmenter le taux de cristallinité et la température de fusion, apporter une restriction conformationnelle, et surtout permettre de fortes interactions avec la cible, notamment dans le cas des protéines ( $\pi$  stacking, liaisons aromatique-H par interaction « edge-to-face », stabilisation cation- $\pi$ ). Malgré l'importance de ces noyaux aromatiques, permettant l'interaction entre un médicament et le récepteur, leur présence dans une molécule peut poser quelques problèmes. En effet, ces noyaux aromatiques peuvent conférer à la molécule une lipophilie élevée, une faible solubilité et être à l'origine de la toxicité.<sup>5,6</sup> Pour contrebalancer ces effets indésirables, des fonctions polaires peuvent être introduites tandis que des groupements lipophiles peuvent être supprimés, ou les noyaux aromatiques peuvent être remplacés par des bioisostères. Rappelons qu'un bioisostère est un groupement ou un substituant qui en même un autre, tout en possédant des propriétés physico-chimiques semblables. Le bioisostère est peu influant sur l'activité biologique ou la physiologie, mais il change la structure d'une molécule de départ permettant d'améliorer certaines propriétés telles que la solubilité. Ces différentes méthodes ont toutes fait leur preuve dans l'amélioration des propriétés physico-chimiques de molécules. Signalons, qu'au-dessus de trois cycles aromatiques dans une molécule, les effets négatifs prennent place automatiquement, rendant l'emploi de bioisostères, plus attractif.

Par ailleurs, plusieurs études ont été menées afin de montrer une corrélation entre le nombre de cycles aromatiques et le nombre de carbones hybridés  $sp^3$  présent dans un candidat médicament avec l'avancée dans les essais cliniques jusqu'à la mise sur le marché. Lovering *et al.* ont montré que plus le pourcentage de carbones  $C(sp^3)$  par rapport au nombre total de carbone d'une molécule était élevé (facteur  $F_{sp^3}$ ), plus la molécule avait des chances d'évoluer dans les phases d'essais cliniques et d'être approuvée et commercialisée en tant que médicament (Figure 1). Suite à ce constat, une nouvelle tendance visant à favoriser les structures tridimensionnelles par rapport aux motifs plans s'est développée, « il faut s'éloigner de la planéarité », « escape from flatland » en anglais.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Lipinski, C. A. *J. Pharma. Toxicol. Methods.* **2000**, *44*, 235-249.

<sup>2</sup> D'autres règles existent telles que la « 3/75 » de Pfizer en rapport avec la toxicité ( $cLogP < 3$  et polar surface area (PSA)  $> 75$ ) et la « 4/400 » de GSK pour favoriser les propriétés d'absorption, de distribution, de métabolisme, d'excrétion et de toxicologie (ADMET) ( $cLogP < 4$  et  $Mw < 400$ ).

<sup>3</sup> Par exemple le Daklinza (daclatasvir).

<sup>4</sup> Signalons que l'introduction de groupement aromatique sur une molécule est facile, peu coûteuse grâce à l'utilisation d'outils synthétiques (Friedel-Craft,  $SN_{ar}$ , couplage croisés). De plus, une diversité de noyaux aromatiques peuvent être introduits sur une molécule car un grand nombre d'entre eux sont disponibles commercialement. Ward, S. E.; Beswick, P. *Expert Opinion on Drug Discovery* **2014**, *9*, 995-1003.

<sup>5</sup> Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F. *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 1011-1020.

<sup>6</sup> Fournier, J.-F.; Bouix-Peter, C.; Duvert, D.; Luzy, A.-P.; Ouvry, G. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3231-3236.

<sup>7</sup> (a) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752-6756. (b) Lovering, F. *Med. Chem. Commun.* **2013**, *4*, 515.

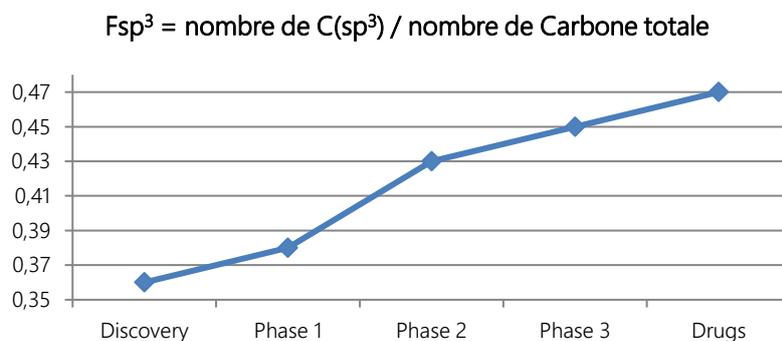


Figure 1

Ainsi, il est apparu important de pouvoir remplacer un noyau aromatique par un motif possédant une structure tridimensionnelle.<sup>8</sup> Plusieurs cycloalkyles ont été reconnus comme bioisostères du groupement phényle, à savoir le cyclopropane, le cyclobutane le bicyclo[1.1.1]pentane, le cubane et l'adamantane. Dans ce manuscrit nous nous intéresserons plus particulièrement au cyclopropane, au cyclobutane et au bicyclo[1.1.1]pentane (Figure 2).



Figure 2

Afin de pouvoir remplacer les cycles aromatiques d'une molécule par des cycles tendus, le développement d'outils synthétiques simples permettant d'introduire ces motifs est nécessaire. L'objectif de ce travail de thèse consistait à mettre au point des couplages croisés simples, économiques et généraux permettant l'introduction d'un cyclopropyle, d'un cyclobutyle ou d'un bicyclo[1.1.1]pentyle sur des halogénures d'alkyle (Schéma 1).

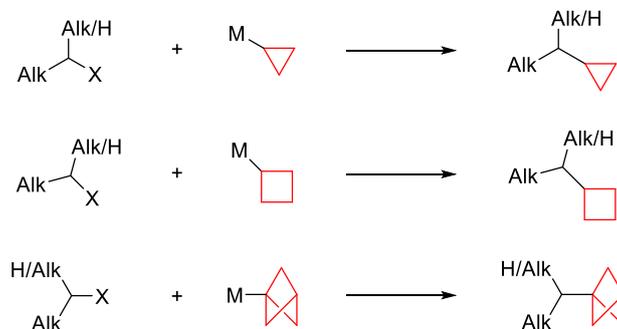


Schéma 1

<sup>8</sup> Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5514–5533.

# CHAPITRE 1

SYNTHÈSE ET INTRODUCTION DE CYCLOPROPANES ET DE CYCLOBUTANES PAR COUPLAGE CROISÉ  
CATALYSÉ PAR DES MÉTAUX DE TRANSITION



## A- SYNTHÈSE ET INTRODUCTION DE DÉRIVÉS CYCLOPROPANIQUE ET CYCLOBUTANIQUE

Le cyclopropane et le cyclobutane sont présents dans un grand nombre de produits naturels et sont également utilisés en tant que bioisostère du groupement phényle ou de groupements alkyles. La description de leurs propriétés sera donnée dans ce chapitre et sera accompagnée d'exemples de produits naturels et de molécules bioactives incorporant un motif cyclopropane ou cyclobutane. La bibliographie concernant les synthèses de cyclopropanes et de cyclobutanes sera brièvement présentée. Les couplages croisés impliquant soit le cyclopropane ou le cyclobutane seront également décrites. La partie concernant le motif cyclopropane est indépendante de la partie concernant le motif cyclobutane.

### I- LE CYCLOPROPANE

#### I.1. Propriétés et intérêt des cyclopropanes

Le motif cyclopropane est présent dans plus de 50 produits naturels (terpénoïdes, stéroïdes, alcaloïdes etc.).<sup>9,10,11</sup> Il s'agit d'un pharmacophore qui peut, par sa tension de cycle, permettre le stockage de l'énergie. C'est ainsi que les plantes utilisent l'acide 1-aminocyclopropanecarboxylique comme précurseur de l'hormone végétale, l'éthylène, molécule nécessaire, entre autres, à la germination des graines et à combattre le stress environnemental.<sup>12</sup>

Le cyclopropane est un cycle contraint contenant une énergie de tension de cycle de 27.5 kcal/mol.<sup>13</sup> L'énergie de tension de cycle est décrite comme étant la différence d'enthalpie de formation entre le composé contraint et un modèle « non contraint » possédant un nombre équivalent de carbones. Dans le cas particulier des cycloalcanes contraints, le cyclohexane est utilisé en tant que modèle en le considérant comme étant sans contrainte malgré ses six conformations *gauches*.<sup>14</sup>

Le cyclopropane contient trois atomes de carbones obligatoirement coplanaires. Cette coplanarité entraîne une contrainte de cycle puisque les hydrogènes et/ou les substituants présents sur le cycle sont dans une conformation éclipsée (Figure 3, 1). De plus, le cyclopropane étant un petit cycle, une contrainte angulaire y est présente. Cependant, le cyclopropane arrive à diminuer ces contraintes grâce à des liaisons de type « bananes » (« bent bonds »), puisque la densité électronique se situe en dehors des lignes de centre entre les carbones (Figure 3, 2). Les carbones formant le cyclopropane possèdent 16% de caractère s et 84% de caractère p (contre 25% de s et 75% de p pour un carbone de type  $sp^3$  classique). Les liaisons C-C du cyclopropane sont donc plus fragiles que celles présentes dans un alcane acyclique (énergie de dissociation de 65 kcal/mol contre 84 kcal/mol). Les liaisons possèdent un fort caractère de liaison  $\pi$ , conférant au cyclopropane une réactivité proche de celle des oléfines.

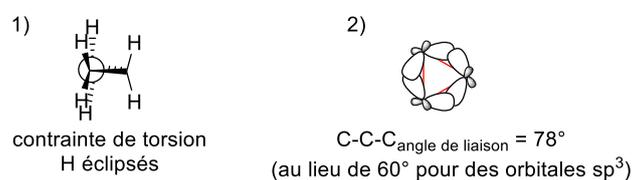


Figure 3

<sup>9</sup> Fan, Y.-Y.; Gao, X.-H.; Yue, J.-M. *Sci. China Chem.* **2016**, *59*, 1126–1141.

<sup>10</sup> Chen, D. Y.-K.; Pouwer, R. H.; Richard, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4631.

<sup>11</sup> Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1625–1648.

<sup>12</sup> Pirrung, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 711–718.

<sup>13</sup> Wiberg, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 312–322.

<sup>14</sup> L'enthalpie de formation  $\Delta H$  du cyclohexane est de -29.5 kcal/mol, ce qui correspond à -4.92 kcal/mol par méthylène. Le cyclopropane constitué de trois méthylènes devrait alors avoir une enthalpie de formation de -14.75 kcal/mol. Etant donné que la valeur observée est de +12.73 kcal/mol, l'énergie de contrainte correspondant à la différence, est de +27.5 kcal/mol.

Il a été montré par spectroscopie UV que les orbitales  $\sigma$  du cyclopropane peuvent entrer en conjugaison avec des orbitales  $p$  adjacentes ou avec des orbitales  $\pi$ , si le cyclopropane est substitué par un aromatique. Cependant, cette conjugaison ne peut exister que si le cyclopropane adopte la bonne conformation par rapport au système  $\pi$  (angle dièdre  $\theta = 0^\circ$ ), appelée conformation bissectée. Seule une légère préférence pour la conformation bissectée d'aryle cyclopropanes a été démontrée, sachant qu'à température ambiante (t.a.), la rotation de la liaison  $C_{\text{aryle}}-C_{\text{cyclopropyle}}$  est libre (Figure 4).<sup>15</sup>

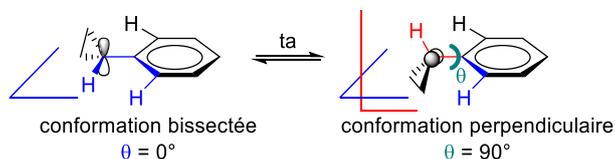


Figure 4

Du fait des propriétés inhérentes au cyclopropane, ce dernier a suscité un grand intérêt de la part des théoriciens et des chimistes de synthèse,<sup>16</sup> et il a été identifié comme un motif structural attractif par les chimistes médicaux.<sup>17</sup> D'une part, par sa petite taille, le cyclopropane est un bioisostère des groupements méthyle, éthyle et *iso*-propyle.<sup>18</sup> Il est également possible de remplacer le motif *N*-Et par un *N*-cyclopropyle qui est métaboliquement stable puisqu'il n'est pas oxydé par le cytochrome P450. D'autre part, grâce à son caractère  $\pi$ , le cyclopropane peut être un bioisostère d'oléfines<sup>19</sup> et d'aromatiques.<sup>20</sup> Le cyclopropane permet de diminuer la lipophilie des molécules et d'augmenter leur stabilité, deux critères importants pour le développement d'un médicament.<sup>21</sup>

De façon bénéfique, la compagnie Bristol-Myers Squibb a remplacé un groupement phényle au sein d'une bibliothèque de biphényles *ortho* substitués, inhibiteurs du facteur de coagulation Xa (FXa), par un cyclopropane  $\alpha$  substitués.<sup>22,23</sup> Ce remplacement a permis non seulement de diminuer le nombre de groupements phényle mais a également permis d'engendrer une grande diversité structurale. Les mesures de constante d'inhibition ( $K_i$ )<sup>24</sup> vis-à-vis du facteur de coagulation Xa, et la mesure de la concentration efficace ( $EC_{2x}$ )<sup>25</sup> ont montré que le remplacement d'un groupement aryle par un cyclopropane, confère aux aryle cyclopropanes une meilleure affinité pour la cible biologique et une meilleure activité anticoagulante que les biaryles correspondants. Le meilleur résultat a été obtenu lorsque le groupement R' est une *N,N*-diméthylamine (Figure 5).

<sup>15</sup> Gagnon, A.; Duplessis, M.; Fader, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, *42*, 1–69.

<sup>16</sup> Faust, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251–2253.

<sup>17</sup> Vyzir, I.; Iminov, R.; Tverdokhlebov, A.; Tolmachev, A.; Shcherbatiuk, A.; Mykhailiuk, P.; Biitseva, A. *Synthesis* **2015**, *47*, 3963–3971.

<sup>18</sup> Le, T. G.; Kundu, A.; Ghoshal, A.; Nguyen, N. H.; Preston, S.; Jiao, Y.; Ruan, B.; Xue, L.; Huang, F.; Keiser, J.; Hofmann, A.; Chang, B. C. H.; Garcia-Bustos, J.; Wells, T. N. C.; Palmer, M. J.; Jabbar, A.; Gasser, R. B.; Baell, J. B. *J. Med. Chem.* **2019**.

<sup>19</sup> Sampson, P. B.; Liu, Y.; Forrest, B.; Cumming, G.; Li, S.-W.; Patel, N. K.; Edwards, L.; Laufer, R.; Feher, M.; Ban, F.; Awrey, D. E.; Mao, G.; Plotnikova, O.; Hodgson, R.; Beletskaya, I.; Mason, J. M.; Luo, X.; Nadeem, V.; Wei, X.; Kiarash, R.; Madeira, B.; Huang, P.; Mak, T. W.; Pan, G.; Pauls, H. W. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 147–169.

<sup>20</sup> Abe, H.; Kikuchi, S.; Hayakawa, K.; Iida, T.; Nagahashi, N.; Maeda, K.; Sakamoto, J.; Matsumoto, N.; Miura, T.; Matsumura, K.; Seki, N.; Inaba, T.; Kawasaki, H.; Yamaguchi, T.; Kakefuda, R.; Nanayama, T.; Kurachi, H.; Hori, Y.; Yoshida, T.; Kakegawa, J.; Watanabe, Y.; Gilmartin, A. G.; Richter, M. C.; Moss, K. G.; Laquerre, S. G. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 320–324.

<sup>21</sup> Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8712–8756.

<sup>22</sup> Conformation perpendiculaire préférée par rapport à la conformation bissectée avec une substitution alkyle en  $\alpha$ .

<sup>23</sup> Qiao, J. X.; Cheney, D. L.; Alexander, R. S.; Smallwood, A. M.; King, S. R.; He, K.; Rendina, A. R.; Luetzgen, J. M.; Knabb, R. M.; Wexler, R. R.; Lam, P. Y. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *4118*–4123.

<sup>24</sup>  $K_i$  correspond à la constante de dissociation du complexe « enzyme-inhibiteur ».

<sup>25</sup>  $EC_{2x}$  correspond à la concentration en inhibiteur nécessaire pour conduire à 50% de l'activité maximale d'une enzyme.

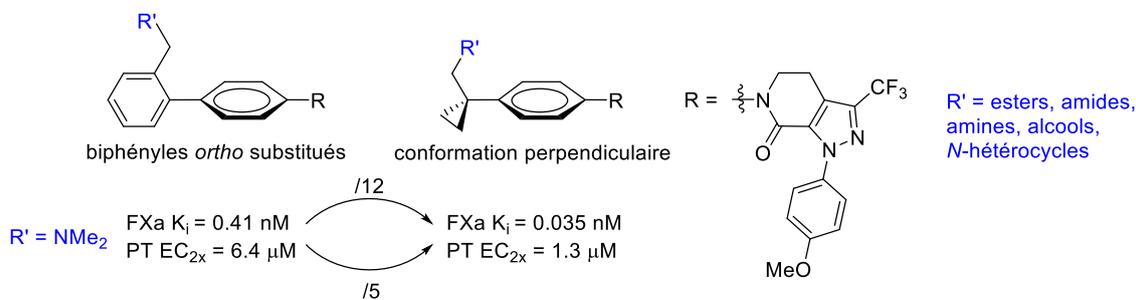


Figure 5

## I.2. Synthèse et introduction de cyclopropanes

### I.2.1. Généralités

Depuis la première synthèse du cyclopropane, en 1882 par August Freund, à partir du bromure de triméthylène (1,3-dibromopropane) par traitement du sodium,<sup>26</sup> le cyclopropane a suscité l'intérêt des chimistes de synthèse.<sup>27</sup> De nombreuses méthodes ont été développées pour accéder à des cyclopropanes fonctionnalisés soit par construction du cycle à trois chaînons (Schéma 2) soit par fonctionnalisation d'un cyclopropane ou cyclopropène (Schéma 3).

Signalons que la majorité des méthodes repose sur la construction du cycle à trois chaînons (Schéma 2).<sup>28</sup> C'est ainsi que l'addition de carbènes sur des oléfines, soit par réaction de Simmons-Smith,<sup>29</sup> de Corey-Chaykovsky,<sup>30</sup> de Kulinkovich-de Meijere<sup>31</sup> ou en effectuant la décomposition d'un composé diazo<sup>32</sup> a permis de former des cyclopropanes (Schéma 2, voie a). Des réactions de fermeture de cycle par substitution nucléophile intramoléculaire ou par cyclisation d'un biradical 1,3 sont également d'excellentes méthodes pour accéder à des cyclopropanes (Schéma 2, voie b).<sup>33</sup> Des contractions de cyclobutanes et dérivés<sup>34</sup> ou encore de 2-pyrazolines (réaction de Kizhner)<sup>35</sup> permettent également d'accéder à des cyclopropanes (Schéma 2, voie c). Les cycloisomérisations mettant en jeu des composés insaturés (alcènes, alcyne) ont également été utilisées pour accéder à des squelettes intéressants incorporant des cyclopropanes (Schéma 2, voie d).<sup>27</sup>

<sup>26</sup> Freund, A. *Journal für Praktische Chemie* **1882**, *26*, 367–377.

<sup>27</sup> Wu, W.; Lin, Z.; Jiang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7315–7329.

<sup>28</sup> (a) Martín-Heras, V.; Parra, A.; Tortosa, M. *Synthesis* **2018**, *50*, 470–484. (b) Bos, M.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4950–4961. (c) Ebner, C.; Carreira, E. M. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11651–11679.

<sup>29</sup> (a) Première fois que ICH<sub>2</sub>ZnI a été synthétisé : Emschwiller, G. *Comptes Rendus Acad. Sci.* **1929**, *1*, 1555–1556. (b) papiers séminaux : Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5323–5324. *Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 4256–4264. (c) Friedrich, E. C.; Niyati-Shirkhodae, F. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2202–2205. Nakamura, M.; Hirai, A.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2341–2350. (d) Revues : Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041–7095. (e) Publications récentes sélectionnées : Voituriez, A.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1244–1250. Lévesque, É.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1490–1493.

<sup>30</sup> (a) Papier séminal : Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364. (b) Publications récentes sélectionnées : Midura, W. H.; Cypriak, M.; Rzewnicka, A.; Krysiak, J. A.; Sieroń, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2064–2074. Cyr, P.; Flynn-Robitaille, J.; Boissarie, P.; Marinier, A. *Organic Letters* **2019**. (c) Variante avec un ylure d'ammonium : Papageorgiou, C. D.; Dios, M. A. C. de; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641–4644.

<sup>31</sup> (a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. *Synthesis* **1991**, *1991*, 234–234. (b) Chaplinski, V.; Meijere, A. de. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 413–414.

<sup>32</sup> (a) Revue sur les composés diazo : Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKerverve, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981–10080. (b) Revues : Doyle, M. P.; Forbes, D. C. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911–936. Zhang, Z.; Wang, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6577–6605. (c) Publications récentes sélectionnées : Chanthamath, S.; Iwasa, S. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2080–2090. Chawner, S. J.; Cases-Thomas, M. J.; Bull, J. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5015–5024.

<sup>33</sup> (a) Chan, T. H.; Wallace, I. H. M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 799–802. (b) Fleming, I.; Urch, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4591–4594. (c) Katagiri, T.; Irie, M.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2423–2425. (d) Boesen, T.; Fox, D. J.; Galloway, W.; Pedersen, D. S.; Tyzack, C. R.; Warren, S. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 630. (e) Tollefson, E. J.; Erickson, L. W.; Jarvo, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9760–9763.

<sup>34</sup> (a) Conia, J. M.; Salaun, J. R. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 33–40. (b) Estieu, K.; Ollivier, J.; Salaun, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 623–624. (c) Petrov, V. A.; Marshall, W. J. *Fluor. Chem.* **2012**, *133*, 61–66. (d) Baumann, A. N.; Schüppel, F.; Eisold, M.; Kreppel, A.; de Vivie-Riedle, R.; Didier, D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4905–4921.

<sup>35</sup> Lewis, D. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11704–11712.

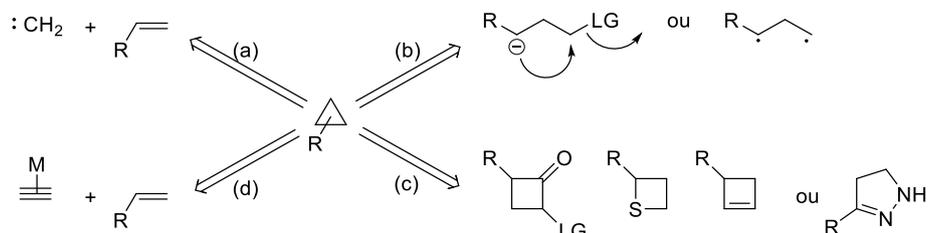


Schéma 2

Une alternative à la construction de cyclopropanes est leur fonctionnalisation (Schéma 3). Cette stratégie peut être particulièrement attractive, notamment dans l'optique d'une introduction tardive d'un cyclopropane sur une molécule fonctionnalisée. Ainsi, l'accès à des cyclopropanes fonctionnalisés peut être réalisés à partir de cyclopropènes,<sup>36</sup> à partir d'un cyclopropane par activation d'une liaison C-H,<sup>37</sup> en utilisant un couplage croisé entre un métalla-cyclopropane et un (pseudo)halogénure ou encore en utilisant un couplage croisé entre un (pseudo)halogéno-cyclopropane et un organométallique (Schéma 3). La première partie de cette étude bibliographique sera consacrée aux couplages croisés entre des (pseudo)halogénures et des réactifs organométalliques cyclopropaniques catalysés par des métaux de transition.

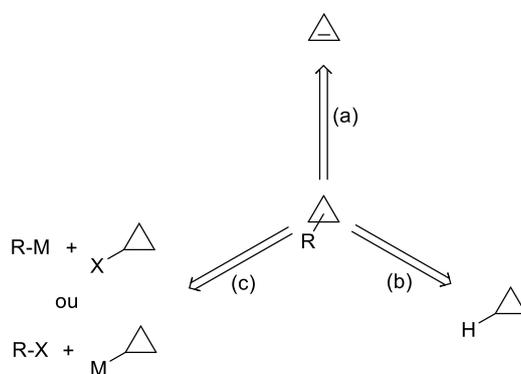


Schéma 3

### 1.2.2. Introduction du motif cyclopropane par couplage croisé

Les couplages croisés constituent un outil synthétique puissant permettant de former des liaisons C-C. Le prix Nobel de chimie, en 2010, a été décerné à Heck, Negishi et Suzuki pour récompenser leurs travaux sur les couplages croisés catalysés par le palladium. Les couplages croisés sont désormais largement utilisés à l'échelle industrielle et le couplage de Suzuki-Miyaura est le plus employé parmi les différents couplages croisés existants (Hiyama, Suzuki, Suzuki-Miyaura, Kumada-Corriu, Negishi, Stille, Heck et Sonogashira).<sup>38</sup> En chimie médicinale, l'avantage majeur des couplages croisés est d'accéder rapidement à des bibliothèques de molécules d'intérêt par simple variation d'un des partenaires. Ainsi l'introduction de cyclopropane par couplage croisé est une stratégie qui a largement été exploitée en synthèse de molécules complexes. Deux méthodes peuvent être utilisées (Schéma 4) :

- 1) un couplage entre un halogéno-cyclopropyle et un dérivé organométallique,
- 2) un couplage entre un dérivé halogéné et un métallacyclopropane.<sup>39</sup> Cette seconde méthode peut permettre d'introduire tardivement un motif cyclopropane sur des molécules fonctionnalisées. Pour notre part, nous avons focalisé notre étude bibliographique sur cette dernière méthode.

<sup>36</sup> (a) Parra, A.; Amenós, L.; Guisán-Ceinos, M.; López, A.; García Ruano, J. L.; Tortosa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15833–15836. (b) Tian, B.; Liu, Q.; Tong, X.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1116–1122. (c) Dian, L.; Müller, D. S.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6783–6787.

<sup>37</sup> Sustac Roman, D.; Charette, A. B. In *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization II*; Dixneuf, P. H., Doucet, H., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2015; Vol. 56, pp 91–113.

<sup>38</sup> Brown, D. G.; Boström, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.

<sup>39</sup> Une troisième méthode consiste à réaliser un couplage réducteur entre deux (pseudo)halogénures, l'un comportant le motif cyclopropane. Un exemple sélectionné : Liu, J.-H.; Yang, C.-T.; Lu, X.-Y.; Zhang, Z.-Q.; Xu, L.; Cui, M.; Lu, X.; Xiao, B.; Fu, Y.; Liu, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15334–15338.

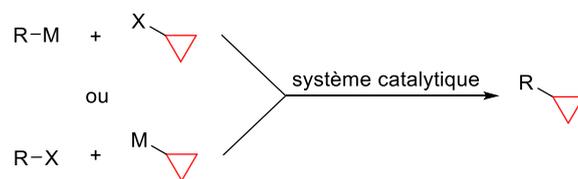


Schéma 4

Dans la bibliographie, de nombreux couplages croisés catalysés par des métaux de transition mettant en jeu des métallacyclopropanes et des partenaires aromatiques ont été rapportés. Signalons que peu d'exemples impliquant des partenaires alkyles sont décrits, les (pseudo)halogénures d'alkyle étant plus difficile à coupler avec des organométalliques qu'avec des halogénures aromatiques ou vinyliques.<sup>40</sup> Cette difficulté provient du fait que la liaison C(sp<sup>3</sup>)-X est plus forte que la liaison C(sp<sup>2</sup>)-X et l'absence d'orbitales  $\pi$  rend les complexes organométalliques, issus de l'étape d'addition oxydante, plus instables car ils sont sujets à des  $\beta$ -H éliminations.<sup>41</sup>

La première partie de cette étude bibliographique sera consacrée aux couplages croisés entre des métallacyclopropanes et des (pseudo)halogénures aromatiques et vinyliques. Sans chercher à être exhaustive, une classification selon le métal employé sera réalisée. Dans un second temps, les couplages impliquant des métallacyclopropanes et des (pseudo)halogénures d'alkyle seront décrits.

#### 1.2.2.1. COUPLAGES CROISÉS ENTRE DES MÉTALLACYCLOPROPANES ET DES (PSEUDO)HALOGÉNURES AROMATIQUES ET VINYLIQUES

Les couplages croisés impliquant des métallacyclopropanes et des (pseudo)halogénures aromatiques catalysés par le palladium, ont été intensivement étudiés. Les exemples présentés ci-dessous ont été choisis en raison de leur grande tolérance fonctionnelle et de leur large champ d'application.

- Catalyse au palladium

Divers métallacyclopropanes non fonctionnalisés ont été couplés avec des (pseudo)halogénures aromatiques diversement substitués. Des complexes de palladium ont permis de réaliser le couplage chimiosélectif de l'acide cyclopropylboronique **1.1**,<sup>42</sup> ou du bromure de cyclopropylmagnésium **1.2**<sup>43</sup> ou encore du tricyclopropylindium **1.3**<sup>44</sup> avec des (pseudo)halogénures (hétéro)aromatiques fonctionnalisés (Schéma 5). Par exemple, un couplage de Suzuki impliquant l'acide cyclopropylboronique **1.1** a montré une grande tolérance fonctionnelle vis-à-vis de groupements électro-donneurs et électro-attracteurs permettant d'introduire le cyclopropane sur le bromofurane ou la bromopyridine (Schéma 5, voie a). Un couplage de Negishi mettant en jeu le cyclopropylzincique formé *in situ* à partir du bromure de cyclopropylmagnésium **1.2** (ZnBr<sub>2</sub> cat.) avec une variété de bromures aromatiques a permis d'accéder à des cyclopropanes fonctionnalisés. Signalons qu'en l'absence de ZnBr<sub>2</sub>, les produits de couplage sont obtenus avec de moins bons rendements (Schéma 5, voie b). L'emploi du tricyclopropylindium **1.3** démontre qu'une alternative à l'emploi d'organométalliques classiques (zinciques, réactifs de Grignard) est possible. L'indium présente l'avantage de posséder une faible toxicité « apparente » et une faible nucléophilie. Signalons que, le tricyclopropylindium **1.3** n'a été couplé qu'avec deux (pseudo)halogénures aromatiques substitués en *para* soit par un méthyle, soit par une cétone, les auteurs voulant surtout montrer la diversité des triorganoindiums (alkyles, vinyliques, aryles et acétyliques) pouvant être impliqués dans le couplage (Schéma 5, voie c).

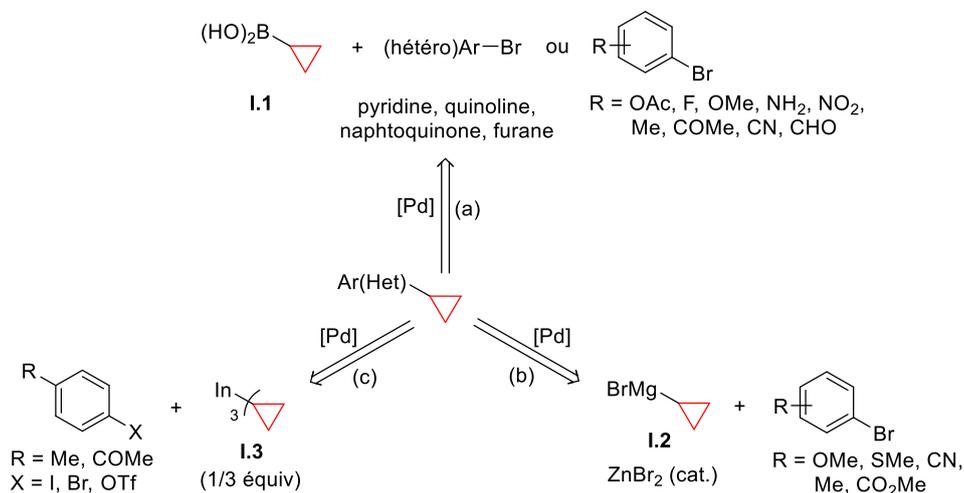
<sup>40</sup> (a) Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3018–3020. (b) Geist, E.; Kirschning, A.; Schmidt, T. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 441–448.

<sup>41</sup> Ariafard, A.; Lin, Z. *Organometallics* **2006**, *25*, 4030–4033.

<sup>42</sup> Wallace, D. J.; Chen, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6987–6990. Un exemple de couplage entre l'acide cyclopropylboronique et un bromure vinyliques est également décrit.

<sup>43</sup> Shu, C.; Sidhu, K.; Zhang, L.; Wang, X.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6677–6680.

<sup>44</sup> Pérez, I.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155–4160.



Les méthodes de couplage peuvent être utilisées pour synthétiser des cyclopropanes disubstitués. Au début des années 2000, l'équipe de Deng a réalisé des couplages de dérivés aromatiques ou de dérivés vinyliques fonctionnalisés avec des dérivés cyclopropylboroniques substitués en  $\alpha$  par des groupements alkyles et aromatiques (synthétisés à partir des dérivés vinylboroniques correspondant par réaction de Simmons-Smith ou par décomposition de composés diazo en présence de palladium).<sup>45</sup> Afin d'avoir une grande tolérance fonctionnelle, des conditions utilisant des catalyseurs au palladium ont été développés [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, toluène, 100 °C] (Schéma 6, éq. 1) en présence de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>•3H<sub>2</sub>O, cependant, ces conditions n'ont pas permis de coupler des halogénures vinyliques riches en électrons.<sup>45(a),(d)</sup> Les auteurs ont alors remplacé K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>•3H<sub>2</sub>O par des bases telles que Ag<sub>2</sub>O ou Tl<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, connues pour promouvoir les couplages de Suzuki et les produits de couplages ont été obtenus avec de bons rendements (Schéma 6, éq. 2).<sup>45(e)</sup> L'acide triflique  $\beta$ -tétronique **I.4** est un substrat fragile qui a nécessité des conditions douces (base faible, Ag<sub>2</sub>O en l'absence d'eau) pour être couplé avec des acides boroniques cyclopropaniques (Schéma 6, éq. 3). Des triflates *N*-hétéroaromatiques ont également été couplés avec succès avec des acides boroniques cyclopropaniques. L'utilisation de KF•2H<sub>2</sub>O est nécessaire afin de ne pas conduire à la décomposition du triflate. Signalons que l'ajout de 1 équivalent de NaBr a permis d'activer l'espèce de palladium après addition oxydante du triflate [(*N*-hétéro)ArPd(II)OTf → (*N*-hétéro)ArPd(II)Br] (Schéma 6, éq. 4).<sup>45(d)</sup> Les auteurs ont montré que les couplages s'effectuaient avec rétention de configuration des dérivés cyclopropylboroniques.<sup>46</sup>

<sup>45</sup> (a) Couplage avec des halogénures aromatiques, obtention de cyclopropane *trans*: Wang, X.-Z.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, No. 22, 2663–2664. (b) Couplage avec des halogénures aromatiques, obtention de cyclopropanes *cis*: Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 357–360. (c) Couplage stéréosélectif avec des halogénures aromatiques Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845–2847. (d) Couplage avec des halogénures vinyliques pauvres en électrons: Zhou, S.-M.; Yan, Y.-L.; Deng, M.-Z. *Synlett* **1998**, *1998*, 198–200. Wang, P.-A.; Deng, M.-Z.; Pan, R.-Q.; Zhang, S.-Y. *Journal of Fluorine Chemistry* **2003**, *124*, 93–97. (e) Couplage avec des halogénures vinyliques riches en électrons: Zhou, S.; Deng, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3951–3954. (f) Couplage avec des tosylates d'acide  $\beta$ -tétronique: Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5034–5036. (g) Couplage avec des tosylates *N*-hétéroaromatiques: Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 425–428. (h) Pour une revue sur la formation d'autres cyclopropanes disubstitués par utilisation d'acide boronique cyclopropaniques voir: Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, No. 12, 2013–2030.

<sup>46</sup> La rétention de configuration durant la transmétallation du groupement alkyle présent sur le bore vers le centre métallique de palladium est classique, voir notamment: Matos, K.; Soderquist, J. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461–470.

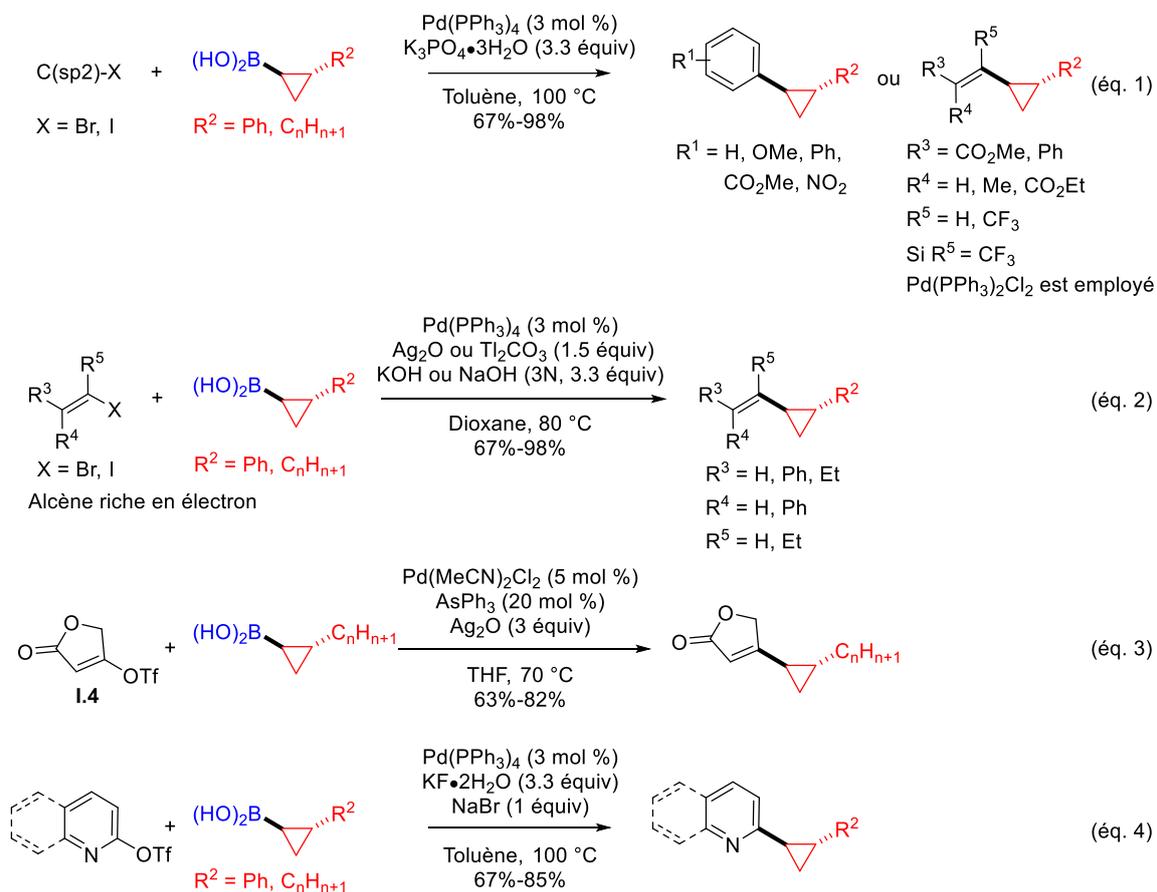


Schéma 6

Etant donné que les acides *cis*-cyclopropylboroniques ne sont pas stables à 100 °C (isomérisation), l'emploi de *cis*-cyclopropyltrifluoroborates, plus robustes, a été nécessaire pour obtenir des cyclopropanes *cis*-disubstitués (Schéma 7).<sup>45a,b</sup> Les substituants présents sur les dérivés cyclopropyle -boroniques et -trifluoroborates, impliqués dans les couplages ont surtout été limités à des chaînes carbonées ou à un groupement phényle (Schéma 6 et Schéma 7).

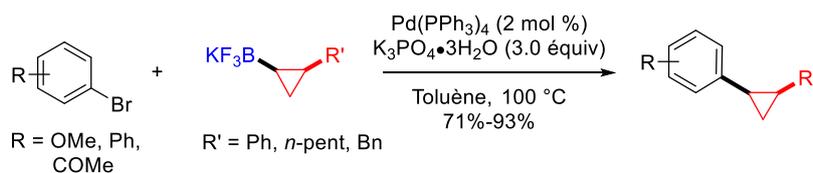


Schéma 7

Signalons que des conditions expérimentales ont été développées pour accéder à des cyclopropanes trisubstitués en partant de l'acide cyclopropylboronique disubstitué **I.5** comportant une fonction ester.<sup>47</sup> Grâce au système catalytique Pd(dba)<sub>3</sub>/Pt-Bu<sub>3</sub>, en présence d'une base faible (KF ou CsF), à température ambiante et dans le THF,<sup>48</sup> le couplage de **I.5** avec des iodures aromatiques a permis d'obtenir des cyclopropanes trisubstitués. Notons que le maintien de la stéréochimie relative des substituants sur le cyclopropane n'est que brièvement discuté par les auteurs. Ceux-ci précisent que des cyclopropanes aromatiques trisubstitués optiquement actifs ont été obtenus à partir des acides cyclopropylboroniques disubstitués optiquement actifs (Schéma 8). Notons que ces derniers ont été obtenus par addition du catécholborane sur les cyclopropènes 3,3-disubstitués correspondants en présence d'un complexe chiral de rhodium.

<sup>47</sup> Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7198–7199.

<sup>48</sup> Les méthodes classiques reposent souvent sur des températures élevées dans le toluène. Cf. Charette, A. B.; Mathieu, S.; Fournier, J.-F. *Synlett* **2005**, *2005*, 1779–1782.

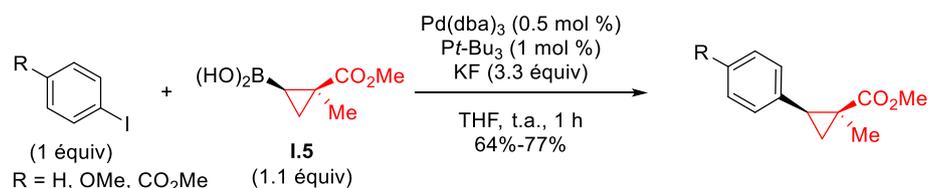


Schéma 8

Afin d'accéder à des cyclopropanes polysubstitués à partir de métallacyclopropanes fonctionnalisés, un couplage croisé de type Hiyama-Denmark, impliquant des cyclopropyles silanols disubstitués, a été réalisé.<sup>49</sup> Les cyclopropyles silanols ont l'avantage d'être stables sur silice et peuvent être conservés plusieurs mois. Le couplage nécessite l'activation du silanol en trifluorosilane par le  $\text{BF}_3 \bullet \text{OEt}_2$  suivie de sa transformation en siliconate hypervalent pentacoordiné par le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). L'espèce contenant une liaison C-Si polarisée est nécessaire pour la transmétallation qui est l'étape cinétiquement déterminante. Les auteurs ont montré la nécessité d'avoir des atomes de fluor sur l'atome de silicium afin de stabiliser la charge négative du siliconate pentacoordiné, ce qui le rend plus électrophile et donc plus réactif. Le couplage nécessite une température élevée (100 °C), des temps longs (17 h) ainsi que l'utilisation de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  moyennement stable. Malgré l'utilisation de 4 équivalent de TBAF à haute température, la présence de groupements électro-attracteurs et électro-donneurs est tolérée sur le cyclopropane et sur les bromures aromatiques. La réaction s'effectue avec rétention de configuration, caractéristique des couplages croisés de type Hiyama (Schéma 9).<sup>50</sup>

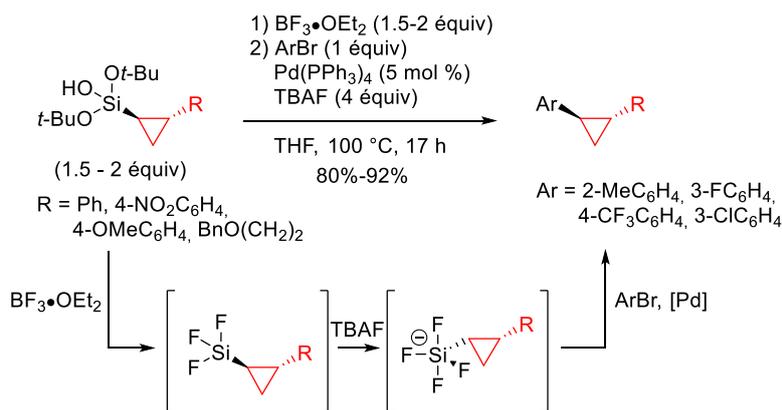


Schéma 9

A ce jour, le couplage de type Negishi, impliquant le réactif de Reformatsky cyclopropanique **1.6** et des halogénures (hétéro)aryliques, offre la meilleure tolérance fonctionnelle grâce à l'utilisation d'un organozincique et de conditions douces  $[\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{QPhos}]$ , température ambiante, aucun additif, temps de réaction <2 h.<sup>51</sup> En effet, un très grand nombre de groupements fonctionnels tels qu'une amine libre, un éther silylé ou encore un nitrile sont tolérés. Un exemple de couplage entre un bromure vinyliques et le bromure de cyclopropylzinc a été décrit (composé **1.10**) (Schéma 10).

<sup>49</sup> Beaulieu, L.-P. B.; Delves, L. B.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1348–1351.

<sup>50</sup> Sore, H. F.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1845–1866.

<sup>51</sup> Greszler, S. N.; Halvorsen, G. T.; Voight, E. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2490–2493.

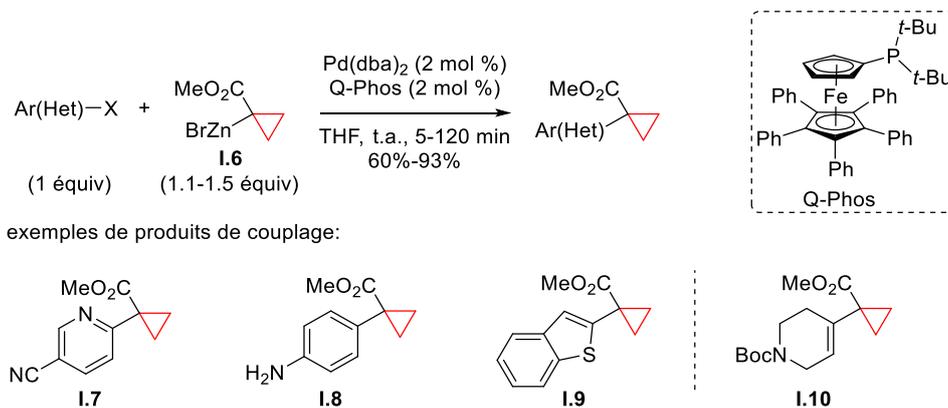


Schéma 10

- Catalyse au fer

Afin d'identifier des alternatives à la catalyse au palladium (cher, toxique et de plus en plus rare), d'autres métaux ont été employés dans des couplages halogénure d'aryle/métallacyclopropyle. Ces exemples sont néanmoins rares et disparates. Un système simple et économique utilisant un complexe de fer  $[\text{Fe}(\text{acac})_3]$  dans un mélange THF/NMP] a notamment été développé en 2013 pour réaliser le couplage du bromure de méthylmagnésium et d'halogénures hétéroaryliques.<sup>52</sup> Le couplage a ensuite été étendu au bromure de cyclopropylmagnésium **I.2** qui a été couplé avec cinq halogénures hétéroaromatiques avec des rendements modérés à bons (50% à 90%). Par exemple, lorsque la dichloropyridine **I.11** a été impliquée dans un couplage avec le bromure de cyclopropylmagnésium **I.2**, seul le produit monosubstitué **I.12** a été obtenu, témoignant de l'excellente sélectivité du couplage (Schéma 11).

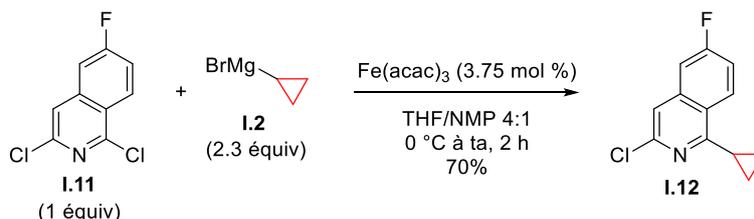


Schéma 11

### 1.2.2.2. COUPLAGES CROISÉS ENTRE DES MÉTALLACYCLOPROPANES ET DES (PSEUDO)HALOGÉNURES D'ALKYLE

#### (Pseudo)halogénures d'alkyle activés

Les halogénures d'alkyle ont été assez peu impliqués dans les couplages sauf les halogénures d'alkyle dits activés, c'est-à-dire des halogénures de benzyle ou d'allyle, en raison de leur plus grande réactivité et de leur absence d'hydrogène en  $\beta$  pouvant induire une réaction parasite de  $\beta$ -H élimination.

- Catalyse au palladium

En 2000, l'équipe de Deng a développé un couplage entre des bromures d'allyle et de benzyle et des dérivés borés cyclopropaniques monosubstitués (boronates ou acides boroniques), catalysé par un complexe de palladium  $[\text{PdCl}_2(\text{dppf})]$  (3 mol %), en présence d' $\text{Ag}_2\text{O}$  (2 équiv) et de KOH (2 équiv).<sup>53</sup> La présence de KOH est nécessaire, pour activer le complexe de palladium avant la transmétallation. L'utilisation d' $\text{Ag}_2\text{O}$  s'est révélée nécessaire afin d'augmenter la vitesse de la réaction. L'impact positif d' $\text{Ag}_2\text{O}$  sur la transmétallation, étape cinétiquement déterminante, a déjà été démontré auparavant.<sup>54</sup> En effet, la présence d' $\text{Ag}_2\text{O}$  permet d'accéder progressivement à la forme activée des dérivés borés (ate-complexes) limitant son accumulation

<sup>52</sup> Malhotra, S.; Seng, P. S.; Koenig, S. G.; Deese, A. J.; Ford, K. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3698–3701.

<sup>53</sup> (a) Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, No. 10, 1609–1613. (b) Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4444–4446.

<sup>54</sup> (a) Uenishi, J.; Beau, J. M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756–4758. (b) Hirabayashi, K.; Kawashima, J.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299–302.

dans le milieu réactionnel et donc diminue des réactions parasites d'élimination ou de protodéboration (Schéma 12 et Schéma 13).

Des cyclopropanes d'allyle ont été obtenus avec des rendements allant de 62% à 89% par introduction du motif cyclopropane sur des bromures d'allyle grâce au couplage croisé impliquant des acides boroniques cyclopropaniques substitués par des chaînes carbonées ou par un groupement phényle (Schéma 12).

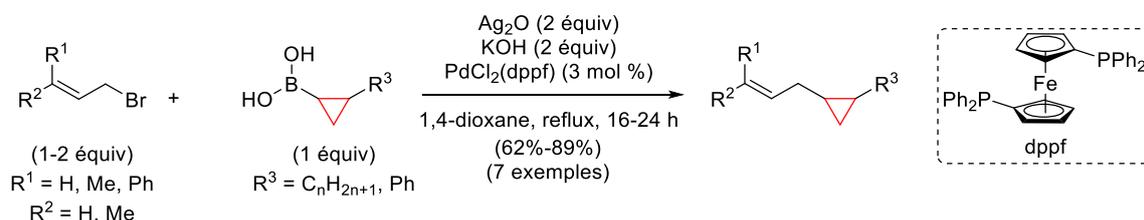


Schéma 12

L'utilisation d'un ester boronique au lieu d'un acide boronique pour réaliser un couplage avec des bromures de benzyle peut s'expliquer par une plus grande réactivité de l'ester boronique. Les cyclopropanes de benzyle résultant du couplage ont été obtenus avec des rendements allant de 66% à 76%. Notons que seuls des substituants d'alkyle, ne comportant aucun groupe fonctionnel, sont présents sur les cyclopropanes boroniques. En revanche, il a été montré que la présence d'un atome de brome, de fluor, ou d'un groupement trifluorométhyle ou méthoxy était tolérée sur le cycle aromatique des bromures de benzyle (Schéma 13).

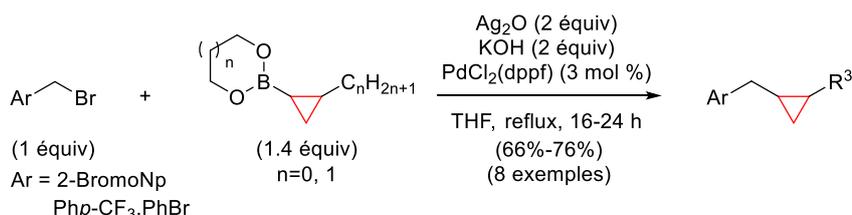


Schéma 13

Un couplage de type Suzuki, entre des chlorures benzyliques et le trifluoroborate cyclopropanique **I.13**, catalysé par un complexe de palladium [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/RuPhos] a été décrit.<sup>55</sup> Contrairement aux couplages décrits précédemment (Schéma 12 et Schéma 13), des substituants électro-attracteurs et électro-donneurs variés peuvent être présents sur le cycle aromatique du chlorure de benzyle (méthoxy, nitro, ester). Le couplage a été réalisé à des températures élevées (120 °C) ce qui augmente la vitesse de la réaction. La présence d'eau n'est pas discutée, mais est sûrement nécessaire pour activer le trifluoroborate de potassium cyclopropanique afin de mieux solvater la base inorganique K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. En revanche, un rapport toluène/H<sub>2</sub>O de 19:1 est requis pour éviter l'hydrolyse du chlorure benzylique en alcool benzylique. Les auteurs ont également montré que la concentration du chlorure de benzyle jouait un rôle sur la formation du produit d'homocouplage du chlorure benzylique et qu'il était important d'avoir une concentration de 0.1 M.

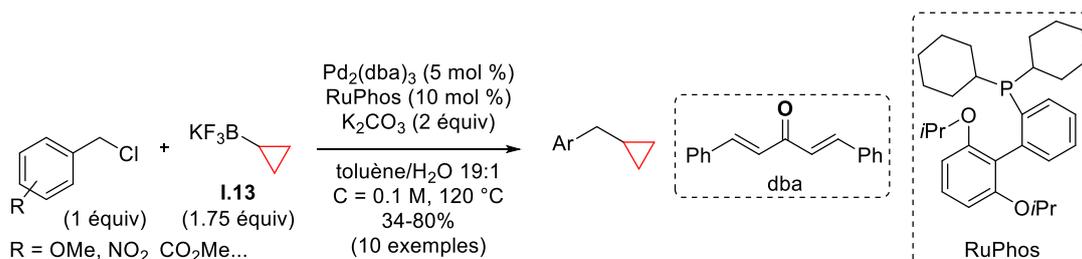
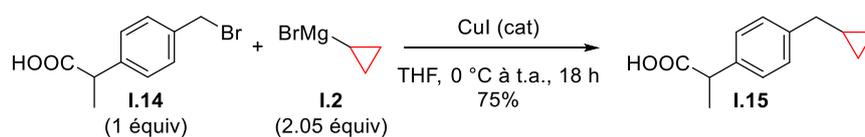


Schéma 14

<sup>55</sup> Colombel, V.; Rombouts, F.; Oehlich, D.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2966–2970.

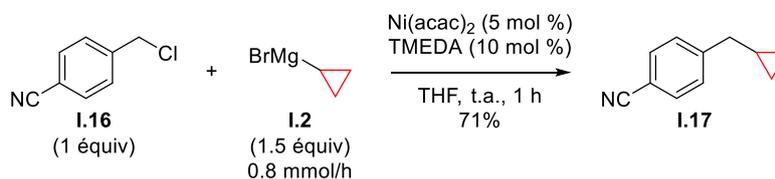
- Catalyse au cuivre

Des alternatives à la catalyse au palladium, ont été développées pour le couplage entre des halogénures benzyliques et des métallacyclopropanes. Ainsi, dans le but d'obtenir un inhibiteur de l'interleukine-8 **I.15** (chemokine intervenant notamment dans des processus biologiques liés à l'inflammation), un couplage entre le bromure benzylique **I.14** et le bromure de cyclopropylmagnésium **I.2**, catalysé par un sel de cuivre a été réalisé (CuI, THF, 0 °C à t.a.).<sup>56,57</sup> Notons que, dans ces conditions, la présence d'un acide carboxylique est tolérée, mais l'ajout de 2.05 équiv du réactif de Grignard **I.2** a été requis (Schéma 15). Le produit de couplage **I.15** a été isolé avec un rendement de 75%. Signalons que ce couplage de type Kumada-Corriu a l'avantage d'impliquer un réactif de Grignard qui est beaucoup moins coûteux que les dérivés du bore.



- Catalyse au nickel

Des complexes de nickel ont été identifiés comme étant des catalyseurs de choix pour réaliser des couplages impliquant des halogénures d'alkyle et des organométalliques. En 2014, un couplage de type Kumada-Corriu a été mis au point entre des chlorures de benzyle comportant des groupements électro-attracteurs (ester, nitrile) ou électro-donneurs (méthoxy) et divers alkyle Grignard employant un système catalytique au nickel (Ni(acac)<sub>2</sub>/TMEDA, t.a.).<sup>58</sup> Le succès du couplage nécessite une addition lente du réactif de Grignard pour assurer de bons rendements en produit final mais aucune information supplémentaire n'est apportée par les auteurs. Lorsque le chlorure **I.16** et le bromure de cyclopropylmagnésium **I.2** ont été mis en réaction dans les conditions optimisées, après 1 h à température ambiante, dans le THF, le produit de couplage **I.17** a été isolé avec un rendement de 71% (Schéma 16).



#### (Pseudo)halogénures d'alkyle non activés

Peu d'exemples de couplage entre des halogénures d'alkyle non activés et des métallacyclopropanes ont été décrits dans la bibliographie. Ceci peut s'expliquer par le fait que les espèces alkylmétalliques générées après l'étape d'addition oxydante, peuvent subir des réactions de β-H élimination. Cependant, il a été montré que les « organonickel » étaient moins sensibles à la β-H élimination, ce qui explique que les sels de nickel ont souvent été choisis pour catalyser des couplages impliquant des (pseudo)halogénures d'alkyle non activés.<sup>59</sup>

- Catalyse au nickel

En 2011, l'équipe de Fu a développé un couplage de type Suzuki énantiosélectif, entre des chlorures d'alkyle secondaires incorporant une fonction amide en γ et une variété d'alkyle boranes, en utilisant une catalyse au nickel en présence d'une diamine chirale.<sup>60</sup> La méthode repose sur l'utilisation d'une base forte (*t*-BuOK) en présence de *n*-hexanol dans l'Et<sub>2</sub>O et de deux équiv d'alkylborane. Notons, qu'aucune explication sur le

<sup>56</sup> Moriconi, A.; Cesta, M. C.; Cervellera, M. N.; Aramini, A.; Coniglio, S.; Colagioia, S.; Beccari, A. R.; Bizzarri, C.; Cavicchia, M. R.; Locati, M.; Galliera, E.; Di Benedetto, P.; Vigilante, P.; Bertini, R.; Allegretti, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3984–4002.

<sup>57</sup> Aucune information sur la charge catalytique n'est fournie.

<sup>58</sup> Soler-Yanes, R.; Guisán-Ceinos, M.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6625–6629.

<sup>59</sup> Cárdenas, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 384–387.

<sup>60</sup> Zultanski, S. L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15362–15364.

rôle de la base ou de l'alcool n'est fournie par les auteurs et la présence systématique de l'amide sur l'halogénure n'est pas discutée. Un exemple utilisant le cyclopropylborane **I.2** et le dérivé chloré **I.18** racémique est notamment reporté. Dans les conditions optimisées, le produit de couplage **I.19** a été obtenu avec un rendement de 70% et avec un excès énantiomérique de 84% (Schéma 17). Cette réaction constitue le premier exemple de couplage optiquement actif entre un halogénure secondaire et un métallacyclopropane.

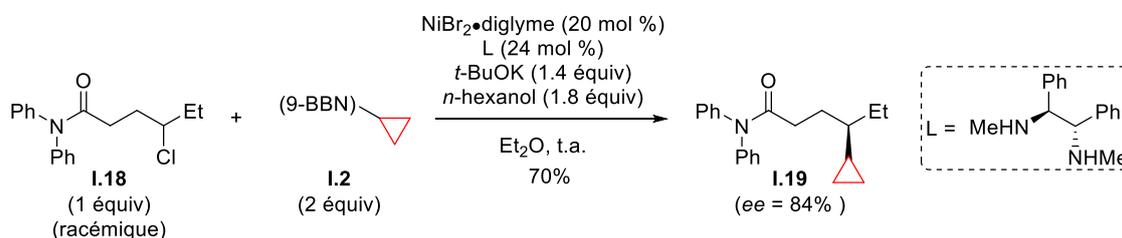


Schéma 17

Un sel de nickel a également été utilisé pour catalyser le couplage entre le dicyclopropane zinc **I.21** et l'ester dérivé du *N*-hydroxytétrachlorophthalimide **I.20**.<sup>61</sup> Cet ester, activé par le phthalimide peut accepter des électrons, entraînant une décarboxylation selon un processus radicalaire (libération de CO<sub>2</sub>). En présence d'un ligand de type bipyridine et, après 16 h à température ambiante, le produit de couplage **I.22** a été obtenu avec un rendement de 73%.

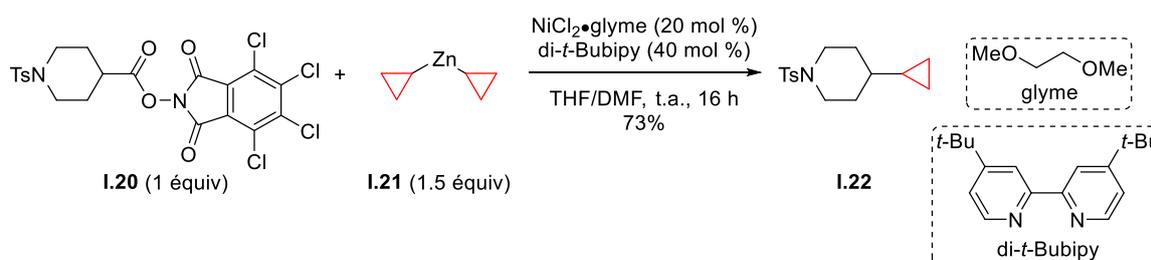
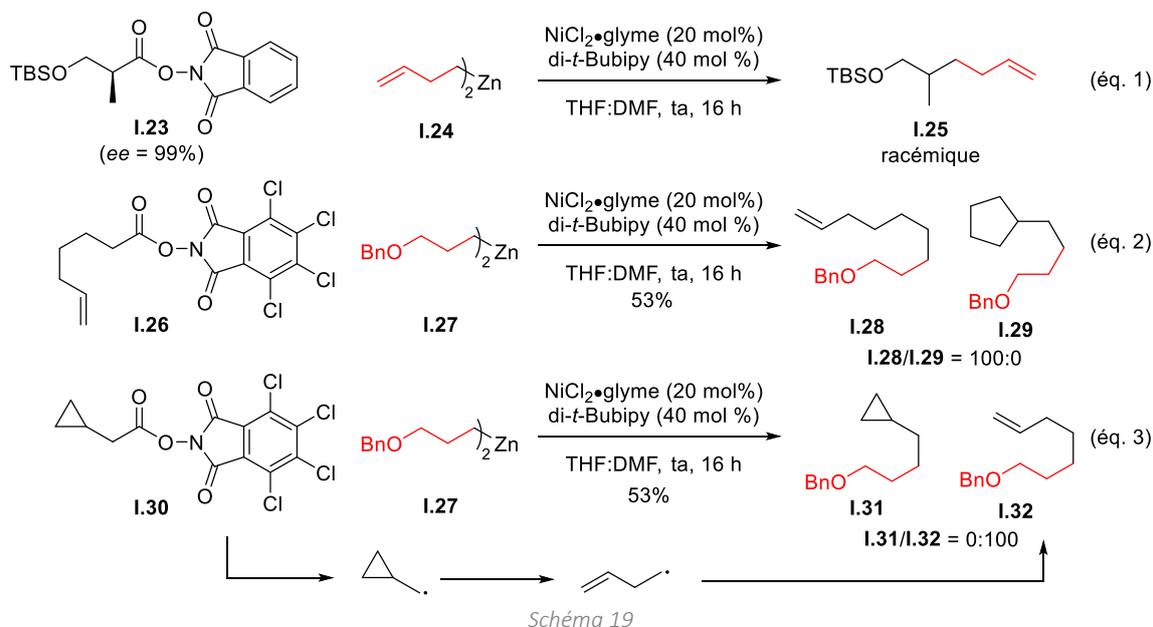


Schéma 18

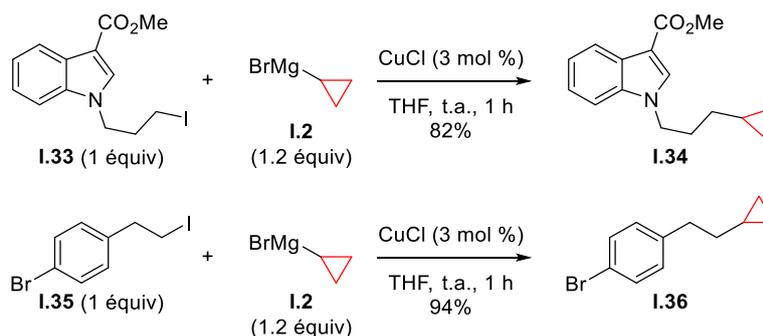
Des études mécanistiques réalisées avec différents dialkylzincs non cyclopropanique suggèrent la formation d'intermédiaires radicalaires (Schéma 19). Par exemple, lorsque l'ester **I.23** énantio-enrichi, possédant un centre stéréogène de configuration absolue déterminée en  $\alpha$  de la fonction ester, a été engagé dans les conditions optimisées avec le dialkylzinc **I.24**, une perte totale de l'information chirale a été observée et le produit de couplage racémique **I.25** a été isolé (le rendement n'est pas communiqué) (Schéma 19, éq. 1). Dans le cas de l'horloge radicalaire **I.26**, traité par l'organozincique **I.27**, seul le produit acyclique **I.28** est obtenu. En revanche, dans le cas de l'utilisation de l'horloge radicalaire cyclopropanique **I.30**, seul le produit d'ouverture du cyclopropane **I.32** est formé (Schéma 19, éq. 2-3). Etant donné que la réaction d'ouverture d'un cyclopropane ( $k = 8.6 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ ) est 100 fois plus rapide qu'une cyclisation 5-*exo-trig* ( $k = 2.10^5 \text{ s}^{-1}$ ), cela permet de conclure qu'un processus radicalaire prend bien place au cours de ce couplage et que la vitesse du couplage est rapide.

<sup>61</sup> Qin, T.; Cornella, J.; Li, C.; Malins, L. R.; Edwards, J. T.; Kawamura, S.; Maxwell, B. D.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. *Science* **2016**, *352*, 801–805.



- Catalyse au cuivre

Les couplages catalysés par un sel de nickel présentent l'inconvénient d'utiliser des dérivés métallacyclopropanes (boranes ou diorganozincs) qui doivent être préalablement synthétisés et qui ne sont pas toujours stables. Afin d'employer le bromure de cyclopropylmagnésium commercialement disponible, l'équipe de Hu a développé un couplage de type Kumada-Corriu entre des (pseudo)halogénures d'alkyle primaires et des réactifs de Grignard tertiaires et secondaires (acycliques ou cycliques), utilisant un système catalytique très simple [CuCl (3 mol %)] dans le THF à température ambiante pendant un temps de réaction court (1 h).<sup>62</sup> Parmi les 27 produits de couplage reportés, deux d'entre eux résultent d'un couplage entre les iodures **I.33** et **I.35** et le bromure de cyclopropylmagnésium **I.2**, ce que conduit respectivement aux composés **I.34** (82%) et **I.36** (94%) (Schéma 20). Il est important de souligner qu'une fonction ester, indole ou qu'un bromure aromatique sont tolérés dans les conditions réactionnelles. L'utilisation de deux horloges radicalaires n'a pas permis de mettre en évidence la formation éventuelle de radicaux et la possibilité d'utiliser des tosylates d'alkyle, comme partenaires, suggère fortement un mécanisme de type S<sub>N</sub>2.



L'utilisation de ce couplage catalysé par des sels de cuivre a permis de synthétiser un inhibiteur de l'histone N<sup>ε</sup>-méthyl-lysine déméthylase, composé pouvant être utilisé en thérapie anticancéreuse. L'étape clé consiste à réaliser un couplage entre le bromure de cyclopropylmagnésium **I.2** et le bromure d'alkyle primaire **I.37** substitué par un carboxylate. Ce couplage a permis d'obtenir le cyclopropane **I.38** avec un bon rendement (74%). Dans ce cas, le sel de cuivre, Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>, a été préféré à CuCl (Schéma 21).<sup>63</sup>

<sup>62</sup> Ren, P.; Stern, L.-A.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9110–9113.

<sup>63</sup> Suzuki, T.; Ozasa, H.; Itoh, Y.; Zhan, P.; Sawada, H.; Mino, K.; Walport, L.; Ohkubo, R.; Kawamura, A.; Yonezawa, M.; Tsukada, Y.; Tumber, A.; Nakagawa, H.; Hasegawa, M.; Sasaki, R.; Mizukami, T.; Schofield, C. J.; Miyata, N. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7222–7231.

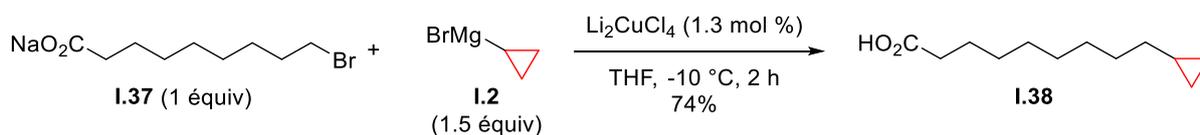


Schéma 21

- Catalyse au fer

En 2016, un exemple de couplage entre le lithien cyclopropanique I.40 et le bromure d'alkyle primaire I.39, aboutissant au produit de couplage I.41 (71%), a été décrit.<sup>64</sup> Cette réaction est catalysée par un complexe de fer préformé  $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{TMEDA})_3]$ , et a nécessité une addition lente de l'organolithien I.40. Signalons, que de nombreux alkyles lithiens ont pu être couplés avec des halogénures aromatiques et avec des halogénures d'alkyle. Cependant, peu de groupes fonctionnels sont présents sur les dérivés halogénés impliqués dans le couplage, certainement en raison de la forte nucléophilie des organolithiens utilisés.

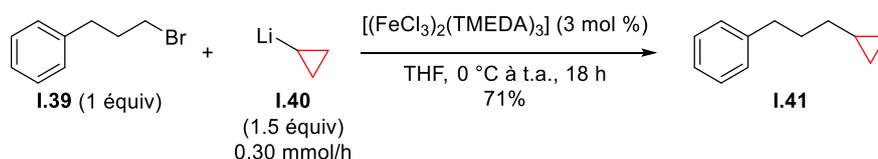


Schéma 22

Afin de s'affranchir de cette réactivité trop importante des organolithiens, l'utilisation de zinciques pouvant être impliqués dans un couplage, peut apparaître attractif car les zinciques sont plus chimiosélectifs. L'équipe de Baran a montré qu'il était possible de réaliser le couplage entre l'ester activé I.20 et le dicyclopropylzinc I.21 en utilisant une catalyse au fer  $[\text{Fe}(\text{acac})_3/1,2\text{-bis}(\text{diphénylphosphino})\text{benzene} (\text{dppbz})]$ .<sup>61</sup> Un rendement plus faible en produit de couplage I.22 que celui obtenu par la catalyse au nickel a été obtenu (45%, Cf. Schéma 23 *versus* 73%, Cf. Schéma 18).

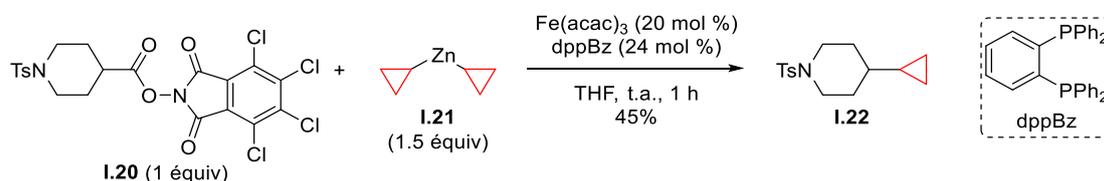


Schéma 23

## II- LE CYCLOBUTANE

### II.1. Propriétés et intérêt du cyclobutane

Le cyclobutane est présent dans plus de 32 produits naturels (terpénoïdes, alcaloïdes,<sup>65</sup> composés phénoliques etc.)<sup>9</sup> et la découverte de nouvelles molécules naturelles contenant le motif cyclobutane est toujours possible. Par exemple, un nouveau lipide, découvert en 2002, comporte cinq cyclobutanes adjacents dans une conformation en « échelle », ce qui confère une forte densité à la membrane qui incorpore ce lipide, et entraîne une barrière membranaire difficile à franchir par diffusion.<sup>66</sup>

Le cyclobutane est un cycle contraint et dont la tension de cycle est de 26.5 kcal/mol.<sup>13,67</sup> Le cyclobutane peut libérer une partie de sa contrainte cyclique en mettant un carbone hors du plan des trois autres carbones adoptant ainsi une conformation appelée « papillon », ce qui permet d'éviter d'avoir tous les hydrogènes en conformation éclipsée. En revanche, l'adoption de cette conformation est accompagnée

<sup>64</sup> Jia, Z.; Liu, Q.; Peng, X.-S.; Wong, H. N. C. *Nat Commun* **2016**, 7, 10614.

<sup>65</sup> Sergeiko, A.; Poroikov, V. V.; Hanus, L. O.; Dembitsky, V. M. *Open Med. Chem. J.* **2008**, 2, 26–37.

<sup>66</sup> Sinnighe Damsté, J. S.; Strous, M.; Rijpstra, W. I. C.; Hopmans, E. C.; Geenevasen, J. A. J.; van Duin, A. C. T.; van Niftrik, L. A.; Jetten, M. S. M. *Nature* **2002**, 419, 708–712.

<sup>67</sup> Rappelons que l'énergie de contrainte du cyclopropane était de 27.5 kcal/mol.

d'une légère augmentation de la contrainte d'angle puisque l'angle C-C-C passe de 90° pour le cyclobutane plan à 88° en forme « papillon » (Figure 6).<sup>13</sup> Le cyclobutane peut néanmoins diminuer cette contrainte d'angle par le phénomène de liaisons « bananes », adoptant ainsi un angle C-C-C de 96° au lieu de 88°. Notons également qu'en raison de la présence de quatre atomes de carbone, des contraintes 1,3-diaxiales apparaissent.<sup>68</sup>

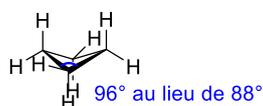


Figure 6

Bien que moins rencontré que le cyclopropane dans les médicaments,<sup>69</sup> le cyclobutane présente un intérêt pour les chimistes médicaux, notamment en raison de sa rigidité, de sa structure tridimensionnelle et de sa petite taille, la tendance actuelle visant à réduire la masse moléculaire des médicaments.<sup>17,70</sup> La présence d'un cyclobutane permet également de moduler certaines propriétés physico-chimiques significatives (lipophilie, solubilité). Le cyclobutane est plus stable que le cyclopropane vis-à-vis de composés électrophiles,<sup>68</sup> puisque la courbure des liaisons C-C est moins élevée que dans le cyclopropane (déviation de 8° pour le cyclobutane contre 18° pour le cyclopropane) leur conférant un caractère de liaison  $\pi$  moins marqué que dans le cas du cyclopropane.

## II.2. Synthèse et fonctionnalisation de cyclobutanes

### II.2.1. Généralités

Comme dans le cas des cyclopropanes, les cyclobutanes fonctionnalisés peuvent soit être formés par construction de cycle (Schéma 24) soit par fonctionnalisation du cycle par des molécules elles-mêmes fonctionnalisées (Schéma 25).<sup>71,28a</sup>

La méthode la plus classique pour construire des cyclobutanes est l'utilisation d'une cycloaddition (2+2) entre deux insaturations<sup>72</sup> soit par activation thermique ou photochimique<sup>73</sup> ou par catalyse à l'aide de métaux de transition<sup>74</sup> ou encore par organocatalyse<sup>75</sup> (Schéma 24, voie a). Le mode d'activation utilisé influe sur la stéréochimie relative des substituants présents sur le cycle.<sup>76</sup> Des cyclisations par substitution nucléophiles intramoléculaires<sup>77</sup> peuvent mener à des cyclobutanes. Des voies radicalaires peuvent également être employées pour réaliser ces cyclisations,<sup>78</sup> comme c'est le cas dans la réaction de Norrish-Yang (Schéma 24, voie b).<sup>79</sup> La formation d'un cyclobutane peut être réalisée par contraction de cycle impliquant un réarrangement de Wolff,<sup>80</sup> un réarrangement de Favorskii<sup>81</sup> ou encore une photodécarbonylation (Schéma

<sup>68</sup> Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229–234.

<sup>69</sup> Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 5845–5859. Le cyclopropane est le 10<sup>ème</sup> cycle rencontré dans les médicaments alors que le cyclobutane n'est que le 55<sup>ème</sup>.

<sup>70</sup> Alen, J.; Schade, M.; Wagener, M.; Christian, F.; Nordhoff, S.; Merla, B.; Dunkern, T. R.; Bahrenberg, G.; Ratcliffe, P. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6391–6397.

<sup>71</sup> Lee-Ruff, E. In *The Chemistry of Cyclobutanes*; John Wiley & Sons, Ltd, 2006; pp 281–355. Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1484.

<sup>72</sup> Stanovnik, B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2014**, *46*, 24–65.

<sup>73</sup> Poplata, S.; Tröster, A.; Zou, Y.-Q.; Bach, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9748–9815.

<sup>74</sup> (a) Shibata, T. In *Comprehensive Inorganic Chemistry II*; Elsevier, 2013; pp 249–269. (b) Yamaoka, Y.; Takasu, K. In *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*; John Wiley & Sons, Ltd, 2014; pp 115–134. (c) Narasaka, K.; Hayashi, Y.; Shimadzu, H.; Niihata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8869–8885.

<sup>75</sup> Parra, A.; Reboredo, S.; Alemán, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9734–9736.

<sup>76</sup> (a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. In *The Conservation of Orbital Symmetry*; Woodward, R. B., Hoffmann, R., Eds.; Academic Press, 1971; p 37. (b) Wardle, B. *Principles and Applications of Photochemistry*; John Wiley & Sons, Ltd: Manchester, 2009.

<sup>77</sup> (a) Stork, G.; Cohen, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5270–5272. (b) Knölker, H.-J.; Baum, G.; Graf, R. *Angew. Chem.* **1994**, *106*, 1705–1707.

<sup>78</sup> Shu, C.; Noble, A.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3870–3874.

<sup>79</sup> (a) Découverte du sous-produit cyclobutanol de la réaction de Norrish de type II: Yang, N. C.; Yang, D.-D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2913–2914. (b) Moorthy, J. N.; Koner, A. L.; Samanta, S.; Singhal, N.; Nau, W. M.; Weiss, R. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8744–8749. (c) In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010; pp 2067–2071.

<sup>80</sup> Mascitti, V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118–3119.

<sup>81</sup> Harmata, M.; Bohnert, G. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 59–61.

24, voie c).<sup>82</sup> L'agrandissement de cycle constitue une méthode intéressante pour construire des dérivés cyclobutaniques (Schéma 24, voie d).<sup>83</sup>

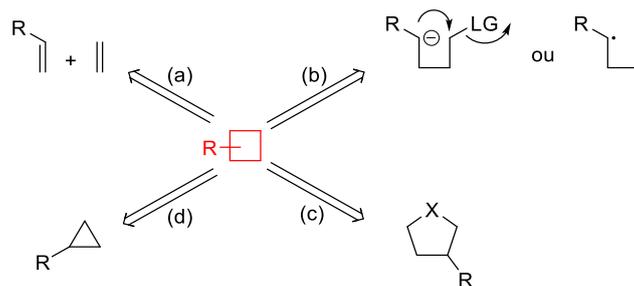


Schéma 24

Comme dans le cas des cyclopropanes, l'introduction de cyclobutanes sur des molécules fonctionnalisées constitue une alternative intéressante à l'obtention de cyclobutanes fonctionnalisés par construction de cycle. Récemment, il a été montré qu'il était possible d'obtenir des cyclobutanes à partir de cyclobutènes (Schéma 25, voie a).<sup>84</sup> L'activation de liaison C(sp<sup>3</sup>)-H de cyclobutanes constitue une méthode qui permet de fonctionnaliser les cyclobutanes (Schéma 25, voie b).<sup>85</sup> La libération de la contrainte cyclique dans les composés bicyclo[1.1.0]butanes a permis d'obtenir des cyclobutanes monosubstitués (Schéma 25, voie c).<sup>86</sup> De façon surprenante, peu d'exemples de couplages croisés, impliquant un métallacyclobutane ou encore un halogénocyclobutane sont décrits dans la bibliographie (Schéma 25, voie d). L'utilisation de métallacyclobutanes pour réaliser des couplages croisés fait l'objet du paragraphe suivant.

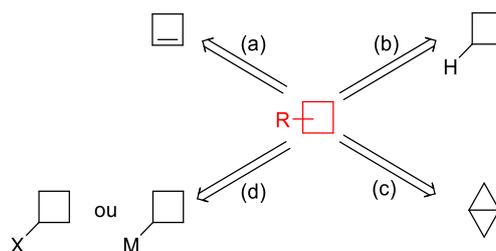


Schéma 25

### II.2.2. Introduction du motif cyclobutane par couplage croisé

L'introduction de cyclobutanes sur des molécules fonctionnalisées par couplage croisé est une stratégie qui a été peu exploitée. Comme pour les cyclopropanes, les cyclobutanes fonctionnalisés peuvent être obtenus soit par couplage croisé entre un halogéno cyclobutane et un dérivé organométallique ou par couplage entre des dérivés halogénés et des métallacyclobutanes (Schéma 26). La seconde méthode présente l'avantage d'introduire tardivement le motif cyclobutane sur des molécules fonctionnalisées et c'est sur ce type de réaction que nous focaliserons notre étude bibliographique.

<sup>82</sup> De Fonseka, K. K.; McCullough, J. J.; Yarwood, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3277–3282.

<sup>83</sup> (a) Kurahashi, T.; Meijere, A. de. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7881–7884. (b) Liang, Y.; Jiao, L.; Wang, Y.; Chen, Y.; Ma, L.; Xu, J.; Zhang, S.; Yu, Z.-X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5877–5879. (c) Ye, S.; Yu, Z.-X. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 804–807. (d) Yuan, W.; Dong, X.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10501–10505.

<sup>84</sup> Guisán-Ceinos, M.; Parra, A.; Martín-Heras, V.; Tortosa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6969–6972.

<sup>85</sup> (a) Yang, X.; Shan, G.; Yang, Z.; Huang, G.; Dong, G.; Sheng, C.; Rao, Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1534–1537. (b) Wu, Q.-F.; Wang, X.-B.; Shen, P.-X.; Yu, J.-Q. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2577–2581.

<sup>86</sup> (a) Gianatassio, R.; Lopchuk, J. M.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Malins, L. R.; Prieto, L.; Brandt, T. A.; Collins, M. R.; Gallego, G. M.; Sach, N. W.; Spangler, J. E.; Zhu, H.; Zhu, J.; Baran, P. S. *Science* **2016**, *351*, 241–246. (b) Lopchuk, J. M.; Fjelbye, K.; Kawamata, Y.; Malins, L. R.; Pan, C.-M.; Gianatassio, R.; Wang, J.; Prieto, L.; Bradow, J.; Brandt, T. A.; Collins, M. R.; Elleraas, J.; Ewanicki, J.; Farrell, W.; Fadeyi, O. O.; Gallego, G. M.; Mousseau, J. J.; Oliver, R.; Sach, N. W.; Smith, J. K.; Spangler, J. E.; Zhu, H.; Zhu, J.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3209–3226. (c) Silvi, M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9511–9515.

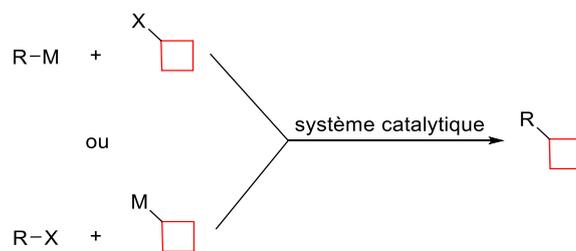


Schéma 26

Les liaisons C-C du cyclobutane présentent un caractère  $\pi$  moins marqué que les liaisons C-C du cyclopropane et l'hybridation des carbones, qui constituent le cyclobutane, sont donc plus proches de carbones de type  $sp^3$  que de carbones  $sp^2$ . Ainsi, les métallacyclobutanes sont proches d'un métallaalkyle, ce qui constitue un défi pour leur utilisation dans des couplages croisés.<sup>40,41</sup>

Dans un premier temps, nous examinerons les couplages entre des métallacyclobutanes et des (pseudo)halogénures aromatiques et vinyliques. Sans chercher à être exhaustive, une classification selon le métal employé sera réalisée. Dans un second temps, les quelques couplages rapportés dans la bibliographie, entre des métallacyclobutanes et des (pseudo)halogénures d'alkyle seront décrits.

### II.2.2.1. COUPLAGES CROISÉS ENTRE DES MÉTALLACYCLOBUTANES ET DE (PSEUDO)HALOGÉNURES AROMATIQUES ET VINyliQUES

- Catalyse au palladium

Comme dans le cas des couplages impliquant des halogénures aromatiques et des métallacyclopropanes, plusieurs couplages de type Suzuki, catalysés par le palladium, ont été décrits pour accéder à des aryles cyclobutanes. Il a été montré qu'il était possible de coupler le trifluoroborate de potassium **1.43** avec une diversité de chlorures aromatiques.<sup>87</sup> Le système catalytique est composé de  $Pd(OAc)_2$  et d'un ligand phosphine *n*-BuPAD<sub>2</sub>, de carbonate de césium, qui joue le rôle de base, la réaction étant réalisée à 100 °C dans un mélange toluène/eau. Plusieurs groupes fonctionnels présents sur les chlorures aromatiques (méthoxy, ester, pyrrole) sont tolérés, mais la réaction présente cependant quelques limites, à savoir les conversions des halogénures tels que la 4-chlorobenzophénone, le 5-chloro-2-thiophène carboxaldehyde et le 1-chloro-4-méthoxy-2,6-diméthylbenzène sont incomplètes, et la séparation du produit de couplage et du chlorure de départ n'est pas possible.

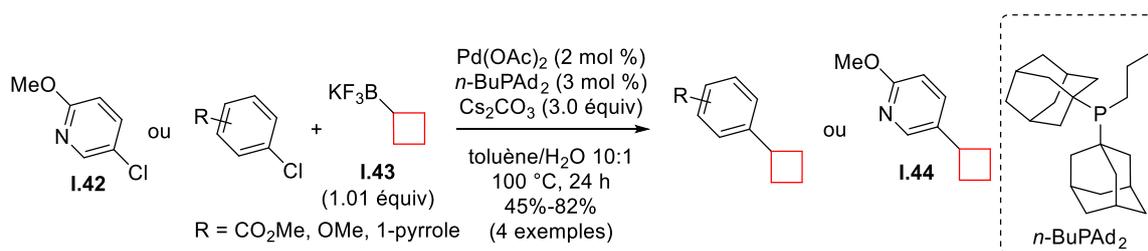


Schéma 27

Plus récemment, une réaction originale catalysée par le système  $[Pd(OAc)_2/RuPhos/KOH]$  entre des halogénures (hétéro)aromatiques et des allylboronates cyclobuténique a été décrite.<sup>88</sup> Une haute régiosélectivité en faveur du couplage en position  $\gamma$  du bore a été observée permettant ainsi d'obtenir une diversité d'alkylidène cyclobutanes polysubstitués. De plus, lorsque le cyclobutène est substitué par des groupements  $R^1$  et  $R^2$ , d'excellents rapports diastéréomériques ont été obtenus en faveur du cyclobutane possédant les substituants  $R^1$  et  $R^2$  en *cis* (Schéma 28, éq. 1). Une très bonne tolérance fonctionnelle vis-à-

<sup>87</sup> Molander, G. A.; Gormisky, P. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7481–7485.

<sup>88</sup> Eisold, M.; Didier, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4046–4049.

vis des groupements présents sur l'halogénure aromatique (amine libre, nitrile, cétone, chlorure) a été observée, offrant de larges possibilités en terme de diversité moléculaire (Schéma 28, éq. 2). D'un point de vue mécanistique, la réaction procéderait par une addition oxydante du Pd(0) dans la liaison Ar-X suivie d'une carbométallation du cyclobutène puis d'une  $\beta$ -élimination du boronate. La diastéréosélectivité de la réaction serait gouvernée par la carbopalladation, qui seffectue sur la face la moins encombrée du cyclobutène. Lorsqu'un substituant  $R^3$  est introduit sur le carbone en  $\alpha$  du bore, un changement de ligand (PCy<sub>3</sub> à la place de RuPhos) est nécessaire afin d'atteindre une bonne sélectivité (E)/(Z) (Schéma 28, éq. 2). De façon remarquable, lorsque la configuration absolue du centre stéréogène en  $\alpha$  du boronate est (R) ou (S), un transfert de chiralité est observé permettant d'obtenir des cyclobutanes, possédant un centre quaternaire, avec d'excellents excès énantiomériques (Schéma 28).

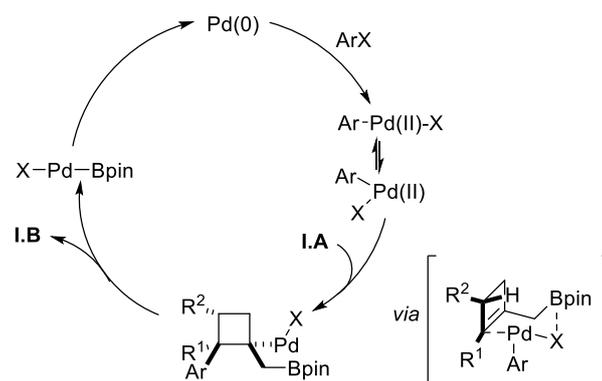
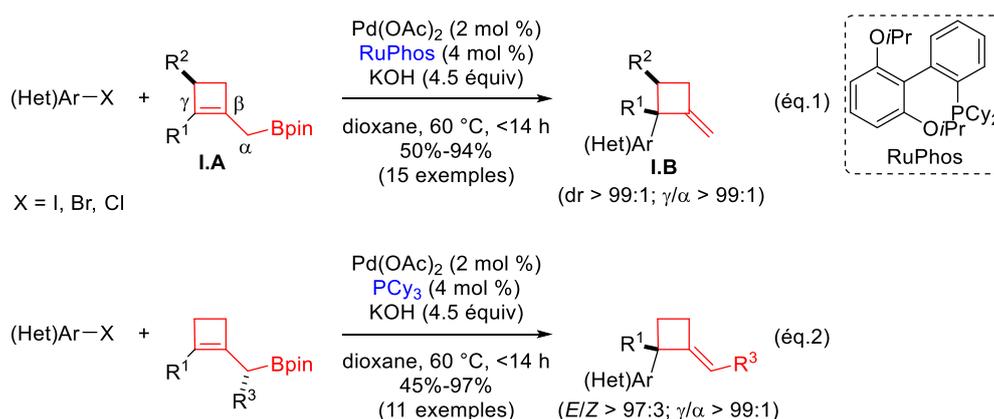


Schéma 28

Seuls des exemples isolés de couplage de type Negishi entre des cyclobutylzinciques et des halogénures *N*-aromatiques catalysés par le palladium sont décrits dans la bibliographie, ils ne seront pas détaillés ici.<sup>89</sup> D'autres catalyseurs que le palladium ont été utilisés pour réaliser des couplages entre des partenaires aromatiques et des metallacyclobutanes; à savoir le nickel, le cobalt et le fer.

- Catalyse au nickel

Les complexes de nickel peuvent souvent offrir une bonne alternative aux catalyseurs à base de palladium. Cependant, peu d'exemples impliquant des metallacyclobutanes dans des couplages croisés catalysés par des sels de nickel sont décrits. La plupart font appel à une catalyse photorédox combinant un complexe de nickel et un catalyseur d'iridium ou de ruthénium. L'objectif de cette combinaison est de favoriser une transmétallation *via* un transfert monoélectronique.

Ainsi, en 2016, un couplage de type Suzuki-Miyaura entre le cyclobutane trifluoroborate de potassium **I.43** et des bromures hétéroaromatiques, catalysé par le NiCl<sub>2</sub>•dme, en présence d'un photocatalyseur d'iridium

<sup>89</sup> (a) Price, G. A.; Hassan, A.; Chandrasoma, N.; Bogdan, A. R.; Djuric, S. W.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13347–13350. (b) Hassan, A. E. A.; Abou-Elkhair, R. A. I.; Riordan, J. M.; Allan, P. W.; Parker, W. B.; Khare, R.; Waud, W. R.; Montgomery, J. A.; Sechrist, J. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *47*, 167–174.

et de lutidine a été décrit.<sup>90</sup> La première étape du cycle photo-rédox consiste en l'excitation photochimique du catalyseur d'iridium pour donner le complexe excité Ir\*. Le potentiel d'oxydation des alkyltrifluoroborates secondaires est plus élevé que le potentiel de réduction du complexe d'iridium excité, mais reste néanmoins assez proche pour qu'un transfert monoélectronique ait lieu ( $E_{\text{ox(alkyltrifluoroborate)}} = +1.50\text{V}$  et  $E_{\text{red(Ir}^*)} = +1.21\text{V}$ ). De plus, la formation du radical alkyle est irréversible.<sup>91</sup>

Le cycle catalytique débute par l'addition oxydante du Ni(0) dans la liaison C-X de l'halogénure aromatique pour donner un complexe de Ni(II) de type Ar-Ni-X. Un transfert monoélectronique entre Ar-Ni-X et le radical alkyle généré précédemment prend place et permet d'obtenir un complexe de haute valence Ni(III) qui, après élimination réductrice, conduit au produit de couplage et à une espèce de Ni(I). Le Ni(0) et l'iridium peuvent ensuite être régénérés par transfert monoélectronique entre l'espèce de Ni(I) et Ir.<sup>92</sup> Durant un couplage croisé classique, reposant sur une transmétallation à deux électrons, la présence d'une base et d'eau est nécessaire pour générer l'acide boronique activé  $[\text{R-B(OH)}_3]^-$  à partir du trifluoroborate correspondant. Dans le cas de la photocatalyse, la lutidine est nécessaire pour avoir de bons rendements en produit de couplage mais son rôle n'est pas bien connu. Il est possible que la lutidine serve à capter les sels de fluor et de bore libérés au cours de la réaction. Cette hypothèse repose sur l'étude des vitesses de réaction, montrant l'effet délétère de  $\text{BF}_3$ . L'utilisation de la chimie en flux continu a permis aux auteurs de faciliter la mise en œuvre de la réaction et de monter en échelle (temps de réaction raccourci, pas de dégazage drastique requis) (Schéma 29).

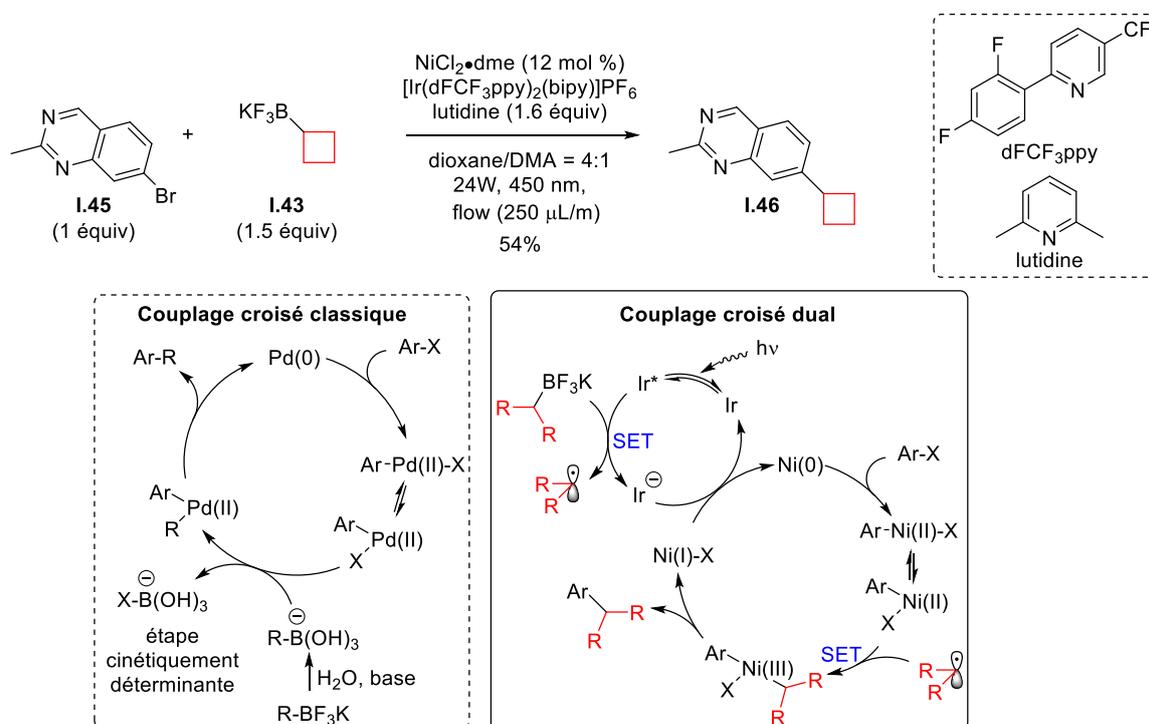


Schéma 29

Afin de s'affranchir de la présence d'additif, une approche similaire utilisant un bis(catécholato)silicate cyclobutanique **I.48** à la place du trifluoroborate **I.43** a été développée.<sup>93</sup> En effet, ces espèces possèdent un bas potentiel rédox ( $E_{\text{ox}} = +0.40\text{-}0.75\text{V}$ ), ce qui permet d'employer des conditions simples et douces. Avec ce pro-nucléophile, un catalyseur photo-rédox de ruthénium a été utilisé et un couplage entre le cyclobutylsilicate **I.48** et l'iodure d'aryle **I.47** a pu être réalisé ce qui a permis d'obtenir **I.49** avec un rendement de 56%. Notons que la réaction est chimiosélective et, dans le cas du bromo-iodo aryle **I.47** seul

<sup>90</sup> (a) DeLano, T. J.; Bandarage, U. K.; Palaychuk, N.; Green, J.; Boyd, M. J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12525–12531. (b) Raynor, K. D.; May, G. D.; Bandarage, U. K.; Boyd, M. J. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1551–1557.

<sup>91</sup> Primer, D. N.; Karakaya, I.; Tellis, J. C.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2195–2198.

<sup>92</sup> Tellis, J. C.; Primer, D. N.; Molander, G. A. *Science* **2014**, *345*, 433–436.

<sup>93</sup> Lin, K.; Wiles, R. J.; Kelly, C. B.; Davies, G. H. M.; Molander, G. A. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5129–5133.

1% du produit issu du couplage sur le carbone bromé a été observé. Cette chimiosélectivité permet d'envisager des transformations successives et monotopes en réalisant un couplage avec l'iodure puis ensuite avec le bromure (Schéma 30).

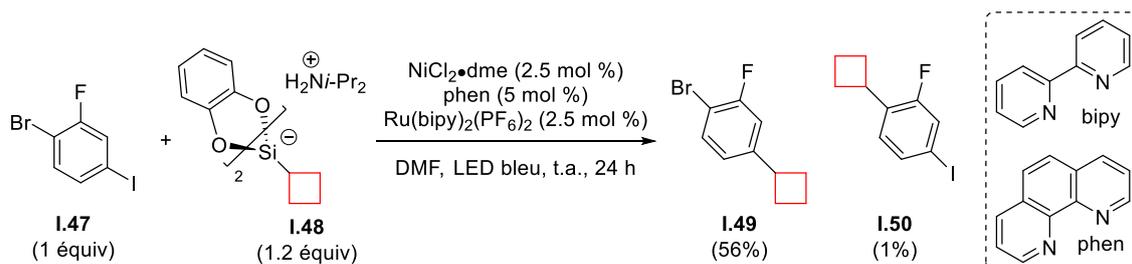


Schéma 30

- Catalyse au cobalt

Les pyridines alkylées sont des pharmacophores présents dans de nombreuses molécules bioactives. Afin d'accéder à une bibliothèque de pyridines alkylées, McNally *et al.* ont mis au point un couplage de type Negishi catalysé par un complexe de cobalt  $[Co(acac)_3]$  entre des organozinciques et des sels de phosphonium de type  $R-PPh_3^+$ .<sup>94</sup> Les sels de phosphonium présentent l'avantage d'être facilement accessibles, à partir des (pseudo)halogénures correspondants. L'ajout d'une base de Lewis, le *N*-méthylimidazole, est nécessaire pour piéger le  $ZnClOTf$  engendré au cours du couplage, la présence de ces sels de  $Zn(II)$  étant délétère à la réaction. On peut noter qu'avec le complexe de cobalt, seule l'alkylation de la pyridine par le cyclobutane est observée, ce qui n'est pas le cas avec un catalyseur au nickel, où des mélanges de produits d'alkylation de la pyridine par le cyclobutane et d'arylation par le phényle sont obtenus; les phényles provenant des phénylphosphoniums. Lorsque l'organozincique cyclobutanique **I.51** a été utilisé, les produits de couplage ont été obtenus avec des rendements modestes à excellents (36% à 86%). Cette réaction a notamment été appliquée à la synthèse d'un analogue de la chlorphénamine (un antihistaminique), démontrant le potentiel de ce couplage qui permet l'introduction tardive du cyclobutane sur des molécules fonctionnalisées (Schéma 31).

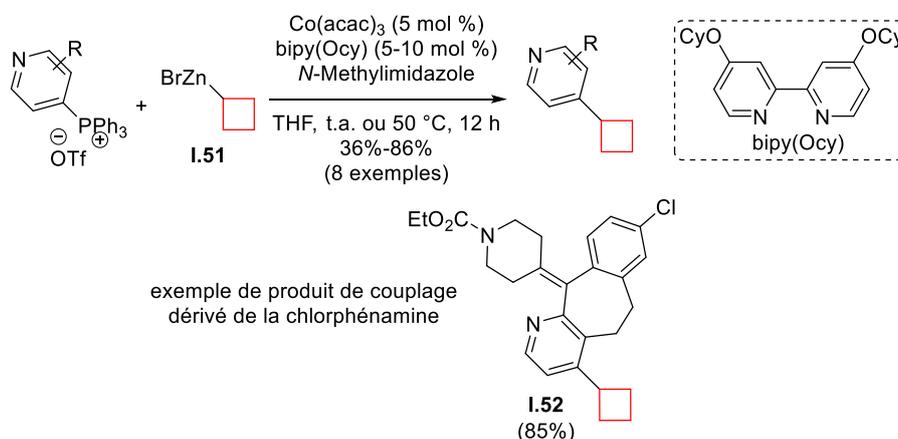


Schéma 31

- Catalyse au fer

Comme déjà évoqué précédemment, le fer peut constituer un métal de choix pour catalyser des couplages croisés. Là encore, peu d'exemples de couplages  $C(sp^2)-C(sp^3)$  impliquant un métallacyclobutane catalysé par des sels de fer ont été décrits dans la bibliographie.

En 2009, un couplage de type Kumada-Corriu entre le bromure de cyclobutylmagnésium **I.54** et le triflate d'énol dérivé du norbornadiène **I.53**, catalysé par  $Fe(acac)_3$  dans un mélange THF/NMP, a été mis au point.<sup>95</sup>

<sup>94</sup> Zhang, X.; McNally, A. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 4862–4866.

<sup>95</sup> Tsui, G.; LeMarquand, P.; Allen, A.; Tam, W. *Synthesis* **2009**, *2009*, 609–619.

Le produit de couplage **I.55**, a été obtenu avec un rendement modeste de 55% accompagné d'un produit dépourvu de triflate, **I.56**, et d'un produit d'homocouplage **I.57** (environ 8% chacun) (Schéma 32). Signalons que, cinq équiv de bromure de cyclobutylmagnésium **I.54** sont employés et qu'aucun essai pour diminuer la quantité du réactif de Grignard n'est mentionné.

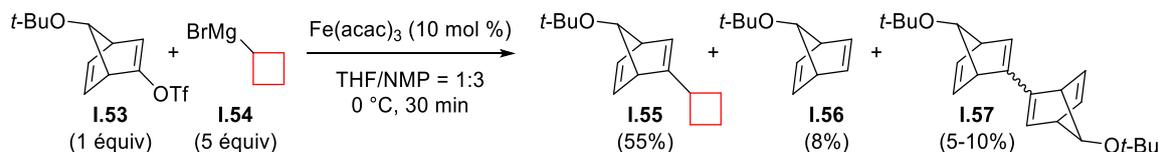


Schéma 32

## II.2.2.2. COUPLAGES CROISÉS ENTRE DES MÉTALLACYCLOBUTANES ET DES HALOGÉNURES D'ALKYLE

Les exemples de couplage entre un métallacyclobutane et un halogénure d'alkyle sont très rares.

### Halogénures d'alkyle activés

Un couplage entre le bromure benzylque **I.14** comportant un acide carboxylique et le bromure de cyclobutylmagnésium **I.54**, catalysé par CuI, a permis d'obtenir le produit de couplage **I.58** (79%), un inhibiteur de l'interleukine-8 (chemokine intervenant notamment dans des processus biologiques liés à l'inflammation) (Schéma 33).<sup>56</sup>

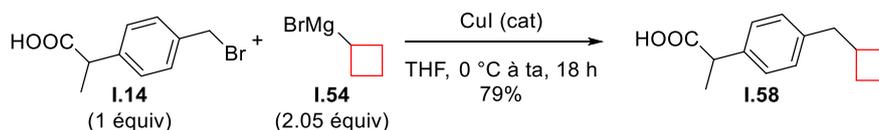


Schéma 33

### Halogénures d'alkyle non activés

A notre connaissance, un seul couplage entre un métallacyclobutane et un halogénure d'alkyle non activé a été décrit. En 2016, des halogénures de carborane ont été couplés avec des Grignard d'alkyle primaires et secondaires (cycliques et acycliques) non fonctionnalisés ainsi qu'avec des Grignard aromatiques substitués par des groupements électro-attracteurs (F) ou électro-donneurs (Me) grâce à une catalyse au cuivre ( $\text{CuCl}_2/\text{PCy}_3$ ).<sup>96</sup> Parmi les 32 exemples présentés, le composé cyclobutanique **I.60** a été isolé avec un rendement de 92% par couplage du bromocarborane **I.59** avec le Grignard cyclobutanique **I.54**. Les auteurs proposent un mécanisme passant par un dicyclobutyle cuprate qui pourrait réaliser une  $\text{S}_\text{N}2$  sur le bromure d'alkyle et, après élimination réductrice, le produit de couplage serait obtenu (Schéma 34).

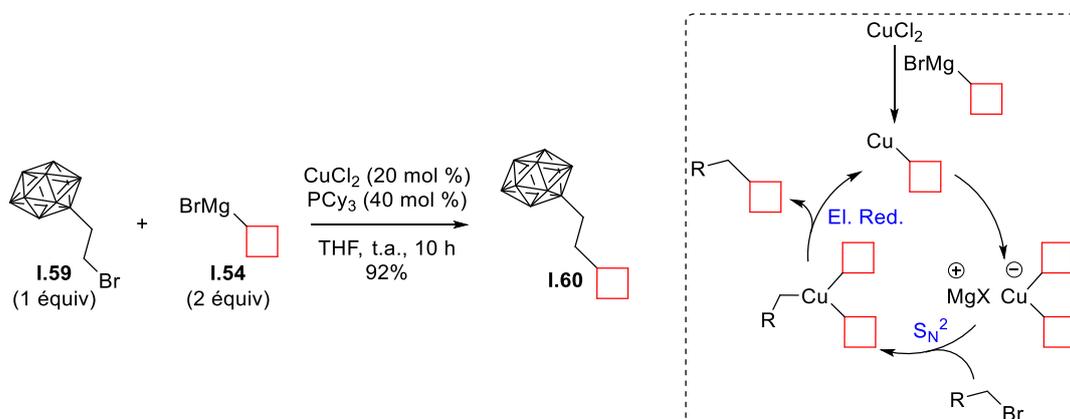


Schéma 34

<sup>96</sup> Lu, J.-Y.; Du, Y.; Zhao, B.; Lu, J. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 161–169.

### III- BILAN DES COUPLAGES CROISÉS UTILISANT DES MÉTALLA-CYCLOPROPANES ET -CYCLOBUTANES

#### III.1. (Pseudo)halogénures d'(hétéro)aryle

La plupart des exemples de couplages croisés impliquant des métallacyclopropanes ou cyclobutanes sont effectués avec des (pseudo)halogénures aromatiques. L'arylation des cyclopropanes est largement dominée par la catalyse au palladium (couplages de Negishi, Suzuki, Hiyama) et seul un exemple de couplage de type Kumada-Corriu catalysé par le fer a été rapporté dans la bibliographie. L'emploi de métallacyclobutanes est plus rare, seuls quelques exemples disparates réalisés à l'aide de catalyseurs au palladium, au nickel, au cobalt ou au fer ont été rapportés (Tableau 1).

Catalyseur	M	références	M	références
Pd	M = Zn, Mg, B, In, Si > 50 exemples	42-45, 47, 49, 51	M = B 4 exemples	87
Ni	-	-	M = B, Si 3 exemples	90, 93
Co	-	-	M = Zn 8 exemples	94
Fe	M = Mg 5 exemples	52	M = Mg 1 exemple (partenaire vinyliques)	95

Tableau 1

#### III.2. (Pseudo)halogénures d'alkyle

Les exemples de couplages croisés entre des métalla-cyclopropanes et -cyclobutanes et des halogénures d'alkyle activés ou non, sont encore plus rares que les couplages impliquant des halogénures d'aryle (Tableau 2). Le seul couplage qui fait l'objet d'une étude détaillée est un couplage de Suzuki-Miyaura entre des dérivés cyclopropylbores et des halogénures d'alkyle activés.<sup>53,55</sup> En dehors de cet article, seuls quelques exemples d'alkylation de cyclopropanes et de cyclobutanes catalysé par le nickel, le cuivre ou le fer ont été décrits. Ce constat est assez surprenant, car ces métaux sont réputés pour constituer une bonne alternative au palladium dans les couplages croisés impliquant des halogénures d'alkyle ( $sp^3-sp^2$  ou  $sp^3-sp^3$ ). De plus, peu de couplages impliquant des halogénures d'alkyle secondaires ont été décrits.

Catalyseur	Alk-X	M	références	M	références
Pd	activé	M = B > 25 exemples	53, 55	-	-
	non activé	-	-	-	-
Ni	activé	M = Mg 1 exemple	58	-	-
	non activé	M = Zn, B 2 exemples	60, 61	-	-
Cu	activé	M = Mg 1 exemple	56	M = Mg 1 exemple	56
	non activé	M = Mg 3 exemples	62, 63	M = Mg 1 exemple	96
Fe	activé	-	-	-	-
	non activé	M = Li, Zn 2 exemples	61, 64	-	-

Tableau 2

A ce jour, aucune méthode générale n'est décrite pour réaliser le couplage de (pseudo)halogénures d'alkyle non activés avec des métalla-cyclopropanes et -cyclobutanes. Pourtant, un tel couplage pourrait s'avérer particulièrement attractif pour les chimistes médicaux, leur permettant d'accéder rapidement à des bibliothèques de molécules incorporant ces petits cycles bioisostères de groupements aromatiques ou de groupements alkyles. Afin de pouvoir réellement être appliqué en chimie médicinale, le couplage croisé doit être robuste, peu coûteux, avec une mise en place simple et générale (possibilité de coupler une diversité d'halogénures primaires et secondaires possédant des groupes fonctionnels divers). Comme les sels et complexes de cobalt ont montré leur fort potentiel catalytique pour réaliser des couplages croisés, ils pourraient satisfaire les critères évoqués précédemment.<sup>97</sup> Le paragraphe suivant sera consacré à un bref résumé des couplages catalysés par le cobalt et impliquant des halogénures d'alkyle.

#### IV- COUPLAGES CROISÉS IMPLIQUANT DES (PSEUDO)HALOGÉNURES D'ALKYLE CATALYSÉS PAR DES SELS DE COBALT

Au cours de ces 30 dernières années, les sels et complexes de cobalt se sont imposés comme étant des catalyseurs de choix pour réaliser des couplages croisés entre des organométalliques et des halogénures d'alkyle. Les espèces organométalliques générées lors de la catalyse au cobalt sont peu sensibles à la  $\beta$ -H élimination, ce qui permet de réaliser des couplages sélectifs et d'obtenir les produits de couplage désirés avec de bons rendements. Dans cette section, un bref résumé des couplages de (pseudo)halogénures d'alkyle avec un organométallique, catalysés par des sels ou des complexes de cobalt, est effectué. Une classification selon la nature de l'organométallique employé (aryle, vinyle, alkyle) a été effectuée. Des tableaux récapitulatifs détaillés, reprenant toutes les références sont consignés dans l'Annexe p. 151.

##### IV.1. Halogénures d'alkyle et organométalliques aromatiques

Plusieurs exemples de couplages impliquant des halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard ou des organozinciques aromatiques catalysés par des sels ou des complexes de cobalt sont rapportés dans la bibliographie. Un résumé des couplages existants est présenté dans le Schéma 35. Les sels et les complexes de cobalt sont généralement commercialement disponibles [ $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{Co}(\text{acac})_3$ ] et ils sont associés à des

<sup>97</sup> (a) Gosmini, C.; Bégouin, J.-M.; Moncomble, A. *Chem. Commun.* **2008**, No. 28, 3221. (b) Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435–1462.

ligands diaminés simples tels que la *N,N*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) ou la (*R,R*)-tétraméthylcyclohexanediamine (TMCD) ou encore à des phosphines. Les réactions sont le plus souvent réalisées à basse température et dans le THF, et elles sont compatibles avec l'utilisation de (pseudo)halogénures d'alkyle secondaires. Les conditions utilisées tolèrent la présence de nombreux groupes fonctionnels que ce soit sur les dérivés halogénés ou sur les organométalliques. Des intermédiaires radicalaires sont généralement proposés pour rationaliser la formation des produits de couplage.

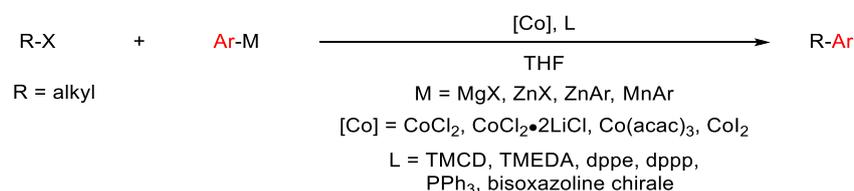


Schéma 35

## IV.2. Halogénures d'alkyle et organométalliques vinyliques

Les couplages entre des halogénures d'alkyle et des organométalliques vinyliques rapportés dans la bibliographie sont rares. A notre connaissance, seuls cinq exemples de couplage de type Kumada-Corriu sont rapportés et utilisent le  $\text{Co}(\text{acac})_3$  ou le  $\text{CoCl}_2$  en tant que catalyseur. Là encore, la présence d'une diamine est souvent nécessaire pour que le couplage soit efficace (Schéma 36).

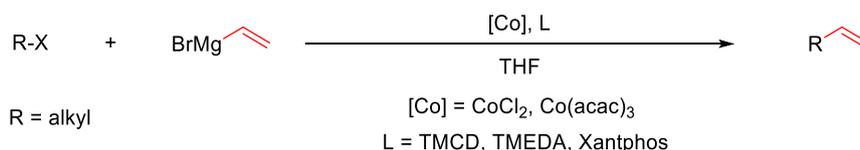


Schéma 36

## IV.3. Halogénures d'alkyle et organométalliques d'alkyle

Les couplages alkyle-alkyle constituent toujours un défi en synthèse organique. Depuis plusieurs années, quelques systèmes catalytiques capables de promouvoir ces réactions ont été développés. Dans un premier temps, des alkyles Grignard activés (allyliques ou silylés) ont été impliqués dans des couplages en utilisant  $\text{CoCl}_2$  comme catalyseur. Dans un second temps, il a été montré que l'utilisation du complexe  $\text{CoCl}_2 \bullet \text{LiI}$ , associé à une diamine ou à un diène utilisés comme ligands, (Tableau 31, entrées 3 et 4) permettrait de réaliser des couplages entre des halogénures d'alkyle et des alkyles Grignard primaires, secondaires et même tertiaires. La présence d'ions iodures est essentielle au succès du couplage. Dans le cas du ligand diénique, on peut noter que des fluorures d'alkyle peuvent être utilisés. D'autre part, un système bimétallique  $\text{Co/Zr}$  a permis de réaliser un couplage entre des chlorures d'alkyle peu réactifs et des Grignard d'alkyle. Là encore, la présence de TMEDA est nécessaire (Schéma 37).

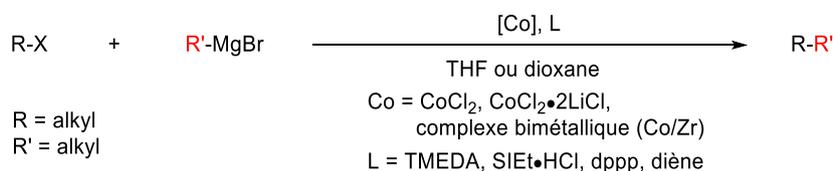


Schéma 37

## IV.4. Bilan et objectif

Suite à cette étude bibliographique, il apparait que les complexes de cobalt, peu coûteux et commercialement disponibles, sont des catalyseurs à fort potentiel pour effectuer un couplage entre un halogénure d'alkyle et un organométallique.

L'objectif de notre travail était de développer une méthode générale, robuste et facile à mettre en œuvre pour coupler des halogénures d'alkyle primaires et secondaires non activés avec des métalla-cyclopropanes

et -cyclobutanes. En se basant sur l'étude bibliographique et l'expertise du laboratoire, l'utilisation d'un catalyseur à base de cobalt nous a semblé particulièrement intéressante pour réaliser un couplage de type Kumada-Corriu (Schéma 38).

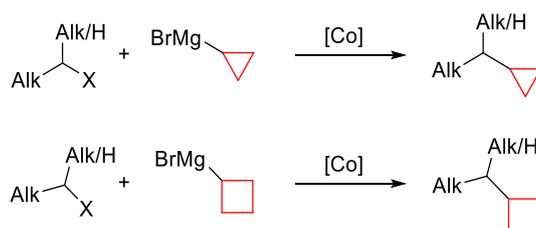


Schéma 38

## RÉSULTATS

### B- INTRODUCTION DE CYCLOPROPANES NON FONCTIONNALISÉS PAR COUPLAGE CROISÉ

Afin d'accéder à des cyclopropanes fonctionnalisés par couplage de type Kumada-Corriu entre le bromure de cyclopropylmagnésium **G.1** et des halogénures d'alkyle **S**, la synthèse des partenaires, **S** et **G.1**, a dû être réalisée. Après mise au point des conditions réactionnelles, le champ d'application du couplage a été étudié.



Schéma 39

### I- SYNTHÈSE DE SUBSTRATS ET DE RÉACTIFS DE GRIGNARD

La synthèse d'iodures primaires comportant une diversité de groupes fonctionnels (alcool protégé, cyano, ester, acide) a été réalisée afin de tester la tolérance fonctionnelle du couplage croisé catalysé par un sel ou complexe de cobalt. Des iodures secondaires ont également été préparés, tels que des iodures *N*-hétérocycliques, qui présentent un intérêt en chimie médicinale.

La grande majorité des iodures a été synthétisée à partir des alcools correspondants par une réaction de type d'Appel ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Im}$ ,  $\text{I}_2$ )<sup>98</sup> ou à partir d'un dérivé bromé grâce à une réaction de Finkelstein ( $\text{NaI}$ , acétone).<sup>99</sup> D'autres méthodes ont dû être employées pour la synthèse de substrats plus complexes.

#### I.1. Synthèse d'iodures primaires

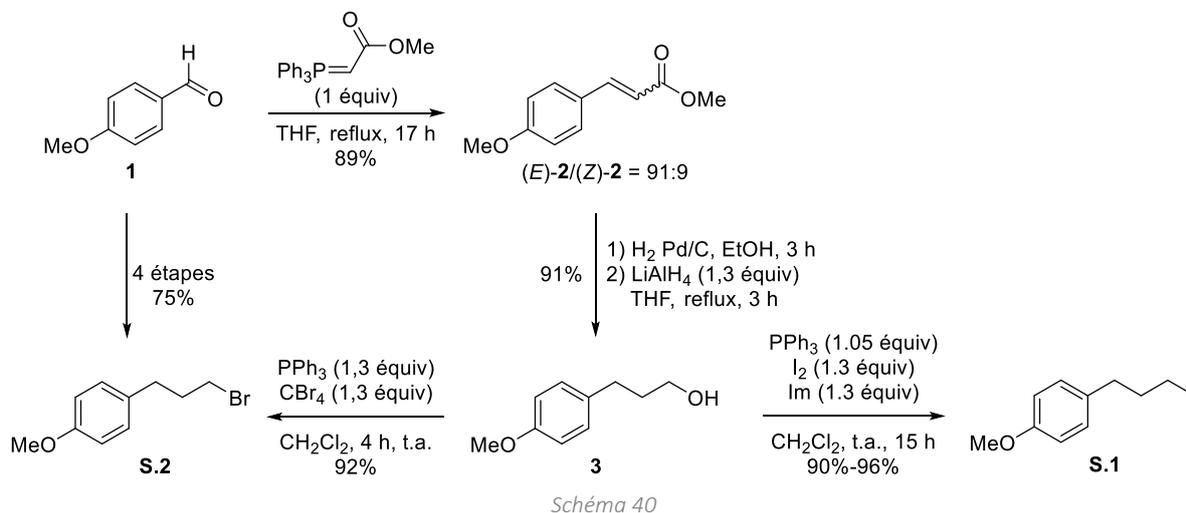
##### I.1.1. Réaction d'Appel

L'iodure **S.1** et le bromure **S.2** ont tous deux été synthétisés à partir de l'alcool **3** avec d'excellents rendements (>90%).<sup>100</sup> L'alcool **3** a été préparé en trois étapes à partir du *p*-anisaldéhyde **1** commercial. C'est ainsi qu'une réaction de Wittig appliquée à l'aldéhyde **1** a permis d'isoler l'ester  $\alpha,\beta$ -insaturé **2** avec un bon rendement de 89% et avec un rapport (*E*)/(*Z*) de 91:9. Après hydrogénation de l'oléfine catalysée par Pd/C puis réduction de la fonction ester par  $\text{LiAlH}_4$ , l'alcool primaire **3** a été isolé avec un excellent rendement de 91%. Afin de faciliter la montée en échelle de l'iodure **S.1** et du bromure primaire **S.2**, l'alcool primaire **3**, disponible commercialement, a ensuite été utilisé, afin de ne plus avoir qu'une seule étape pour accéder aux halogénures **S.1** et **S.2**. Une réaction d'Appel utilisant  $\text{I}_2$  comme agent d'halogénéation [ $\text{PPh}_3$ ,  $\text{I}_2$ , imidazole ( $\text{Im}$ )] a permis d'accéder à l'iodure primaire **S.1** et l'utilisation de  $\text{CBr}_4$  ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ ) a permis d'accéder au bromure primaire **S.2**. (Schéma 40).

<sup>98</sup> Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801–811.

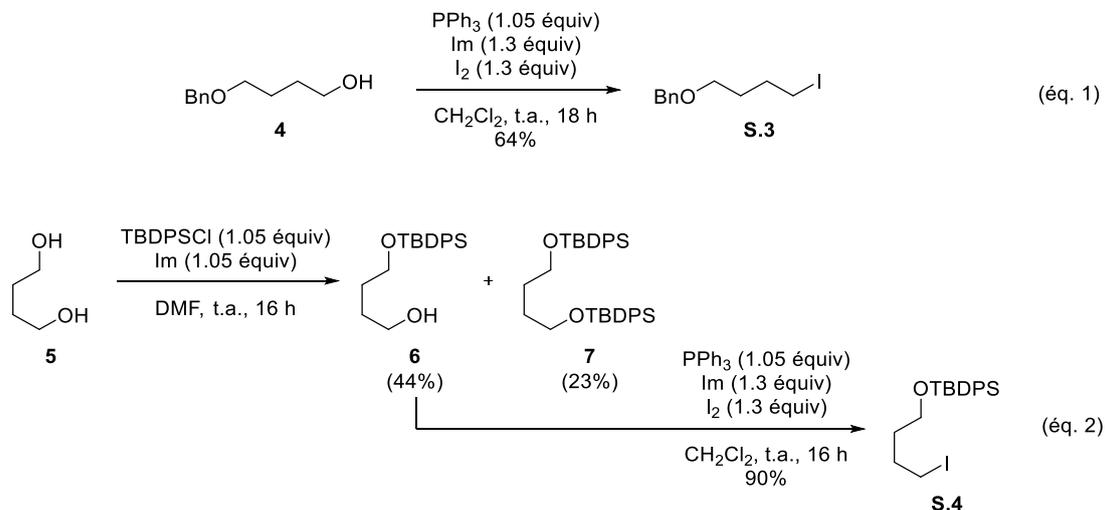
<sup>99</sup> Finkelstein, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528-1532.

<sup>100</sup> L'iodure primaire **S.1** peut également être obtenu par transformation de l'alcool **3** en mésylate, suivie d'une réaction avec  $\text{NaI}$  dans l'acétone à reflux (94%).

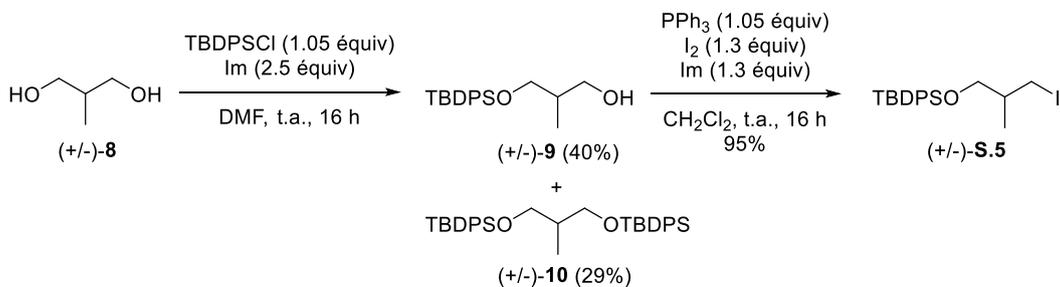


Les iodures **S.3** et **S.4** possédant un alcool primaire protégé (éther de benzyle ou éther silylé) ont été synthétisés à partir des alcools correspondants **4** et **6** en utilisant également une réaction d'Appel (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>).

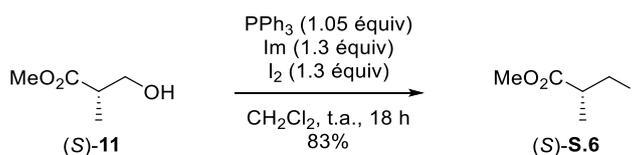
L'iodure primaire **S.3** a été obtenu à partir de l'alcool **4** en une étape avec un rendement de 64% (Schéma 41, éq. 1) et l'iodure **S.4** comportant un éther silylé a d'abord nécessité la transformation du 1,4-butanediol commercial **5** en alcool mono-protégé **6**. Lorsque le diol **5** a été traité par 1 équivalent de chlorure de *tert*-butyldiphénylsilyle (TBDPSCI) en présence d'imidazole [diméthylformamide (DMF), t.a., 16 h], un mélange de produit monoprotégé **6** et diprotégé **7** a été obtenu dans un rapport 2:1. Après séparation par chromatographie sur colonne de gel de silice, l'alcool primaire **6** a été isolé avec un rendement de 44% (le composé diprotégé **7** a été obtenu avec un rendement de 23%) et une réaction d'Appel (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>) a ensuite permis de le convertir en iodure **S.4** avec un excellent rendement de 90% (Schéma 41, éq. 2).



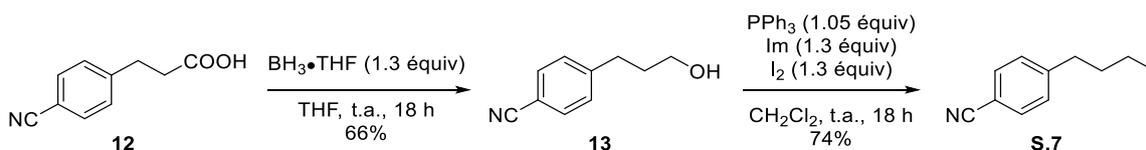
La synthèse de l'iodure primaire racémique **S.5**, possédant un centre stéréogène en  $\alpha$  de l'iode, a été réalisée en deux étapes à partir du diol commercial **8**. Après traitement de **8** par le TBDPSCI, (Im, DMF), un mélange du produit monoprotégé **9** et du produit diprotégé **10** a été obtenu dans un rapport 4:3. Après séparation, le produit **9** a été isolé avec un rendement de 40% et son traitement par PPh<sub>3</sub>/I<sub>2</sub> a conduit à l'iodure **S.5** avec un rendement de 95% (Schéma 42).



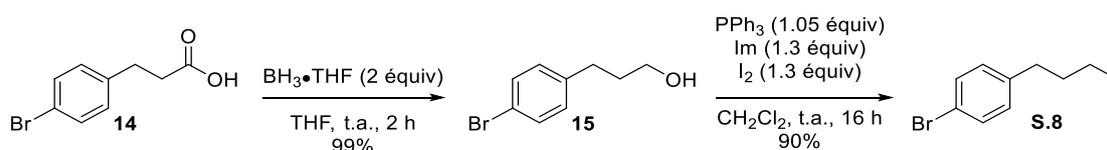
L'ester de Roche (*S*)-**11** a pu être transformé en iodure (*S*)-**S.6** également grâce à l'utilisation de la réaction d'Appel (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>). L'iodoester (*S*)-**S.6** a été isolé avec un bon rendement de 83% et sans épimerisation du centre stéréogène (Schéma 43).



L'iodure **S.7** dont le noyau aromatique est substitué par un nitrile a été préparé à partir de l'acide **12**. Celui-ci a été réduit en alcool primaire **13** par BH<sub>3</sub>•THF (THF, t.a., 66%)<sup>101</sup> et cet alcool **13** a été transformé en iodure **S.7** (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>) avec un rendement de 74% (Schéma 44).



Le composé **S.8** possédant un bromure aromatique, a été préparé à partir de l'acide carboxylique **14**. La réduction de l'acide **14** à l'aide de BH<sub>3</sub>•THF (THF, t.a.) a fourni l'alcool **15** avec un rendement quantitatif (99%). L'alcool **15** a ensuite été transformé en iodure **S.8** avec un bon rendement (90%) (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>) (90%) (Schéma 45).



Deux iodures comportant des hydrogènes acides (phénol et carbamate primaire) ont été préparés.<sup>102</sup> L'iodure primaire **S.9** (90%), comportant un phénol, a été synthétisé à partir de l'alcool commercial **16** en utilisant les conditions habituelles (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>).

L'iodo-amine **S.10** a été préparée en 2 étapes à partir de l'amino-alcool **17**. Après protection de l'amine sous la forme de carbamate (Boc<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N) puis traitement par PPh<sub>3</sub>/Im/I<sub>2</sub>, l'iodure **S.10** a été isolé avec un rendement global de 68% (Schéma 46).

<sup>101</sup> Patent US 6,235,731 B1.

<sup>102</sup> L'amine monoprotégée pourrait également permettre d'évaluer la chiosélectivité du couplage vis-à-vis d'un carbamate.

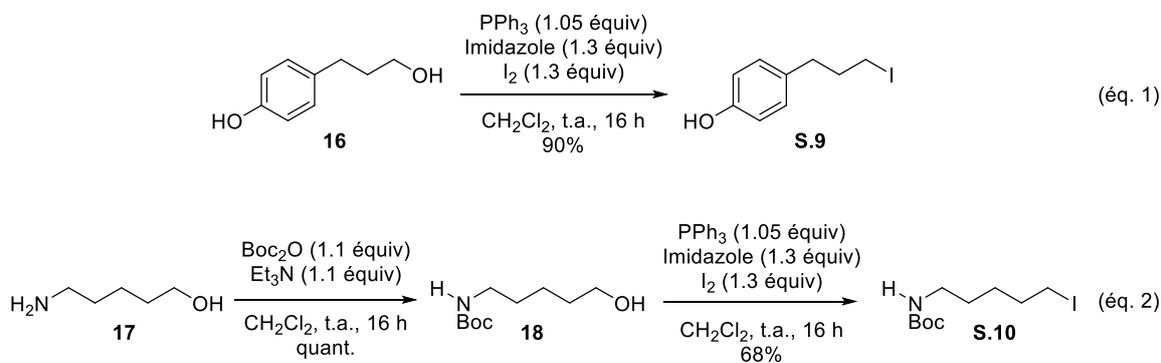


Schéma 46

### I.1.2. Réaction de Finkelstein

Etant donné que les bromures **S.11**, **S.13** et **S.15**, possédant des fonctions électrophiles (ester ou nitrile), sont commerciaux, la synthèse des iodures primaires **S.12**, **S.14** et **S.16** correspondants a été effectuée grâce à l'utilisation d'une réaction de Finkelstein (NaI, acétone, reflux).

Ainsi, l'ester bromé commercial **S.11** a été transformé en iodure **S.12** avec un bon rendement (89%) (Schéma 47, éq. 1), et les iononitriles **S.14** et **S.16** ont été obtenus avec des rendements quantitatifs (Schéma 47, éq. 2 et 3).

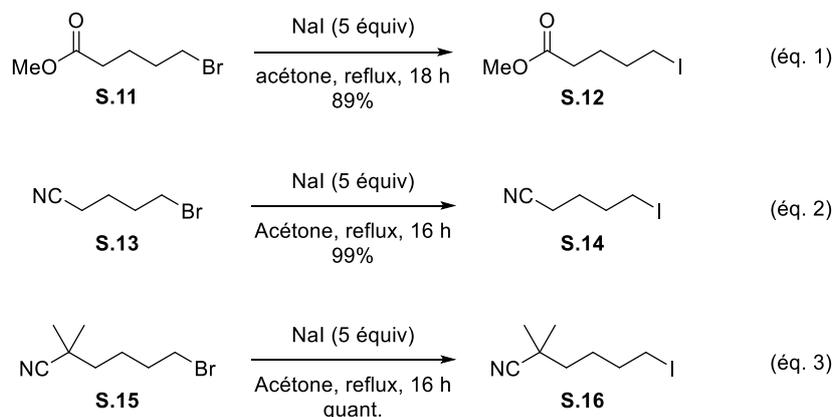


Schéma 47

## I.2. Synthèse d'iodures secondaires

Des iodures secondaires cycliques et acycliques ont été synthétisés.

### I.2.1. Synthèse d'iodures secondaires acycliques

#### I.2.1.1. RÉACTION D'APPEL

La synthèse permettant d'accéder à l'iodure secondaire acyclique **S.17** a été envisagée en 5 étapes à partir du bromure d'allyle **19**. Le bromure d'allyle a été transformé en *N*-homoallylsulfonamide **20** (63%) par attaque nucléophile de la *p*-tolylsulfonamine sur le dérivé bromé (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acétone, 24 h). Signalons que la *N,N*-disulfonamide **21** a également été isolé avec un rendement de 7%. L'*N*-homoallylsulfonamide **20** a ensuite été transformée quantitativement en carbamate **22** grâce à l'utilisation de Boc<sub>2</sub>O [4-(*N,N*-diméthylamino)pyridine (DMAP), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., quant.] et l'oléfine du carbamate **22** a été époxydée pour donner l'époxyde **23** (*m*-CPBA, CHCl<sub>3</sub>, quant.). Une tentative d'ouverture de l'époxyde **23** par EtMgBr, en présence d'une quantité catalytique de CuI, a été réalisée cependant, l'alcool souhaité **25** n'a pas été isolé. Une migration du groupement *N*-Boc vers l'alcool a été observée et a conduit au carbonate **24**, unique

produit détecté en fin de réaction (83%). L'iodure secondaire souhaité **S.17** n'a pas pu être obtenu en réalisant cette suite de transformations fonctionnelles (Schéma 48).<sup>103</sup>

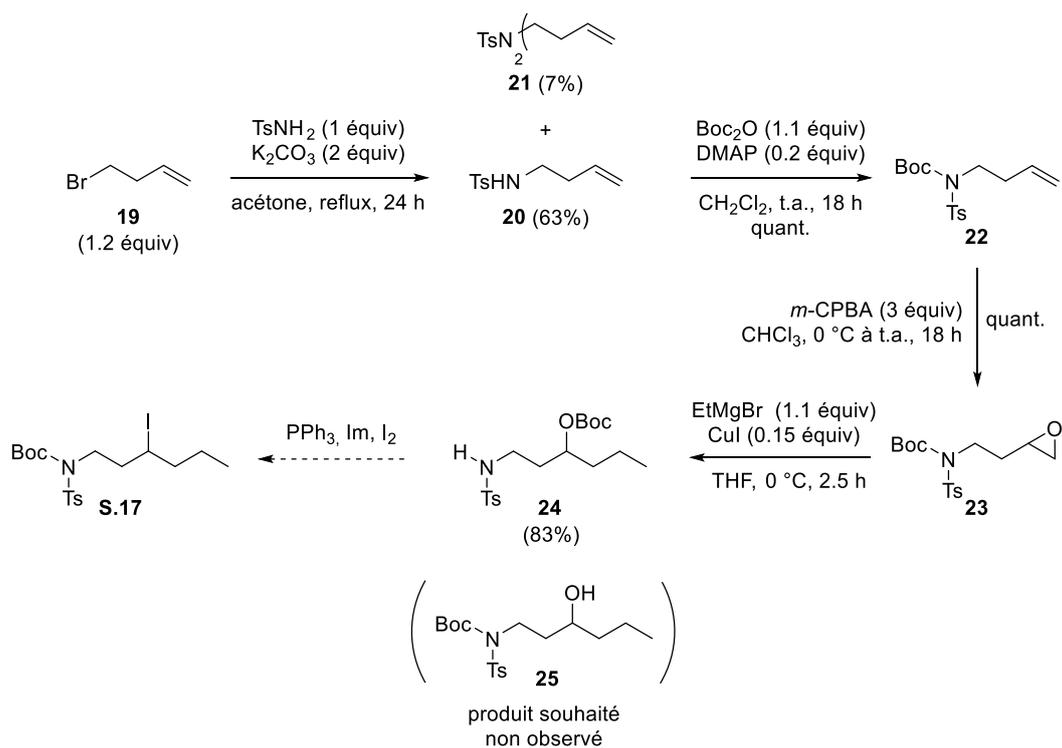


Schéma 48

Une autre approche a été envisagée afin d'accéder à un iodure acyclique secondaire contenant une amine diprotégée **S.19** à partir du diol commercial **26**. Dans un premier temps, le diol **26** a été transformé en iodure **S.18** en utilisant une séquence réactionnelle monosilylation à l'aide du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBSCl), suivie d'une réaction d'Appel ( $\text{PPh}_3$ , Im,  $\text{I}_2$ ). Dans un deuxième temps, l'iodo-éther silylé **S.18** a été déprotégé en milieu acide afin d'obtenir l'iodo-alcool **27** (APTS, MeOH, 77%) et une réaction de Mitsunobu ( $\text{PPh}_3$ , diisopropylazodicarboxylate (DIAD), NHBocTs) a permis de transformer l'iodo-alcool **27** en iodo-amine **S.19** (79%) (Schéma 49).

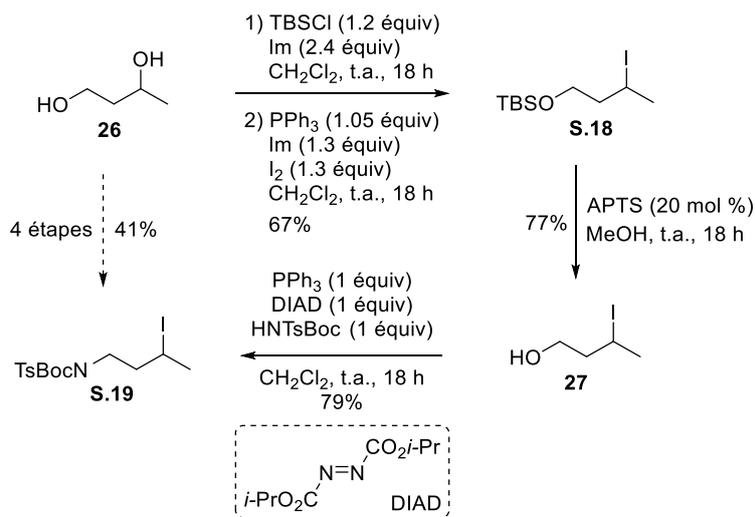


Schéma 49

<sup>103</sup> Une autre approche consistant à l'hydro-iodation de l'oléfine **20** a également été testée. Cependant, l'iodure souhaité n'a pas été obtenu.

La même voie de synthèse que celle utilisée pour synthétiser **S.18** a été appliquée au diol commercial **28** pour obtenir l'iodure **S.20**. Celui-ci a été obtenu en quatre étapes (protection de l'alcool primaire, réaction d'Appel, déprotection de l'alcool, réaction de Mitsunobu) avec un rendement global de 16% (Schéma 50).

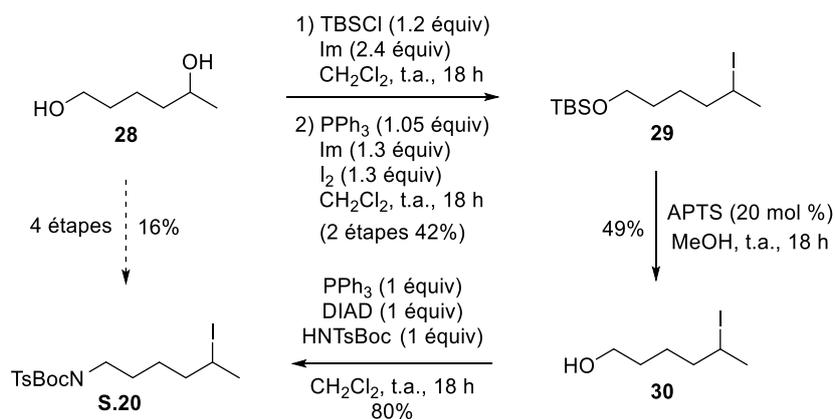


Schéma 50

Des iodures possédant un groupement aromatique substitué soit en *ortho* ou en *para* ont été synthétisés. L'alcool commercial **3** a été oxydé en aldéhyde **31** à l'aide du (diacétoxyiodo)benzène (DAIB) en présence d'une quantité catalytique de 2,2,6,6-tétraméthylpipéridinyloxy (TEMPO) dans le dichlorométhane. Après 24 h, l'aldéhyde **31** a été isolé avec un bon rendement (87%). Une addition du bromure d'éthylmagnésium sur l'aldéhyde **31** a permis d'obtenir l'alcool secondaire **32** (74%) qui a été transformé en l'iodure secondaire **S.21** (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>) (69%) (Schéma 51).

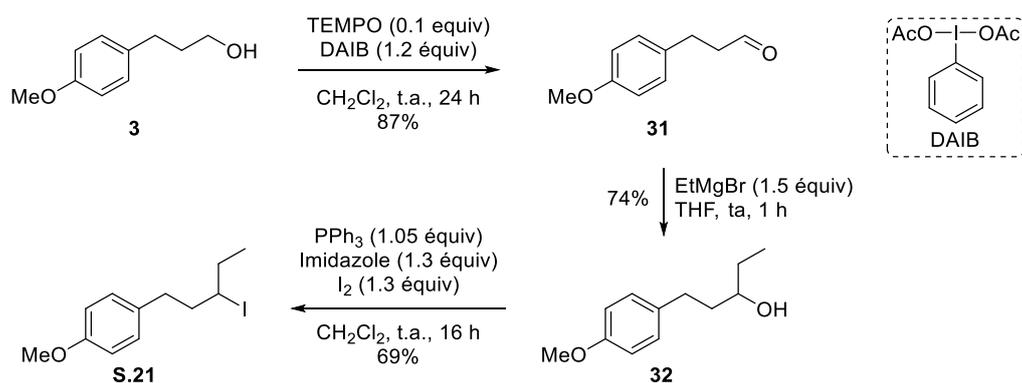


Schéma 51

La synthèse de l'iodure secondaire **S.22** possédant un noyau aromatique substitué en *ortho* par un groupement méthoxy a été réalisée. L'ester **33** a été réduit quantitativement en alcool **34** par LiAlH<sub>4</sub> (2 équiv) et, une oxydation par le TEMPO/(DAIB) a fourni l'aldéhyde **35** (86%). Le traitement de l'aldéhyde **35** par le bromure d'éthylmagnésium suivie d'une réaction d'Appel (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>) a permis d'isoler l'iodure **S.22** avec un rendement global de 69% (Schéma 52).

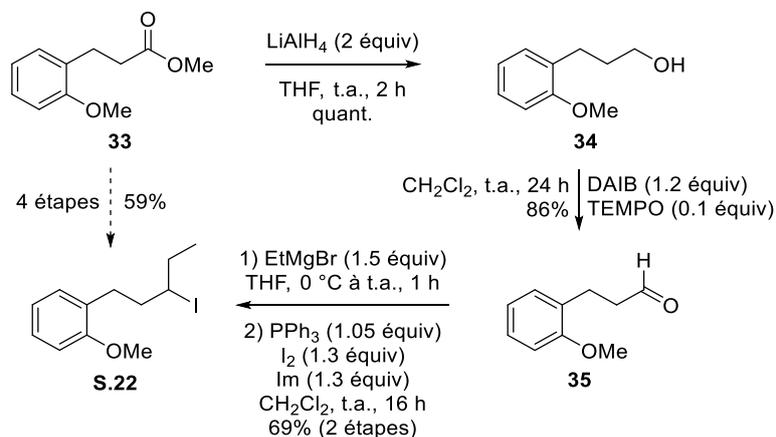


Schéma 52

### I.2.1.2. RÉACTION DE SUBSTITUTION NUCLÉOPHILE

L'iodure secondaire **S.23** ne possédant aucune substitution sur le noyau aromatique a été synthétisé à partir du *trans*-cinnamaldéhyde commercial **36** en 4 étapes (37%). L'addition du bromure d'hexylmagnésium sur l'aldéhyde **24** (THF, 0 °C à t.a.) a permis d'obtenir l'alcool allylique **37** avec un bon rendement (80%). L'alcool allylique **37** a été transformé en l'alcool **38** par hydrogénation (H<sub>2</sub>, Pd/C dans l'éthanol). La méthylation de l'alcool **38** (MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) suivi de la substitution nucléophile à l'aide de NaI (acétone, t.a., reflux) a permis d'obtenir l'iodure **S.23** avec un rendement global de 53% (deux étapes) (Schéma 53).

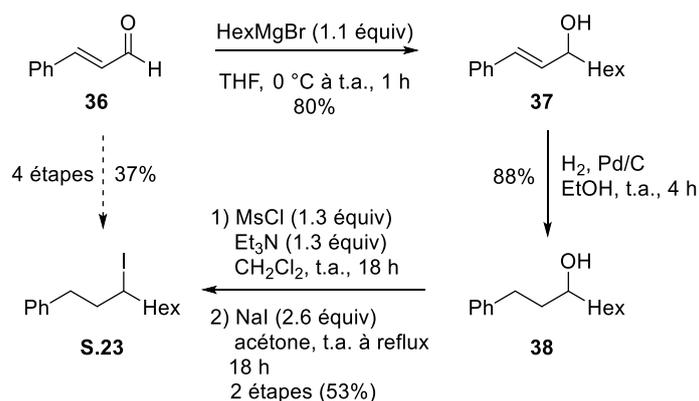


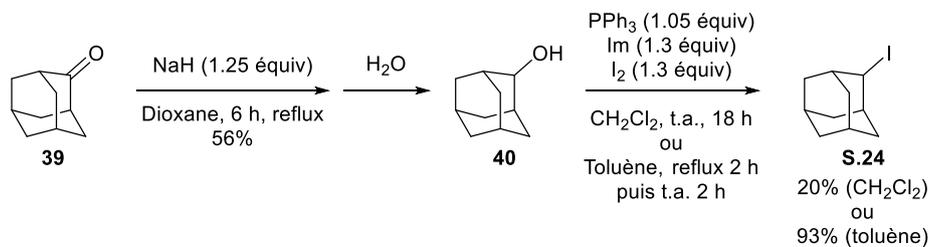
Schéma 53

## I.2.2. Synthèse d'iodures secondaires cycliques

### I.2.2.1. RÉACTION D'APPEL

La synthèse du 2-iodo-adamantane **S.23** a été entreprise à partir de l'adamantanone **39** commerciale. L'adamantanone **39** a été réduite en l'alcool **40** en utilisant du NaH au reflux du dioxane (6 h, 56%).<sup>104</sup> L'alcool **40** a ensuite été transformé en iodure **S.24** (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>). Notons que si la réaction d'Appel est réalisée dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à température ambiante pendant 18 h, un faible rendement en **S.24** de 20% est obtenu. Ce rendement a été amélioré lorsque la réaction a été réalisée dans le toluène (reflux pendant 2 h suivi de 2 h à t.a.) (93%) (Schéma 54).

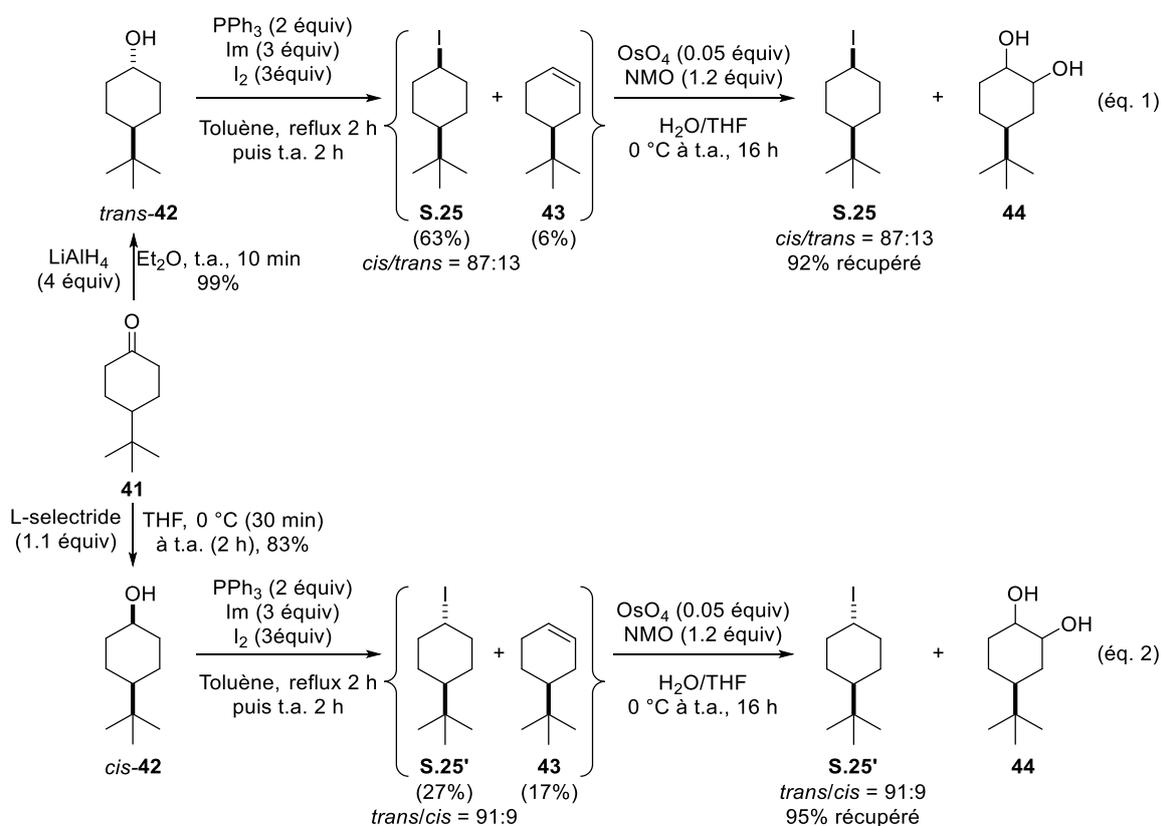
<sup>104</sup> Le NaH joue le rôle de réducteur puisqu'il n'y a pas de proton énolisable. Cf. Meng, Q.; Hui, C.; Gao, Z. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1708–1717.



Des iodures cycliques tels que les iodocyclohexanes **S.25** et **S.25'** ont été préparés. La réduction de la cétone **41** par  $\text{LiAlH}_4$  ( $\text{Et}_2\text{O}$  en 5 min) a conduit à l'alcool *trans*-**42** (99%) et une réaction d'Appel ( $\text{PPh}_3$ ,  $\text{Im}$ ,  $\text{I}_2$ , au reflux du toluène) a permis de transformer l'alcool **42** en iodure **S.25** désiré dans un rapport *trans/cis* = 13:87 (63%). Signalons que le produit d'élimination **43** a également été formé (6%) et la séparation de **S.25** et de **43** par chromatographie sur colonne de gel de silice n'a pas été possible.

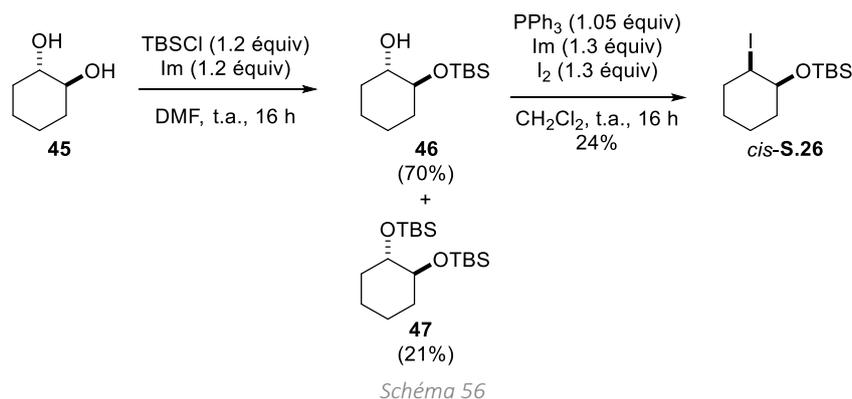
Afin de pouvoir obtenir l'iodure **S.25** pur sans être contaminé par le produit d'élimination, une dihydroxylation de la double liaison de **43** a été nécessaire. Le mélange, composé du dérivé iodé **S.25** et de l'alcène **43** a été dissout dans un mélange eau/THF et a été traité par  $\text{OsO}_4$  (0.05 équiv) en présence d'oxyde de *N*-méthylmorpholine (NMO, 1.2 équiv). L'iodure **S.25** a alors pu être séparé du dihydroxyle **44** et il a été récupéré sous la forme d'un mélange *cis/trans* inchangé (87:13) (Schéma 55, éq. 1).

En réduisant la cétone **41** par le *L*-sélectride (THF), l'alcool *cis*-**42** a été obtenu avec un rendement de 83% et l'iodure **S.25'** (*trans/cis* = 91:9) a été isolé après réaction d'Appel avec un rendement modeste de 27%, également contaminé par le produit d'élimination **43** (17%). Comme précédemment le mélange, composé de l'iodure **S.25'** et de l'alcène **43** a été traité dans les conditions de dihydroxylation et après purification par chromatographie, l'iodure **S.25'** a été obtenu avec un rapport diastéréoisomérique *trans/cis* inchangé (*trans/cis* = 91:9) (Schéma 55, éq. 2).

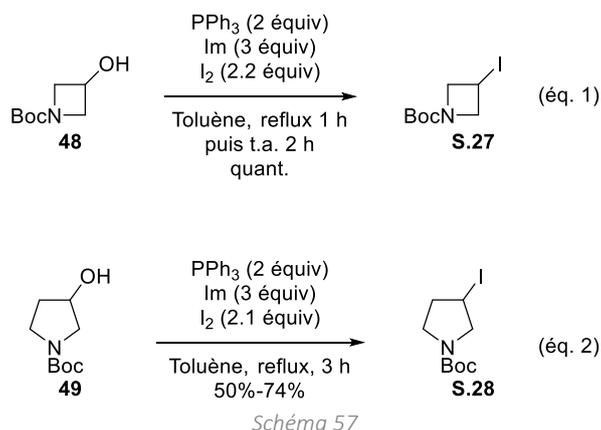


La synthèse d'une iodohydrine *cis*-**S.26** possédant un substituant en  $\alpha$  de l'iode a été réalisée. Tout d'abord, une mono-protection du *trans*-cyclohexanediol **45** a été réalisée à l'aide de TBSCl ( $\text{Im}$ , DMF). Le produit **46** a

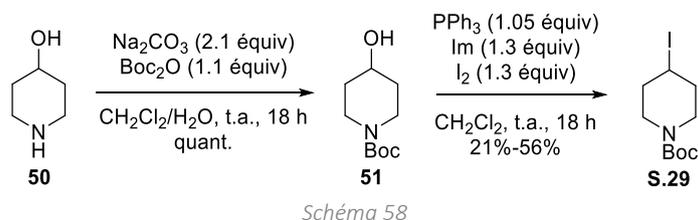
été isolé avec un rendement de 70% ainsi que le diol doublement protégé **47** (21%). Après séparation, l'alcool **46**, a été transformé en iodohydrine *cis*-**S.26** avec un rendement modeste de 24% (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>) (Schéma 56).



Comme les pyrrolidines et les azétidines sont des *N*-hétérocycles saturés fréquemment rencontrés dans des molécules bioactives, une réaction d'Appel (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>) dans le toluène à reflux a été appliquée aux alcools **48** et **49** afin d'obtenir la 3-iodo-azétidine **S.27** (quant.) et la 3-iodo-pyrrolidine **S.28** (50% à 74%) (Schéma 57). Signalons que dans le cas de la pyrrolidine **49**, le produit d'élimination de l'iodure a également été obtenu et l'alcène résultant est difficile à séparer de l'iodure **S.28** expliquant les rendements variables en **S.28**.<sup>105</sup>



Le motif pipéridine est très fréquemment rencontré dans les produits naturels et/ou bioactifs, c'est pourquoi la synthèse de la *N*-Boc-4-iodopipéridine **S.29** a été entreprise. La 4-hydroxypipéridine commerciale **50** a été protégée sous la forme d'un carbamate à l'aide de Boc<sub>2</sub>O en présence d'une base (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) dans un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O pour donner la 4-hydroxy-*N*-Boc-pipéridine **51** (quant.). Celle-ci a été transformée en iodure **S.29** (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>) avec des rendements variables compris entre 21% et 56% dus à la présence de sous-produits non-identifiés difficiles à séparer par chromatographie sur gel de silice (Schéma 58).<sup>106,107</sup>



### I.2.2.2. RÉACTION DE DÉCARBOXYLATION

<sup>105</sup> Une fraction mélange a également été obtenue.

<sup>106</sup> Seule la fraction pure de l'iodure **S.29** est comptabilisée dans le rendement, une fraction mélange étant toujours obtenue en parallèle.

<sup>107</sup> Une voie de synthèse alternative impliquant la synthèse du mésylate à partir de l'alcool **51** suivie de sa transformation en iodure **S.29** (NaI excès, acétone, reflux, 18 h) a été envisagée afin de s'affranchir du sous-produit formé au cours de la réaction d'Appel. Cette stratégie ne s'est pas révélée avantageuse en raison d'une faible conversion du mésylate ( $\tau_c = 37\%$ ) et d'une purification difficile de **S.29**.

Afin d'accéder à la 3-iodopipéridine **S.30**, l'acide **52** a été traité par du DAIB, en présence de diiode et le mélange a été irradié avec une lampe à incandescence 80 W émettant dans le visible. Seul le produit chloré **53** a été obtenu et isolé avec un faible rendement (14%). Il semblerait que la source de lumière utilisée ne soit pas appropriée pour réaliser cette transformation, cependant nous n'avons pas essayé d'améliorer les conditions réactionnelles (Schéma 59).<sup>108</sup>

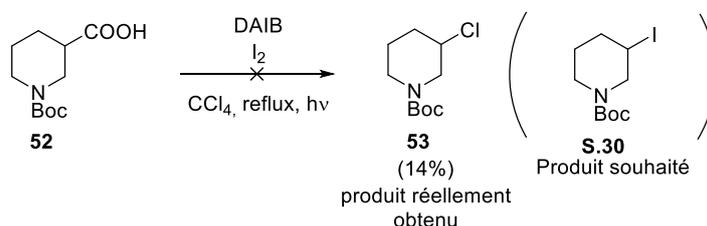


Schéma 59

La synthèse de la 3-iodopipéridine **S.31** a été réalisée à partir de l'acide commercial **54** et du 2-propène-1-ol, de DAIB et en présence de diiode (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 h au totale, t.a.) et **S.31** a été isolé avec un rendement modeste de 25% sous forme de deux diastéréoisomères (*trans/cis* = 85:15).

La formation de **S.31** pourrait provenir d'une étape de décarboxylation induite par le DAIB et qui provoquerait la formation de la dihydropipéridine **57** via les intermédiaires **55** et **56**. La dihydropipéridine réagirait avec le diiode pour fournir un iodonium intermédiaire **58** et l'ouverture de l'iodonium par le 2-propène-1-ol conduirait à l'iodo-pipéridine **S.31** (Schéma 60). Signalons que ce mécanisme ne prend pas en compte la nécessité d'utiliser 2 équiv de DAIB pour réaliser la décarboxylation/élimination et seulement 0.85 équiv de I<sub>2</sub> pour obtenir **S.31** à partir de **57**.

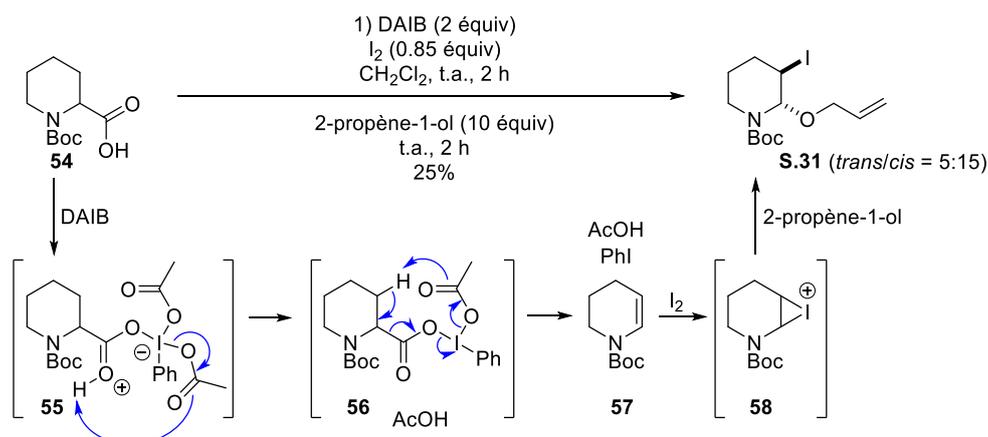
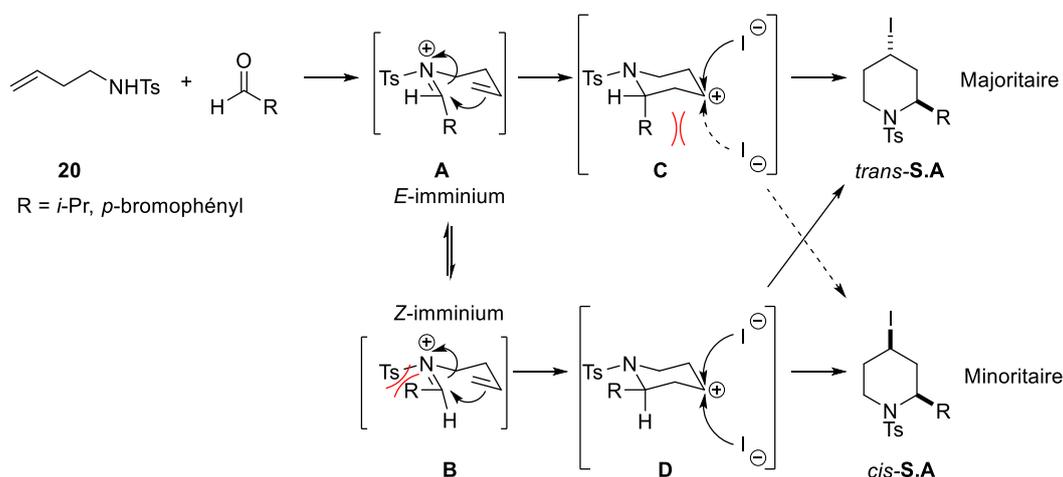


Schéma 60

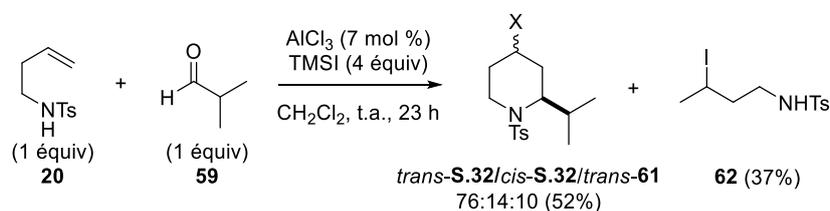
### I.2.2.3. RÉACTION D'AZA-PRINS ET DE PRINS

Suite aux faibles rendements en iodo-pipéridines, la synthèse d'une diversité de 4-iodo-pipéridines substituées en C2 a été envisagée en utilisant une réaction d'aza-Prins entre l'homoallylamine tosylée **20**, synthétisée auparavant, et divers aldéhydes **59-60**. Le diastéréoisomère majoritairement formé au cours de cette réaction d'aza-Prins est le diastéréoisomère *trans* qui résulte du mécanisme présenté ci-dessous. L'homoallylamine tosylée **20** réagit avec un aldéhyde afin de former l'iminium **A** stable dans la configuration *E*. L'attaque nucléophile intramoléculaire de l'insaturation sur l'iminium fournit un carbocation cyclique à 6 chaînons **C**, et l'attaque d'un ion iodure sur le carbocation **C** permet alors d'accéder à l'iodure *trans*-**S.A**. Cette attaque se fait préférentiellement par la face la moins encombrée, fournissant la *trans*-4-iodo-*N*-pipéridine *trans*-**S.A** substituée en position C2 (Schéma 61).

<sup>108</sup> Dans la bibliographie, une lampe fluorescente compacte de 15 W a été utilisé pour réaliser cette réaction, sachant qu'une lampe fluorescente de 11 W produit le même éclairage qu'une lampe à incandescence de 40 à 60 W. Les lampes fluorescentes ont un spectre d'émission de lumière comportant des bandes d'émissions dans l'UV alors que les lampes à incandescence n'en possèdent pas.



L'isobutyraldéhyde **59** commercial mis en réaction avec l'homoallylamine **20**, en présence d'iodure de triméthylsilyle (TMSI) commercial et d' $\text{AlCl}_3$  utilisé en quantité catalytique ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 23 h, t.a.) a permis d'obtenir la 4-iodo-2-isopropyle-*N*-tosyl-pipéridine **S.32**.<sup>109</sup> En revanche, cette dernière n'est pas obtenue pure, puisqu'un mélange de produit chloré *trans*-**61** et d'iodures *trans*-**S.32** et *cis*-**S.32** a été obtenu dans un rapport *trans*-**S.32** / *cis*-**S.32** / *trans*-**61** de 76:14:10. Ces composés n'ont pas pu être séparés par chromatographie de colonne de gel de silice. La formation du produit chloré *trans*-**61** pourrait s'expliquer par la présence de TMSCl résiduel dans le TMSI commercial. De plus, l'iodure secondaire acyclique **62** a été isolé avec un rendement de 37%. Ce produit résulterait d'une hydro-iodation de l'alcène **20** par l'acide iodhydrique généré par action de l'eau présente dans le milieu réactionnel, sur le TMSI (Schéma 62).<sup>110</sup>



Face à ces difficultés, un autre aldéhyde, le 4-bromo-benzaldéhyde **60** a été impliqué dans la réaction d'aza-Prins. Cette fois, la génération du TMSI *in situ* (TMS-TMS,  $\text{I}_2$ , 120 °C)<sup>111</sup> a été réalisée afin de s'affranchir de la formation de sous-produits chlorés. A l'issue de la réaction, le diastéréoisomère *trans*-**S.33** s'est révélé être le produit majoritaire (la stéréochimie relative entre les deux substituants ayant été confirmée par examens des clichés de diffraction des rayons X).<sup>109</sup> De plus, contrairement au cas précédent, les deux diastéréoisomères *trans*-**S.33** et *cis*-**S.33** ont pu être séparés par chromatographie sur gel de silice (Schéma 63).

<sup>109</sup> Liu, G.-Q.; Vuij, B.; Xu, R.; Li, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5144-5161.

<sup>110</sup> L'atome de chlore du produit *trans*-**61** ne peut à priori pas provenir d' $\text{AlCl}_3$  puisqu'en générant *in situ* le TMSI, le produit incorporant un atome de chlore n'a pas été observé.

<sup>111</sup> Attention, réaction très exothermique.

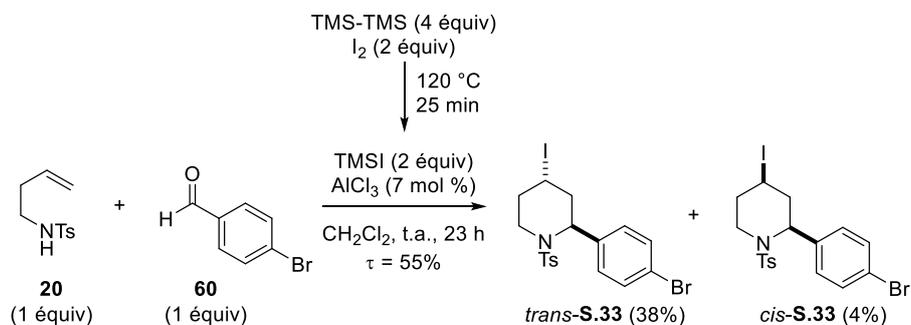


Schéma 63

Afin d'obtenir des 4-iodo-*O*-hétérocycles de types **S.B**, une réaction de Prins entre l'alcool homoallylique **63** et des cétones, et en présence d'ions iodure, a été envisagée. Le mécanisme de la réaction est présenté dans le Schéma 64. Une réaction entre l'alcool **63** et une cétone conduit à un oxonium **E**. Après attaque intramoléculaire de l'insaturation sur l'oxonium, l'intermédiaire cationique cyclique à 6 chaînons, **F**, est attaqué par les ions iodures pour donner les 4-iodo-tétrahydropyranes **S.B**.

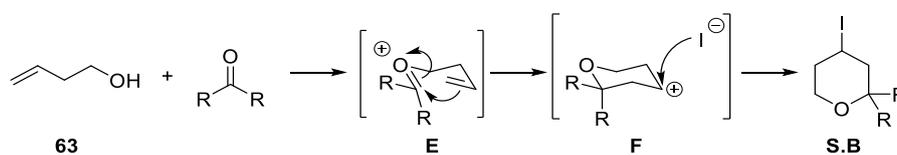


Schéma 64

Deux jeux de conditions réactionnelles différentes ont été testés pour accéder au spirocycle iodé **S.34**. Lorsque l'alcool homoallylique **63** et la cyclohexanone **64** ont été traités par I<sub>2</sub> dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, le 4-iodo-tétrahydropyran **S.34** a été isolé avec un rendement de 70%,<sup>112</sup> cependant, le spirocycle iodé **S.34** est contaminé par du diiode. Pour s'affranchir de cette contamination, la même réaction a été réalisée en remplaçant I<sub>2</sub> par TMSI généré *in situ* (NaI/TMSCl).<sup>113</sup> L'iodure **S.34** a alors pu être obtenu sans traces de I<sub>2</sub> mais avec un rendement plus faible de 32% (Schéma 65).

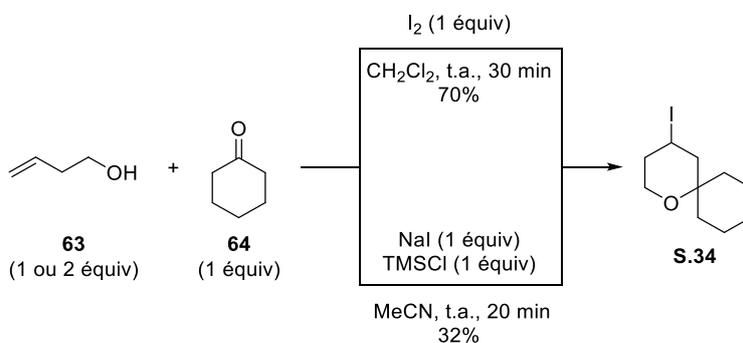


Schéma 65

Malgré ce rendement modeste (32%), et pour des raisons de facilité de purification, la réaction de Prins utilisant NaI/TMSCl comme réactifs a été privilégiée pour la synthèse des iodures **S.35** et **S.36** qui ont été isolés avec des rendements de 11% et 33% respectivement (Schéma 66).

<sup>112</sup> Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Hari Krishna, V.; Swammy, T.; Narayana Kumar, G. G. K. S. *Can. J. Chem.* **2007**, *85*, 412-415.

<sup>113</sup> Sabitha, G.; Bahaskar Reddy, K.; Bhikshapathi, M.; Yadav, J. S.; *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 2807-2810.

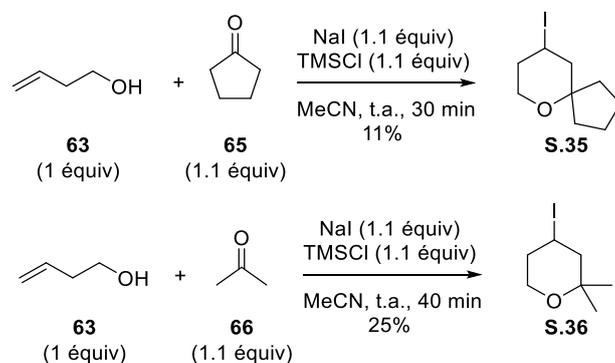


Schéma 66

### I.3. Formation des réactifs de Grignard

Que ce soit pour optimiser les conditions réactionnelles ou pour effectuer la généralisation du couplage, le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** commercial en solution dans le 2-méthyltétrahydrofurane (MeTHF) a été utilisé.<sup>114</sup> Afin de montrer qu'une solution de **G.1** non commerciale était utilisable pour réaliser le couplage, le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** a été synthétisé au reflux du MeTHF à partir du bromocyclopropane **67** en utilisant des tournures de magnésium. Afin d'obtenir une solution limpide, dépourvue de sels de magnésium, la solution a été filtrée à l'aide d'une canule avant de doser **G.1** et de l'impliquer dans le couplage. Le réactif de Grignard **G.1** a été obtenu avec des concentrations d'environ 0.6 M, sachant qu'une concentration maximale de 1.5 M peut être obtenue. Un couplage de Wurtz pourrait expliquer les faibles concentrations obtenues (Schéma 67, éq. 1). Le réactif de Grignard cyclobutanique **G.2**, n'étant pas commercial, il a été synthétisé à partir du bromocyclobutane **68** en utilisant également des tournures de magnésium. Le réactif de Grignard **G.2** a été obtenu avec des concentrations comprises entre de 0.4 M et 0.7 M. Signalons, qu'une concentration maximale de 1 M en cyclobutane **G.2** peut être obtenue (Schéma 67, éq. 2).

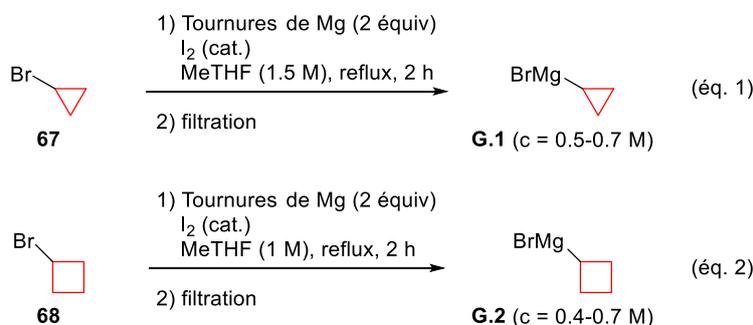


Schéma 67

## II- COUPLAGES CROISÉS CATALYSÉS PAR DES SELS DE COBALT

### II.1. Optimisation du couplage

#### II.1.1. Halogénures d'alkyle primaires et optimisation des conditions réactionnelles

L'iodure primaire **S.1** et le bromure primaire **S.2** ont été choisis comme substrats pour réaliser les optimisations du couplage.

- En l'absence de catalyseur

Afin d'être sûre qu'un catalyseur était nécessaire pour former le produit de couplage **P.1** souhaité, l'iodure primaire **S.1** a été mis en réaction avec le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** dans le THF à température

<sup>114</sup> Une explication du choix de solvant (MeTHF) est donnée courant l'optimisation.

ambiante pendant 3 h.<sup>115</sup> Après 3 h de réaction, une conversion incomplète de l'iodure de départ **S.1** a été observée ( $\tau_c \sim 48\%$ ) et aucune trace du produit de couplage **P.1** a été détectée, le produit de déshalogénéation **70** étant majoritaire. Le produit d'élimination **69** a également été observé, mais il est minoritaire (rapport **S.1/P.1/69/70** = 13:0:1:13). La formation du produit d'élimination **69** peut s'expliquer par le fait que le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** est basique. Le produit de déshalogénéation pourrait provenir soit d'un transfert monoélectronique ou d'un échange halogène-métal.

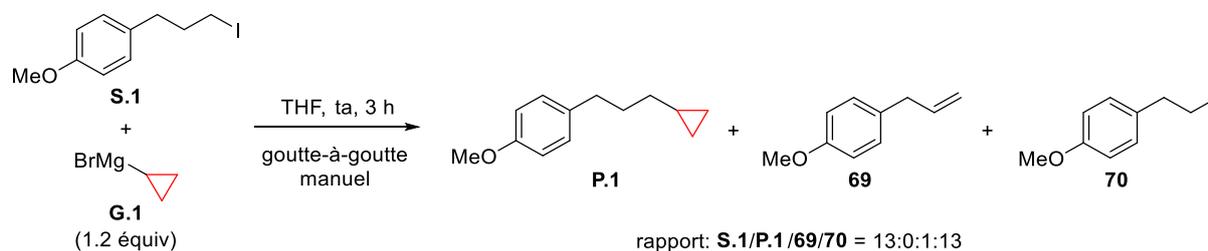


Schéma 68

Un produit issu du couplage entre l'iodure **S.1** et le réactif de Grignard **G.1** n'ayant pas été obtenu sans additifs, l'addition d'un catalyseur métallique au milieu réactionnel a donc été envisagée. En se basant sur la bibliographie et le savoir faire du laboratoire, notre choix s'est d'abord porté sur le  $\text{CoCl}_2$ .<sup>116,117</sup> Signalons que les études d'optimisation ont été réalisées avec du  $\text{CoCl}_2$  à 99.999% acheté chez Sigma-Aldrich.

- Etude préliminaire

Quand l'iodure primaire **S.1** a été mis en réaction avec le réactif de Grignard **G.1** en présence de  $\text{CoCl}_2$  (10 mol %), de triphénylphosphine (20 mol %) (THF, t.a.) et que l'ajout du réactif de Grignard **G.1** a été réalisé à 0 °C selon un goutte-à-goutte manuel rapide, un mélange de 6 produits a été obtenu après 3 h. Ce mélange est constitué du produit de couplage **P.1** (28%), du produit d'élimination **69** (2%), des produits d'isomérisation après élimination (*E*-**71** (20%) et (*Z*)-**71** (4%) et du produit de déshalogénéation **70** (6%) ainsi que du produit de départ **S.1** n'ayant pas réagi (6%) (Schéma 69). Signalons qu'il n'a pas été possible de séparer ces 6 produits par chromatographie sur colonne de gel de silice. En revanche, les 6 produits étant différenciable par analyse du spectre de la RMN  $^1\text{H}$ , il a été possible d'établir les rapports relatifs des 6 produits et donc d'estimer des rendements. Notons que ceci s'applique à tous les produits de couplage, décrits dans ce chapitre ; c'est-à-dire que les bruts réactionnels obtenus après couplage ont été purifiés par chromatographie sur colonne de gel de silice fournissant un mélange constitué du produit de couplage et des produits d'élimination et de déshalogénéation ainsi que de l'iodure de départ. Les rendements ont ensuite été calculés à partir du spectre de la RMN  $^1\text{H}$  du mélange obtenu après purification par chromatographie sur gel de silice.<sup>118</sup>

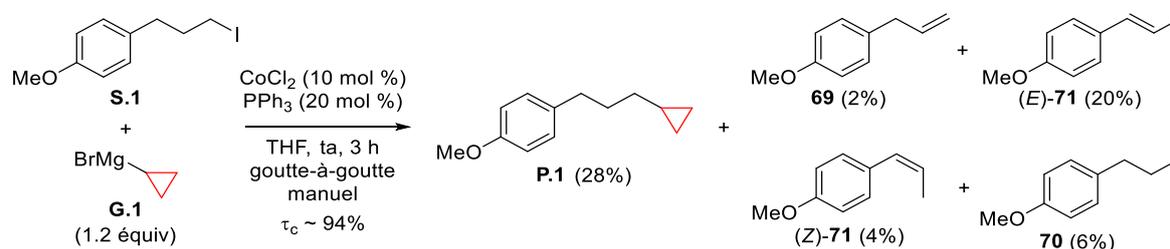


Schéma 69

La formation des produits indésirables peut être expliquée de la manière suivante : Une réaction de  $\beta$ -H élimination conduirait au produit d'élimination **69** qui pourrait ensuite subir une isomérisation pour mener

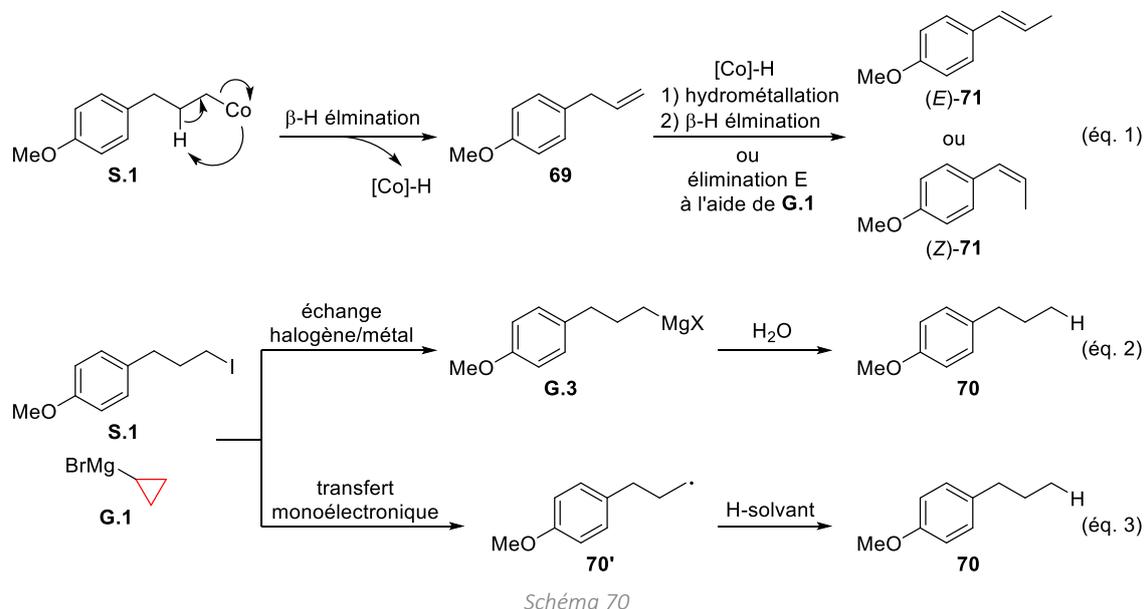
<sup>115</sup> Le réactif de Grignard **G.1** a été additionné selon un goutte-à-goutte manuel relativement rapide.

<sup>116</sup> (a) Barré, B.; Gonnard, L.; Campagne, R.; Reymond, S.; Marin, J.; Ciapetti, P.; Brellier, M.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6160–6163. (b) Gonnard, L.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12797–12803.

<sup>117</sup> Barde, E.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6068–6071.

<sup>118</sup> Des exceptions peuvent avoir lieu mais seront clairement spécifiées.

aux produits (*E*)-**71** et (*Z*)-**71** (hydrométallation suivi d'une  $\beta$ -H élimination ou d'une isomérisation basique) (Schéma 70, éq. 1). Une réaction d'échange-halogène métal entre l'iodure **S.1** et le réactif de Grignard **G.1** conduirait au produit de déshalogénéation **70** (Schéma 70, éq. 2). Le produit de déshalogénéation **70** pourrait également être issu d'un transfert monoélectronique entre le réactif de Grignard **G.1** et l'iodure **S.1** ce qui générerait un radical alkyle primaire **70'**. Ce radical pourrait ensuite, par arrachement d'un hydrogène au solvant, conduire à **70** (Schéma 70, éq. 3).<sup>119</sup>



Notons que par simplicité et pour une meilleure lisibilité, les produits d'élimination seront regroupés et décrits avec la double liaison délocalisée et seront notés **72**. Cette formulation sera employée tout au long de ce chapitre si plusieurs produits d'élimination (isomérisé et non) ont été observés (Figure 7). Signalons que le produit d'élimination isomérisé (*Z*)-**71**, n'a été observé que dans des cas particuliers.<sup>120</sup>

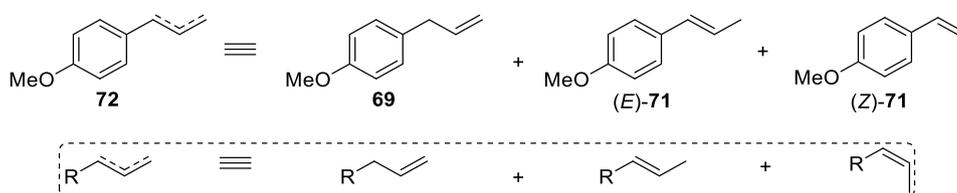


Figure 7

Les résultats des études d'optimisation sont présentés sous la forme de tableaux. La lettre « t » signifie que les produits concernés ne sont détectés qu'à l'état de traces. Les rapports entre les différents produits obtenus, calculés à partir des spectres de la RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels sont rapportés et quand une purification par chromatographie sur colonne de gel de silice a été réalisée pour isoler le produit de couplage en mélange avec les produits d'élimination et de déshalogénéation, alors les rendements estimés sont rapportés entre parenthèses. Notons que tout au long des optimisations, 1.2 équiv du réactif de Grignard **G.1** ont été utilisés et que les couplages ont été réalisés sur 0.22 mmol d'halogénure d'alkyle.

<sup>119</sup> Le réactif de Grignard d'alkyle primaire **G.3** peut également réagir avec l'iodure **S.1** par couplage et former le produit d'homocouplage **71**. Le radical d'alkyle primaire **70'** peut également conduire au produit d'homocouplage par dimérisation.

<sup>120</sup> Durant les études du choix de ligand, les phosphines ont été les seuls à conduire au ce produit (*Z*)-**69**.

- Criblage de ligands

Dans les couplages, impliquant le  $\text{CoCl}_2$ , celui-ci est généralement associé à un ligand. Le choix du ligand est important puisqu'il peut changer dramatiquement la réactivité et la sélectivité d'une réaction. L'objectif du ligand dans un couplage croisé est, entre autres, de faciliter l'étape d'addition oxydante en stabilisant les espèces métalliques de basse valence ainsi que de faciliter les étapes de transmétallation et d'élimination réductrice. Le ligand permet au métal de minimiser les réactions parasites telles que l'élimination et la déshalogénéation.

Une diversité de ligands utilisés à hauteur de 20 mol % a ainsi été testée en présence de  $\text{CoCl}_2$  (20 mol %) [ligands phosphorés et azotés ainsi qu'un ligand de type carbénique *N*-hétérocyclique (NHC)]. Des conditions réactionnelles simples de mise en œuvre ont été choisies pour ces tests de couplage préliminaires : ajout du réactif de Grignard **G.1** à 0 °C avec un goutte-à-goutte manuel rapide, suivie d'une agitation de la réaction pendant 3 h à température ambiante.

Dans un premier temps, des ligands phosphorés ont été testés (Tableau 3, entrées 1 à 6). Parmi les ligands phosphorés testés, la triphénylphosphine ( $\text{PPh}_3$ ), l'oxyde de triphénylphosphine ( $\text{OPPh}_3$ ) et la 4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène (Xantphos) ont permis d'observer la formation du produit de couplage alors que l'utilisation des 1,2-bis(diphénylphosphino)-éthane, -propane, -benzène (dppe, dppp et dppbz) n'a pas conduit au produit de couplage. Cependant, même lorsque le produit de couplage est formé, les produits indésirés sont également formés en quantité non négligeable. Le meilleur résultat a été obtenu en présence de  $\text{PPh}_3$  et, après chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit de couplage **P.1** a alors été isolé avec un rendement faible de 28% (Tableau 3, entrées 1).

Dans un second temps, des ligands de type diamines, fréquemment utilisés dans les couplages catalysés au cobalt ont ensuite été testés. En présence de TMEDA, le produit de couplage a été obtenu majoritairement, en mélange avec les produits d'éliminations **72** et de déshalogénéation **70** (**P.1/72/70** = **10:3:1,5**). Ces conditions ont permis d'isoler **P.1**, avec un rendement correct estimé à 56%, mais contaminé par 17% des produits **72** (Tableau 3, entrée 7).

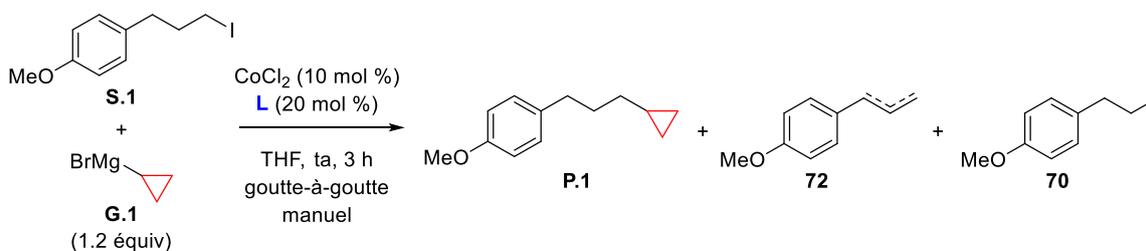
En utilisant la *N,N,N',N'*-tétraméthylpropylène-1,2-diamine (TMPDA), possédant un squelette carboné plus flexible que la TMEDA, le produit de couplage **P.1** n'est plus le produit majoritaire et les produits **72** sont majoritaires (Tableau 3, entrée 8). Il serait possible que la TMPDA se lie au cobalt préférentiellement par un seul groupement aminé, laissant un site vacant sur le cobalt capable de réaliser préférentiellement des réactions de  $\beta$ -H élimination.

En utilisant la *N,N,N',N'*-tétraméthylcyclohexane-1,2-diamine (TMCD), une diamine plus contrainte que la TMEDA, le produit de couplage **P.1** a été obtenu de façon majoritaire mais avec une moins bonne sélectivité que celle observée avec le TMEDA (TMCD **P.1/72/70** = **10:6.7:3.3** versus TMEDA **P.1/72/70** = **10:3:1,5**). L'augmentation de la formation du produit résultant de l'élimination se traduit par une baisse du rendement en produit de couplage **P.1** (42%) (Tableau 3, entrée 9).

Avec la 2,2'-bipyridyle (bipy) comme ligand, une conversion incomplète de l'iodure de départ **S.1** a été observée ( $\tau_c \sim 95\%$ ) et le produit de couplage **P.1** n'est pas le produit majoritaire. De plus, une quantité importante de produits d'élimination est formée (**P.1/72/70** = **10:26.7:13.3**) (Tableau 3, entrée 10).

Un ligand de type NHC a également été testé. L'utilisation du chlorure de 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium (IMesCl) a conduit à une conversion faible du produit de départ **S.1** ( $\tau_c \sim 48\%$ ) et le produit de couplage **P.1** est formé minoritairement par rapport aux produits non désirés **72** et **70** (**P.1/72/70** = **10:18.3:11.7**) (Tableau 3, entrée 11). Ce résultat pourrait montrer l'impact négatif de l'encombrement stérique du ligand. Des effets électroniques ne peuvent néanmoins pas être écartés.

Ainsi, le meilleur rendement en produit de couplage **P.1** a été obtenu avec la TMEDA. La poursuite de l'optimisation de ce couplage a donc été réalisée avec le système catalytique  $\text{CoCl}_2$  (10 mol %) et TMEDA (20 mol %).



Entrée	L (20 mol %)	$\tau_c$ (%)	<b>P.1</b> rapport (Rdt)	<b>72</b> rapport (Rdt)	<b>70</b> rapport (Rdt)
1	<chem>PPh3</chem>	~94	10 (28%)	12.7 (26%)	4.5 (6%)
2	<chem>O=PPh3</chem>	100	10	30	24
3	<chem>Ph2P(CH2)2PPh2</chem> Dppe	~77	0	10	5.1
4	<chem>Ph2P(CH2)3PPh2</chem> Dppp	~100	0	10	10
5	<chem>c1ccc(cc1)PPh2</chem> Dppbz	~95	0	10	23.8
6	<chem>Cc1ccc2c(c1)oc(c2)PPh2</chem> Xantphos	~100	10	13	27
7	<chem>CN(C)CCN(C)</chem> TMEDA	100	10 (56%)	3 (17%)	1.5 (3%)
8	<chem>CN(C)CCCN(C)C</chem> TMPDA	~100	10	26	12
9	<chem>CN1CCCC1N(C)</chem> TMCD	100	10 (42%)	6.7 (28%)	3.3 (11%)
10	<chem>c1ccc2c(c1)nc3ccccc3n2</chem> Bipy	~95	10	26.7	13.3
11	<chem>C[N+]1=C[N-](Cl)=C1C</chem> IMes	~48	10	18.3	11.7

Tableau 3

- Effet de la température et de la vitesse d'addition du réactif de Grignard **G.1**

Afin d'améliorer la sélectivité du couplage vers le produit de couplage, une diminution de la température a été envisagée. Quatre températures ont été étudiées (t.a., 0 °C, -10 °C et -25 °C) en additionnant le réactif de Grignard **G.1** avec un goutte à goutte manuel sur le mélange iodure d'alkyle **S.1**/CoCl<sub>2</sub>/TMEDA dans le THF.

Rappelons qu'à température ambiante., un rendement de 56% en produit de couplage **P.1** a été obtenu, et que **P.1** était contaminé par les produits d'élimination **72** (17%) et de déshalogénéation **70** (3%) (Tableau 4, entrée 1). En diminuant la température à 0 °C, le produit de couplage **P.1** a été obtenu avec un rendement plus élevé (69%) grâce à une diminution de la quantité des produits d'élimination **72** (10%) et de déshalogénéation **70** (3%) (Tableau 4, entrée 2). Ces résultats étant encourageants, une température plus basse de -10 °C a également été testée. Une augmentation du rendement en produit de couplage **P.1** (77%) a de nouveau été obtenue, cependant des rendements élevés en produits d'élimination **72** (18%) et de déshalogénéation **70** (5%) ont également été obtenus (Tableau 4, entrée 3). Afin de nous assurer que l'augmentation en produits non désirés **72** et **70** était dûe à une baisse de la température, le couplage a été testé à -25 °C. A cette température, le système catalytique n'est plus aussi performant qu'à 0 °C ou -10 °C, puisqu'une conversion incomplète en iodure de départ **S.1** a été observée ( $\tau_c \sim 83\%$ ), conduisant notamment à une chute de rendement en produit de couplage **P.1** (37%) et, les produits **72** et **70** (23%) ont été obtenus avec des rendements importants.<sup>121</sup>

<sup>121</sup> Additionner plus de réactif de Grignard permet d'obtenir une conversion complète en iodure de départ mais le rapport entre le produit de couplage et les produits non désirés reste faible.

Ainsi, la température de 0 °C semble être la température optimale, permettant d'obtenir le produit de couplage **P.1** avec un bon rendement (69%) et de limiter la production des produits d'élimination et de déshalogénéation (rendement global de 13%).

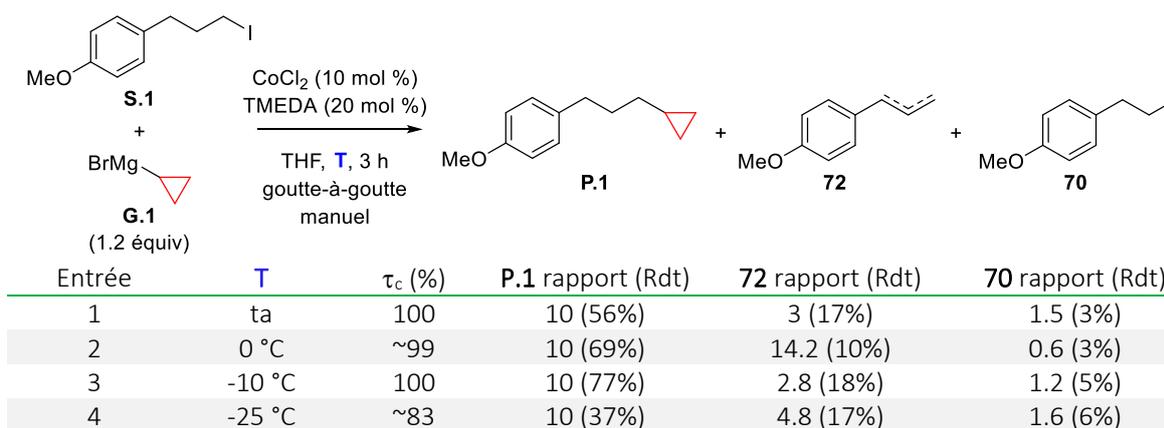


Tableau 4

Afin d'améliorer d'avantage le couplage, une introduction lente du réactif de Grignard **G.1**, en utilisant un pousse-seringue a été envisagée et en effectuant la réaction aux températures précédemment utilisées (t.a., 0 °C, -10 °C, -25 °C). Une vitesse de 0.52 mmol/h a été utilisée, correspondant à un ajout de 1.2 équiv du réactif de Grignard **G.1** (0.26 mmol) sur 30 min.

Pour les quatre températures, la formation des produits d'élimination **72** et de déshalogénéation **70** a été réduite par rapport à la formation de ces produits lors d'une addition manuelle du réactif de Grignard **G.1** (maximum 15% de rendement à -10 °C). Le produit de couplage **P.1** a été formé avec de bons rendements (69-77%). Les meilleurs résultats ont été obtenus à 0 °C et à -10 °C (~76%) et de plus, à 0 °C, la formation des produits non désirés **72** et **70** est faible (rendement total de 6%). L'utilisation du pousse-seringue s'est révélée particulièrement bénéfique à -25 °C, puisque le rendement en produit de couplage **P.1** est de 60% et les produits indésirables **72** et **70** ne sont formés qu'avec 4% de rendement (contre 23% avec une addition manuelle du réactif de Grignard **G.1**). En revanche, comme précédemment, une conversion incomplète en l'iode **S.1** a été obtenue à -25 °C ( $\tau_c \sim 86\%$ ) (Tableau 5, entrée 4).

Le meilleur résultat a donc été obtenu à 0 °C (Tableau 5, entrée 2). Cette température a l'avantage d'être facile à utiliser à l'échelle du laboratoire mais également à l'échelle industrielle.

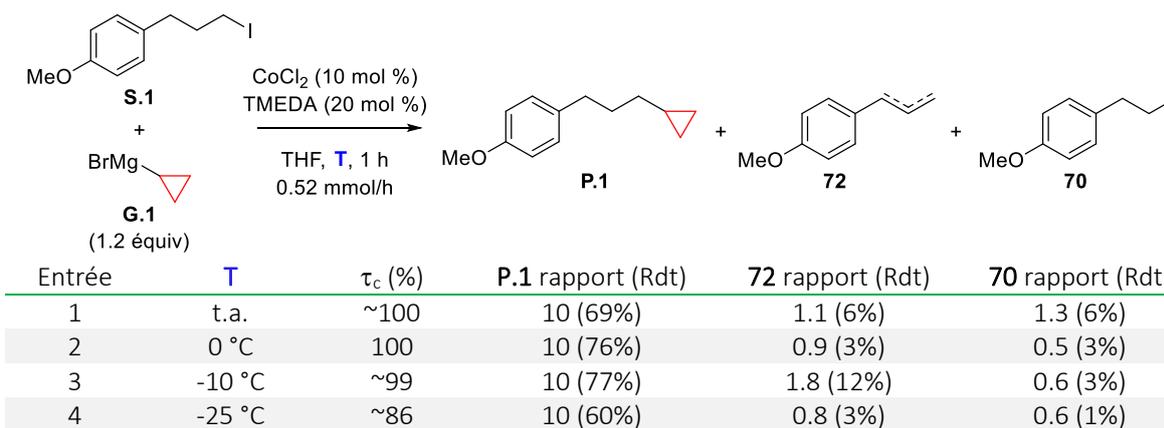
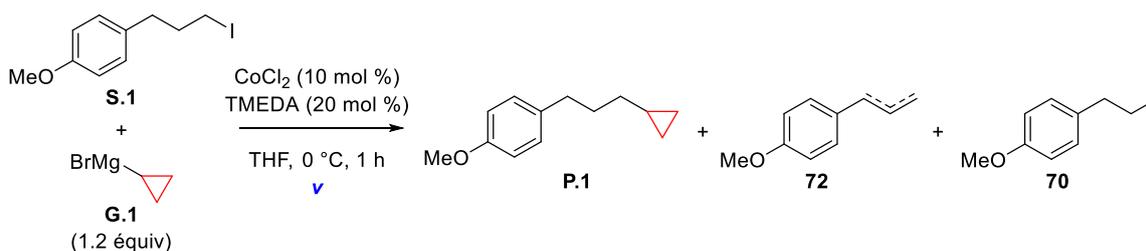


Tableau 5

Ainsi une addition lente du réactif de Grignard **G.1** (0.52 mmol/h, 30 min), est apparue nécessaire pour augmenter le rendement en produit de couplage **P.1** et réduire la formation des produits d'élimination **72** et de déshalogénéation **70**. Une vitesse intermédiaire de 1.04 mmol/h (15 min) a également été testée. Des résultats comparables à ceux obtenus avec une vitesse de 0.52 mmol/h ont été obtenus, avec le produit de couplage **P.1** étant isolé avec un rendement de 77% et les produits non désirés avec un rendement de

seulement 9% (Tableau 6, entrée 3). Cependant, une vitesse de 0.52 mmol/h a été retenue pour la suite de notre étude.

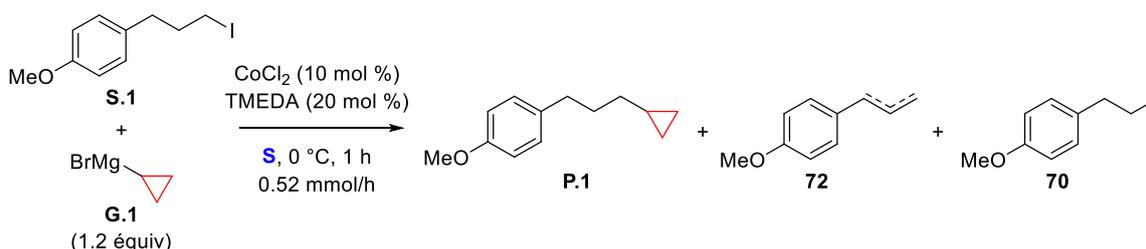


Entrée	v	$\tau_c$ (%)	P.1 rapport (Rdt)	72 rapport (Rdt)	70 rapport (Rdt)
1	goutte-à-goutte manuel	~99	10 (69%)	14.2 (10%)	0.6 (3%)
2	0.52 mmol/h	100	10 (76%)	0.9 (3%)	0.5 (3%)
3	1.04 mmol/h	~99	10 (77%)	1.2 (7%)	0.5 (2%)

Tableau 6

- Effet du solvant

Les solvants éthers sont généralement privilégiés dans les couplages catalysés par le cobalt et le MeTHF ainsi que le méthyl-*tert*-butyl éther (MTBE) ont été testés en utilisant les conditions précédemment établies [CoCl<sub>2</sub>/TMEDA = 10 mol %/20 mol %, 0 °C, 0.52 mmol/h, 1 h]. Quel que soit le solvant, le produit de couplage **P.1** a été isolé avec un rendement de l'ordre de 75%, la nature du solvant étheré ne semble donc pas avoir d'influence sur le couplage (Tableau 7). Bien que le MeTHF possède certains avantages pour faciliter la mise en œuvre du couplage, le THF a été retenu pour la suite des optimisations. Rappelons que le réactif de Grignard **G.1** est en solution dans le MeTHF.<sup>122</sup>



Entrée	S	$\tau_c$ (%)	P.1 rapport (Rdt)	72 rapport (Rdt)	70 rapport (Rdt)
1	THF	100	10 (76%)	0.9 (3%)	0.5 (3%)
2	MeTHF	100	10 (78%)	1 (4%)	0.5 (2%)
3	MTBE	~100	10 (72%)	1.4 (7%)	0.5 (3%)

Tableau 7

- Charge catalytique en cobalt et en TMEDA

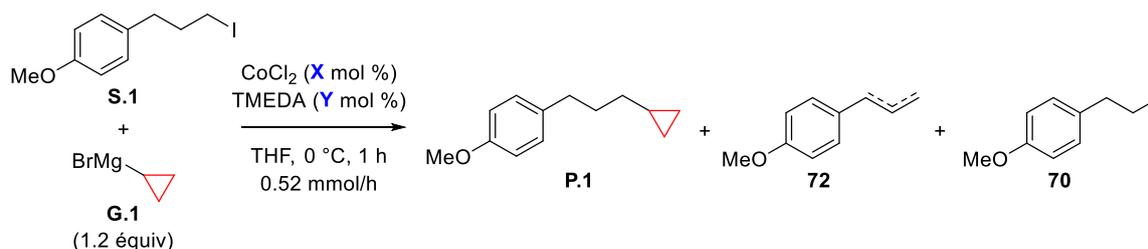
Dans l'industrie, plus la charge catalytique est faible et plus la réaction catalytique devient attractive et surtout utilisable, dû à des enjeux de recyclage et de purification. Jusqu'à présent des quantités importantes de cobalt et de TMEDA ont été utilisés (10 mol % et 20 mol % respectivement). Des tentatives pour diminuer ces charges catalytiques ont donc été effectuées. Tout d'abord, l'importance de la TMEDA a été démontrée en employant le CoCl<sub>2</sub> (10 mol %) en l'absence de TMEDA. Sans TMEDA, une forte production des produits d'élimination **72** et de déshalogénéation **70**, par rapport au produit de couplage, a été observée (Tableau 8, entrée 1).

Rappelons qu'avec les conditions précédemment utilisées [CoCl<sub>2</sub> (10 mol %), TMEDA (20 mol %), THF, 0 °C, 0.52 mmol/h], le produit de couplage **P.1** avait été isolé avec 76% de rendement, contaminé par très peu de produits d'élimination et de déshalogénéation (6%) (Tableau 8, entrée 2). La nécessité d'avoir ou non 2 équiv de TMEDA par rapport au CoCl<sub>2</sub> a été étudiée. En présence de 10 mol % de CoCl<sub>2</sub>, et de 10 mol % de TMEDA,

<sup>122</sup> La solution commerciale du réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** dans le THF (0.5 M) contient une grande partie de **G.1** non soluble.

un résultat similaire à celui obtenu avec 20 mol % de TMEDA a été constaté (74% en **P.1** et 7% en **72** et **70**). Seul un ligand de TMEDA par centre métallique est donc nécessaire pour maintenir l'activité catalytique du système (Tableau 8, entrée 3). Une diminution de la charge catalytique en cobalt à 5% puis à 3.5% en présence de 2 ou 1 équiv de TMEDA, par rapport au cobalt, permet d'obtenir le produit de couplage **P.1** avec des rendements d'environ 75% (Tableau 8, entrée 4-7). En revanche, en utilisant 2.5 mol % de  $\text{CoCl}_2$  en présence de 5 mol % de TMEDA, une chute de la conversion en iodure **S.1** a été constatée et un rendement moyen en produit de couplage a été obtenu (62%) (Tableau 8, entrée 5).

Ainsi, l'ensemble des résultats présentés dans le Tableau 8 laisse supposer qu'un rapport  $\text{CoCl}_2/\text{TMEDA}$  de 1:1 est suffisant pour obtenir de bons rendements en produit de couplage **P.1** tant que la charge catalytique en  $\text{CoCl}_2$  reste supérieure ou égale à 3.5 mol %. C'est pourquoi des charges catalytiques de 3.5 mol % en  $\text{CoCl}_2$  seront par la suite privilégiées.<sup>123</sup>



Entrée	X/Y = Co/TMEDA (mol %)	$\tau_c$ (%)	<b>P.1</b> rapport (Rdt)	<b>72</b> rapport (Rdt)	<b>70</b> rapport (Rdt)
1	10/0	~98	10	12.9	10
2	10/20	100	10 (76%)	0.9 (3%)	0.5 (3%)
3	10/10	~99	10 (74%)	0.9 (5%)	0.5 (2%)
4	5/10	~99	10 (76%)	1.1 (5%)	0.5 (3%)
5	5/5	100	10 (70%)	1.2 (8%)	0.6 (2%)
6	3.5/7	~100	10 (76%)	1.2 (9%)	0.6 (3%)
7	3.5/3.5	~99	10 (73%)	1.5 (7%)	0.6 (2%)
8	2.5/5	~77	10 (62%)	0.5 (1%)	0.6 (1%)

Tableau 8

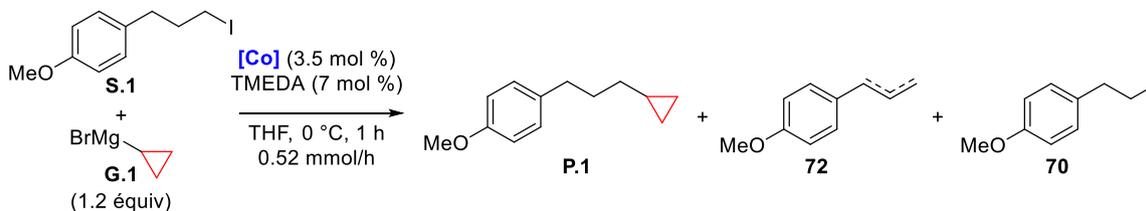
- Source de cobalt

En utilisant une charge catalytique en cobalt de 3.5 mol % en présence de 7 mol % en TMEDA, différentes sources de cobalt ont été testées. Rappelons que dans ces conditions [ $\text{CoCl}_2/\text{TMEDA} = 3.5/7$  mol %], le produit de couplage a été obtenu avec un bon rendement de 76% (Tableau 9, entrée 1). Le  $\text{CoCl}_2$  pure à 98% au lieu de 99.999% a ensuite été utilisé. Une légère diminution du rapport « produit de couplage **P.1** /produits non désirés » a été constatée et le rendement estimé en **P.1** est également plus faible, 68% au lieu de 76% (Tableau 9, entrée 2). Ceci, pourrait démontrer que c'est réellement le cobalt qui réalise le couplage et non des traces d'autres métaux présents dans le  $\text{CoCl}_2$  commercial. L'utilisation du  $\text{CoBr}_2$  à 99% de pureté donne des résultats similaires à ceux obtenus avec le  $\text{CoCl}_2$  à 99.999%. Le rendement estimé en produit de couplage **P.1** est de 73%. Notons que le  $\text{CoBr}_2$  est moins stable à l'air que le  $\text{CoCl}_2$  et il doit donc être manipulé avec plus de précautions (Tableau 9, entrée 3). L'utilisation du  $\text{Co}(\text{acac})_2$  a permis de conserver une bonne sélectivité en faveur du produit de couplage **P.1**, celui-ci a été isolé avec un rendement de 75% (Tableau 9, entrée 4). Ce catalyseur est moins hygroscopique que le  $\text{CoCl}_2$  et peut donc représenter une alternative intéressante.<sup>124,125</sup>

<sup>123</sup> La quantité de TMEDA pourra être variée selon la nature de l'halogénure d'alkyle.

<sup>124</sup> Prix sur Sigma Aldrich : 1 mol  $\text{CoCl}_2$  (99.999%) = 12 415.58 € et 1 mol  $\text{Co}(\text{acac})_2$  (97%) = 281.84 €.

<sup>125</sup> Etant donné que les acac peuvent jouer le rôle de ligand, le couplage a été testé avec 7 mol % de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  en l'absence de TMEDA. Une faible conversion en l'iodure **S.1** a été obtenue ( $\tau_c = 64\%$ ) et le produit de couplage a été isolé avec un rendement de 16% contaminé par les produits d'élimination **72** et de déshalogénéation **70** (rendement totale de 30%)



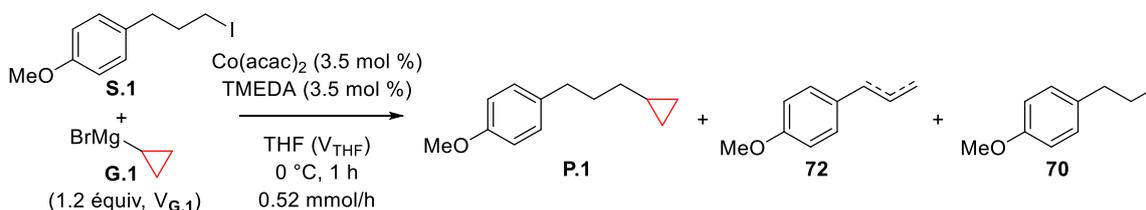
Entrée	[Co]	$\tau_c$ (%)	P.1 rapport (Rdt)	72 rapport (Rdt)	70 rapport (Rdt)
1	CoCl <sub>2</sub>	~100	11.3 (76%)	1.4 (9%)	0.7 (3%)
2	CoCl <sub>2</sub>	~97	9.1 (67%)	1.4 (8%)	0.7 (3%)
3	CoBr <sub>2</sub>	~97	9.4 (73%)	1.5 (10%)	0.6 (3%)
4	Co(acac) <sub>2</sub>	100	11.1 (75%)	1.5 (7%)	0.6 (3%)

CoCl<sub>2</sub> (99.999%), CoCl<sub>2</sub> (98%), CoBr<sub>2</sub> (99%), Co(acac)<sub>2</sub> (97%), Co(acac)<sub>3</sub> (99.99%)

Tableau 9

- L'influence du facteur de dilution/de la concentration

L'un des paramètres qui peut influencer le cours d'une réaction est la dilution des composés. Le couplage a donc été réalisé à différentes concentrations initiales de l'iodure **S.1** dans le THF et 1.2 équiv du réactif de Grignard **G.1** ont été ajoutés à l'iodure. Signalons que les résultats précédents ont été réalisés avec des solutions d'iodure **S.1** à 0.87 M. L'iodure **S.1** à des concentrations plus faibles à 0.11 M et de 0.02 M ont été engagé dans le couplage.<sup>126</sup> Une diminution de la concentration initiale en iodure **S.1** de 0.11 M à 0.02M, s'accompagne d'une diminution de la conversion de l'iodure **S.1** de 72% à 38%, ce qui entraîne l'obtention de rendements en produit de couplage **P.1** de 59% et 13% respectivement. Cependant, à haute dilution, peu de produits d'élimination et de déshalogénéation sont formés (8% et 1% à 0.11 M et 0.02M respectivement) (Tableau 10). Ainsi, la dilution du milieu réactionnel a un impact majeur sur la conversion de l'iodure de départ **S.1**. Par la suite une concentration initiale en iodure de 0.87 M a été utilisée.



Entrée	$V_{THF}$ (mL) → $C_{S.1}$ (M)	$V_{Gr}$ (mL)	$\tau_c$ (%)	P.1 rapport (Rdt)	72 rapport (Rdt)	70 rapport (Rdt)
1	2.0 mL → 0.11 M	0.41 mL	~72	12.5 (59%)	1 (7%)	0.8 (1%)
2	10.0 mL → 0.02 M	0.54 mL	~38	1 (13%)	t (0%)	0.2 (1%)

Tableau 10

- Réévaluation des conditions de couplage

Signalons qu'au cours de la mise au point des conditions réactionnelles du couplage d'un iodure d'alkyle secondaire avec **G.1**, nous avons constaté que l'utilisation de Co(acac)<sub>2</sub> (3.5 mol %) et de 1 équiv de TMEDA (au lieu de 3.5 mol %) à 0 °C dans le THF donnait de très bons rendements en produit de couplage.<sup>127</sup> Suite à ce résultat nous avons de nouveau réalisé le couplage de l'iodure primaire **S.1** avec **G.1** en utilisant 3.5 mol % de Co(acac)<sub>2</sub> et 1 équiv de TMEDA toujours dans le THF à 0 °C avec une addition lente de **G.1** (0.52 mmol/h). Ces nouvelles conditions ont permis de conduire au produit de couplage **P.1** avec un bon rendement de 84%

<sup>126</sup> Notons que ces tests ont été réalisés en utilisant le réactif de Grignard **G.1** à une concentration erronée. Le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** avait en réalité une concentration plus faible qu'originellement dosé et donc les rendements sont sûrement un peu sous-estimés.

<sup>127</sup> Une première généralisation du couplage, réalisée avec 3.5 mol % de TMEDA en présence de Co(acac)<sub>2</sub> (3.5 mol %) avait conduit à des résultats moyennement satisfaisants. Un récapitulatif de cette première généralisation peut être trouvé en annexe (Cf. p. 158)

contaminé par de faibles quantités de produits d'élimination **72** (4%) et de déshalogénéation **70** (1%) (Schéma 71).<sup>128</sup>

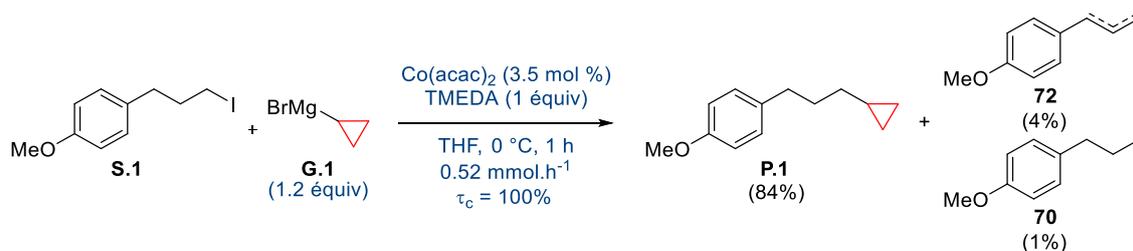


Schéma 71

## II.2. Montée en échelle

La montée en échelle d'une réaction, notamment en vue d'une application industrielle potentielle, est importante. Jusqu'à présent, le couplage a été réalisé sur 0.22 mmol (60 mg) d'iodure **S.1**. Dans les conditions optimisées [3.5 mol % de Co(acac)<sub>2</sub>, 1 équivalent de TMEDA, dans le THF à 0 °C et une addition lente du réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** (0.52 mmol/h, 30 min)], le produit de couplage **P.1** est isolé avec un excellent rendement d'environ 85% contaminé par seulement 5% du produits d'élimination **72** et de 1% du produit de déshalogénéation **70** (Tableau 11, entrée 1). En réalisant le couplage sur 1 mmol de produit (276 mg), un bon rendement en **P.1** a également été obtenu (87%) (Tableau 11, entrée 2). Cependant en utilisant 1 g d'iodure **S.1** (3.62 mmol), une conversion incomplète de l'iodure **S.1** a été observée, ce qui conduit à une baisse du rendement en produit de couplage **P.1** (67%) (Schéma 17, entrée 3). Ce résultat peut s'expliquer par le fait que l'addition du réactif de Grignard **G.1** est effectuée sur une période de 8.5 h (0.52 mmol/h), entraînant une décomposition potentielle de l'organométallique.<sup>129</sup> Deux méthodes distinctes ont été employées pour pallier ce problème : la première consiste à conserver le réactif de Grignard **G.1** à une température de 0 °C tout au long du couplage (8.5 h) par refroidissement à l'aide d'un sac de glace posé sur la seringue contenant le réactif de Grignard **G.1** (Schéma 17, entrée 4). La deuxième méthode consiste à augmenter la vitesse d'addition (26 mmol/h) afin que l'ajout ne dure que 10 min (Schéma 17, entrée 5). Dans les deux cas, d'excellents résultats ont été obtenus comparables à ceux observés lorsque le couplage est effectué sur 0.22 mmol de produit de départ **S.1**. En revanche, une addition en 10 sec n'a pas permis d'avoir de bons résultats puisqu'une conversion incomplète de **S.1** a été obtenue et les produits d'élimination **72** et de déshalogénéation **70** ont été formés majoritairement par rapport au produit de couplage **P.1** (rapport **P.1**/(**72**+**70**) = 10:53) (Tableau 11, entrée 6).

Entrée	X (mg)	Y (mmol)	v (mmol/h)	t	τ <sub>c</sub> (%)	P.1 (%)	72 (%)	70 (%)
1	60	0.22	0.52	30 min	100	83-88	4-5	1
2	276	1	0.52	2.5 h	100	87	0	0
3	1000	3.62	0.52	8.5 h	91	67	3	2
4	1000	3.62	0.52	8.5 h	100 <sup>(a)</sup>	82	0	2
5	1000	3.62	26	10 min	100	80	7	2
6	1000	3.62	nd	10 sec	91	(10) <sup>(b)</sup>	(38.1) <sup>(b)</sup>	(15.6) <sup>(b)</sup>

(a) Sac de glace sur la seringue contenant le réactif de Grignard **G.1**

(b) Rapport calculé sur le spectre de la RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel

Tableau 11

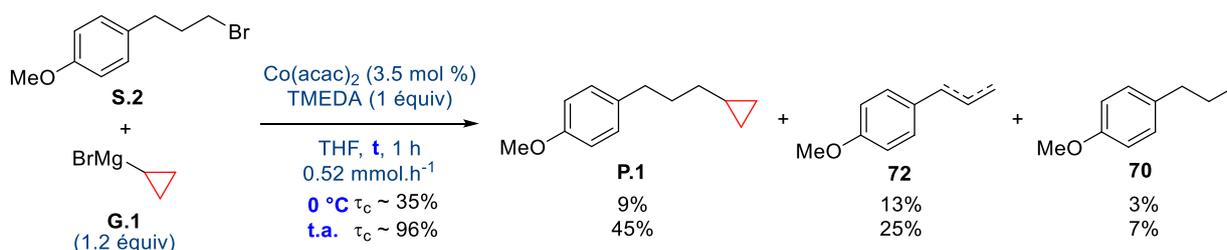
<sup>128</sup> Utiliser une solution de **G.1** synthétisé au préalable conduit à de bons résultats également (88% de rendement en **P.1** et seulement 3% de rendement globale en produit d'élimination **72** et de déshalogénéation **70**).

<sup>129</sup> Le réactif de Grignard **G.1** doit être conservé à 4 °C.

## II.3. Étendue du couplage

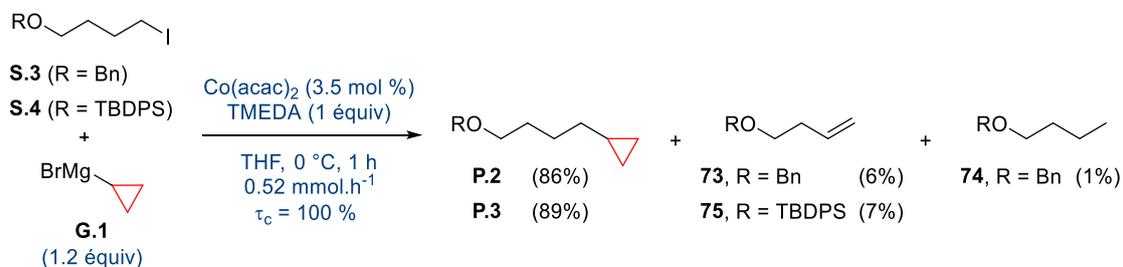
### II.3.1. Couplage avec un bromure primaire

Avec les nouvelles conditions mises au point [Co(acac)<sub>2</sub> (3.5 mol %), TMEDA (1 équiv), THF, 0 °C, 0.52 mmol/h, 1 h], le bromure primaire **S.2** a été traité par le réactif de Grignard **G.1**. Cependant, à 0 °C une conversion faible en bromure de départ **S.2** a été observée ( $\tau_c \sim 35\%$ ) et seulement 9% du produit de couplage **P.1** a été isolé contaminé par les produits d'élimination **72** (13%) et le produit de déshalogénéation (3%). Afin d'augmenter la conversion en bromure **S.2**, le même couplage a été réalisé à température ambiante, et dans ce cas, le produit de couplage **P.1** a été obtenu avec un rendement modeste de 45% accompagné d'une quantité non négligeable des produits d'élimination (25%) et de déshalogénéation (7%) (Schéma 72). Au vu de ces résultats modestes, avec le bromure d'alkyle **S.2**, seuls les iodures ont été considérés pour étudier la généralisation du couplage.<sup>130</sup>



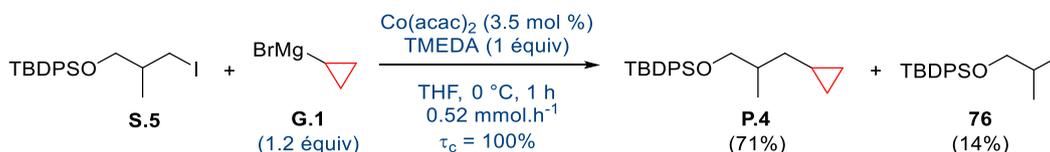
### II.3.2. Couplage avec des iodures primaires

Afin d'étudier la chimiosélectivité du couplage en utilisant le couple Co(acac)<sub>2</sub>/TMEDA, les iodures **S.3** et **S.4**, comportant respectivement un éther de benzyle et un éther silylé (TBDPS), ont été mis en réaction avec le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1**. Les produits de couplage **P.2** et **P.3** ont alors été isolés avec de bons rendements de 86% et 89% respectivement contaminés par les produits d'élimination **73** et **75** (6 à 7%) et de déshalogénéation **74** (1%) (Schéma 73).



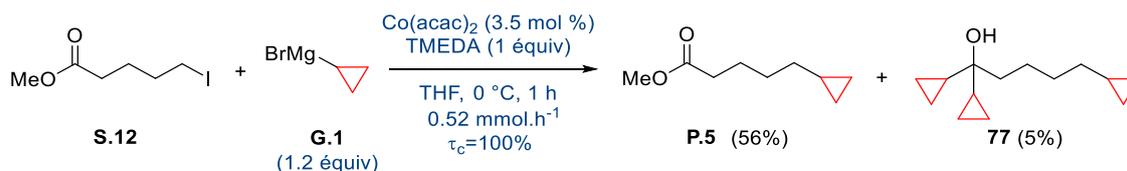
Dans le cas de l'iodo-éther silylé **S.5**, substitué par un groupement méthyle en  $\beta$  de l'iode, le produit de couplage **P.4** a été obtenu avec un bon rendement de 71% accompagné du produit de déshalogénéation **76** (14%) (Schéma 74). Ce résultat montre qu'un encombrement stérique en  $\beta$  de l'iodure a très peu d'influence sur la formation du produit de couplage. Cet encombrement stérique semble défavoriser la formation du produit d'élimination, mais le produit de déshalogénéation **76** est toujours formé.

<sup>130</sup> Une étude préliminaire pour optimiser les conditions réactionnelles avec le bromure primaire **S.2** ont été réalisées et le résumé peut être trouvé en Annexe p. 156.

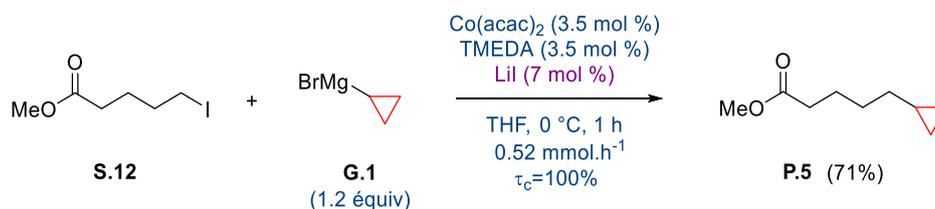


Les réactifs de Grignard étant réactifs vis-à-vis de fonctions polaires tels que des aldéhydes, des cétones, des esters et des nitriles, il était important d'étudier la chimiosélectivité du couplage vis-à-vis de ces fonctions. La réactivité des iodo-ester **S.12** et **S.6** ou des iodo-nitriles **S.14** et **S.16**, a donc été examinée.

Lorsque l'iodo-ester **S.12** a été traité par **G.1** en présence de  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}$ , le produit de couplage **P.5** a été isolé avec un rendement de 56% accompagné de l'alcool tris-cyclopropanique **77** correspondant au produit de couplage et d'attaque de **G.1** sur la fonction ester (5%) (Schéma 75).



L'influence d'un sel de lithium ou de magnésium a été étudiée, étant donné que dans la bibliographie les rendements en produits de couplage peuvent être améliorés en présence de ces sels.<sup>131</sup> Malheureusement, l'étude de la réactivité de l'iodo-ester **S.12** en présence de divers sels a été menée avec 3.5 mol % de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  et 3.5 mol % de TMEDA.<sup>132</sup> L'ensemble de l'étude ne sera pas détaillée ici, mais peut être retrouvé en Annexe p.155. Il a été montré que, parmi les sels testés ( $\text{LiI}$ ,  $\text{LiCl}$ ,  $\text{MgI}_2$  et  $\text{MgBr}_2$ ), l'ajout de 7 mol % de  $\text{LiI}$  pouvait permettre d'améliorer le rendement en produit de couplage **P.5** (71%) en inhibant l'addition du réactif de Grignard **G.1** sur l'ester (Schéma 76). Le rôle du sel reste encore mal compris. Cette étude n'a pas été reprise avec 1 équivalent de TMEDA au vu des résultats obtenus ultérieurement sur l'iodo-ester **S.6** (Schéma 77).

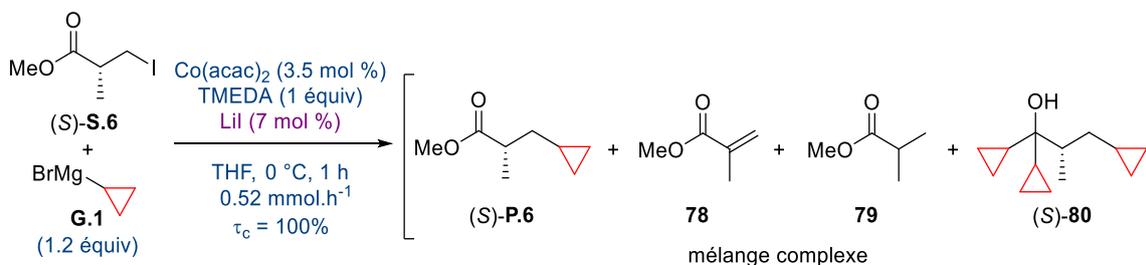


En se basant sur ce résultat, montrant l'effet bénéfique de l'ajout de  $\text{LiI}$ , l'iodure **S.6** dérivé de l'ester de Roche a été traité par le réactif de Grignard **G.1** en présence de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  (3.5 mol %), TMEDA (1 équivalent) et de  $\text{LiI}$  (7 mol %). Si le produit de couplage **P.6** est formé, il est accompagné de plusieurs produits indésirables (dont le produit **80** issu de l'addition nucléophile du réactif de Grignard **G.1** sur la fonction ester, le produit d'élimination **78** et de déshalogénéation **79**). La présence de ce mélange complexe de produits a rendu le spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel difficilement exploitable, empêchant la détermination du rapport entre les produits obtenus (Schéma 77). Il faut signaler que le  $\text{LiI}$  est très hygroscopique et donc difficile à manipuler et à stocker. Une éventuelle dégradation ou hydratation du lot de  $\text{LiI}$  utilisé dans cette expérience ne peut pas être exclue.<sup>133</sup>

<sup>131</sup> Iwasaki, T.; Takagawa, H.; Singh, S. P.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9604–9607.

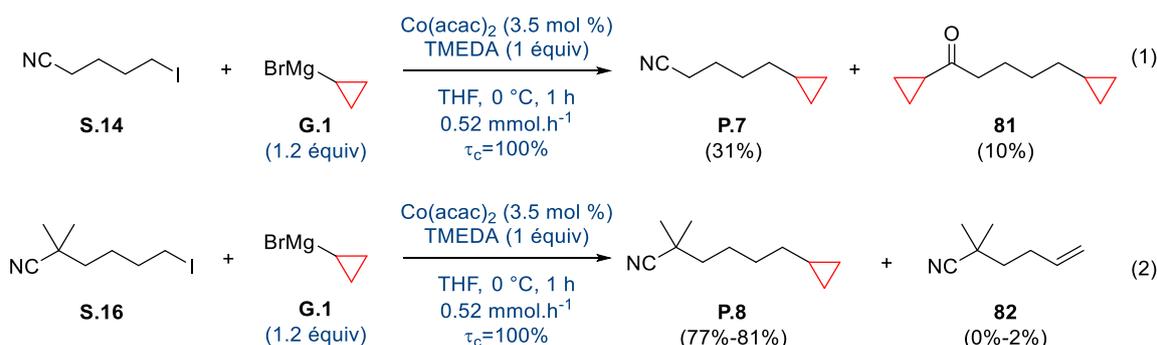
<sup>132</sup> L'impact bénéfique de l'ajout d'un équivalent de TMEDA au lieu de 3.5 mol % avait été découvert après l'étude des sels avec l'iodo-ester **S.12**.

<sup>133</sup> Sécher le  $\text{LiI}$ , ayant été hydraté au fil du temps, sous vide à 100 °C ne permet plus d'observer les effets bénéfiques lors de son utilisation dans le couplage avec l'iodoester **S.12**.

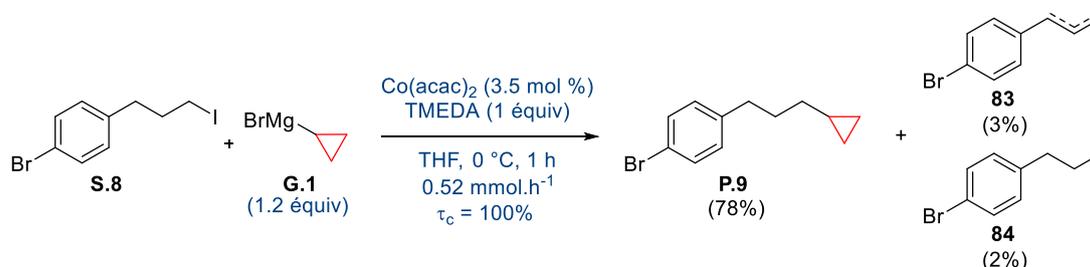


Toujours dans l'optique d'étudier la tolérance fonctionnelle du couplage, la réactivité des iodo-nitrile **S.14** et **S.16** a été examinée. Lorsque **S.14** a été traité par **G.1** en présence de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  et de TMEDA, le produit de couplage **P.7** a été isolé avec un rendement modeste de 31%. La cétone **81** résultant de l'addition du réactif de Grignard **G.1** sur le nitrile et du couplage a été isolée avec un rendement de 10% (Schéma 78, éq 1). Le faible rendement global en produits isolés (41%) est difficile à expliquer et pourrait provenir d'une éventuelle dégradation de l'iodure de départ.<sup>134</sup>

En revanche, aucune addition nucléophile de **G.1** sur le nitrile n'a été observée lorsque l'iodo-nitrile **S.16**, possédant un *gem*-diméthyle en  $\alpha$  du nitrile, a été utilisé et, le produit de couplage **P.8** a été isolé avec un bon rendement de 77% à 81%. De plus, très peu de produits d'élimination **82** sont présents (2% maximum) (Schéma 78, éq 2). Ce résultat montre qu'un encombrement stérique en  $\alpha$  de la fonction nitrile protège celle-ci de l'attaque nucléophile de **G.1**.



Afin de tester la chimiosélectivité du couplage vis-à-vis de dérivés halogénés fonctionnalisés, la réactivité de l'iodo-*p*-bromophényle **S.8** a été examinée. Le produit de couplage **P.9** a été isolé avec un bon rendement de 78% contaminé par de faibles quantités des produits d'élimination **83** (3%) et de déshalogénéation **84** (2%). Aucun produit issu du couplage entre le bromure aromatique et le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** n'a été observé, ce qui montre la chimiosélectivité du couplage vis-à-vis d'halogénures aromatiques (Schéma 79).



<sup>134</sup> Notons que l'ajout de 7 mol % de Lil n'a pas permis d'inhiber complètement l'addition du réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** sur la fonction nitrile de **S.14**, la cétone **81** ayant été observée avec le produit de couplage souhaité **P.7** dans un rapport **P.7/81** = 10:1. Le mélange n'a pas été purifié.

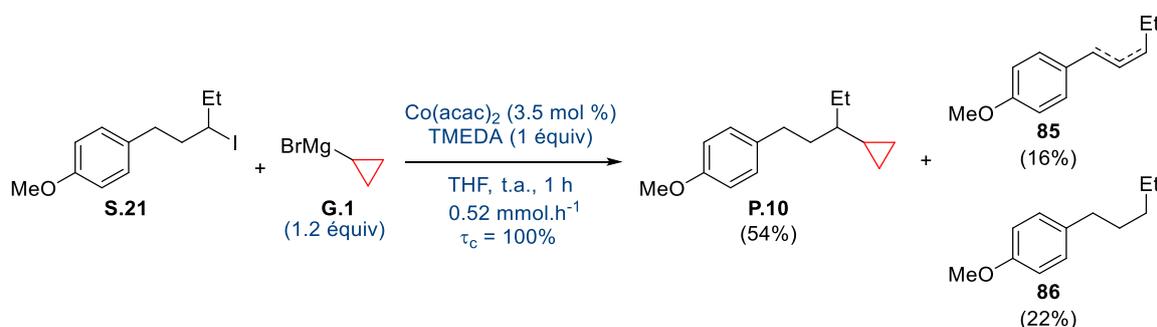
Une diversité d'iodures d'alkyle primaires a été couplée avec le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1**, en présence du système catalytique  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}$ . Le couplage est compatible avec la présence d'alcools protégés, d'esters, de nitriles et de bromures aromatiques. Pouvoir réaliser le couplage avec des iodures d'alkyle secondaires, acycliques et cycliques, permettrait d'élargir l'étendue du couplage et d'accéder à des motifs très attractifs pouvant être exploités en chimie médicinale.

### II.3.3. Couplage avec des iodures secondaires

Les couplages impliquant des halogénures d'alkyle secondaires constituent encore un défi. En effet, l'encombrement stérique rend les halogénures secondaires moins réactifs que les halogénures primaires et la présence de plusieurs hydrogènes en  $\beta$  de l'halogène peut favoriser la  $\beta$ -H élimination. Afin d'étendre le couplage à des iodures secondaires, plusieurs iodures acycliques et cycliques ont été testés dans les conditions réactionnelles mise au point précédemment.

#### II.3.3.1. IODURES SECONDAIRES ACYCLIQUES

L'iodure secondaire linéaire **S.21** a été traité par le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** en présence de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  (3.5 mol %) et de TMEDA (1 équiv). Le produit de couplage **P.10** a été isolé avec un rendement modeste de 54% contaminé par une quantité importante de produits d'élimination **85** (16%) et de déshalogénéation **86** (22%). Ceci peut être dû à la réaction de  $\beta$ -H élimination qui prend place plus facilement avec les iodures secondaires qu'avec les iodures primaires.



Afin de tester l'influence de la position du groupement OMe, présent sur le noyau aromatique, sur l'efficacité du couplage, le couplage de l'iodure secondaire **S.22** possédant un noyau aromatique substitué par un groupement OMe en *ortho* a été étudié. Dans les conditions optimisées à 0 °C, une conversion faible de l'iodure **S.22** a été observée ( $\tau_c \sim 24\%$ ) et le produit de couplage **P.11** a été obtenu avec un faible rendement de 12% (Tableau 12, entrée 1). Afin, d'améliorer la conversion de **S.22**, le même couplage a été réalisé à température ambiante. Une conversion complète de **S.22** a été obtenue en revanche, le produit de couplage **P.11** a été isolé avec un rendement modeste de 40% contaminé par 12% du produit d'élimination **87** ainsi que par 12% du produit d'homocouplage **88** (Tableau 12, entrée 2). Le méthoxy en *ortho* semble donc délétère au couplage provenant peut-être d'une complexation intramoléculaire de l'espèce de cobalt intermédiaire, par le groupement OMe, ce que rendrait cette espèce inactive.

Entrée	T	$\tau_c$ (%)	P.11 (%)	87 (%)	88 (%)
1	0 °C	~24	12	2	-
2	t.a.	100	40	12	12

Tableau 12

Un iodure d'alkyle secondaire acyclique **S.18** possédant un éther silylé a été engagé dans le couplage avec le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1**. Dans ce cas, un bon rendement en produit de couplage **P.12** a été obtenu (73%) et très peu de produits d'élimination **89** ont été formés (2%) (Schéma 81, éq 1). En remplaçant l'éther silylé par une amine protégée sous forme de sulfonamide carbamate (*N*-Ts et *N*-Boc), **S.19**, le couplage avec le Grignard cyclopropanique **G.1** a permis d'obtenir le produit de couplage **P.13** avec un bon rendement (71% à 84%) et seulement 3-5% de produits d'élimination **90** ont été formés (Schéma 81, éq 2).

Au regard des résultats moyens observés précédemment avec l'iodure **S.22**, les bons rendements obtenus en produit de couplage, dans les cas de **S.18** et **S.19**, peuvent apparaître étonnants. On peut supposer que dans le cas des iodures **S.18** et **S.19**, les fonctions polaires protégées ne peuvent pas complexer les espèces de cobalt intermédiaires et le couplage peut donc prendre place.

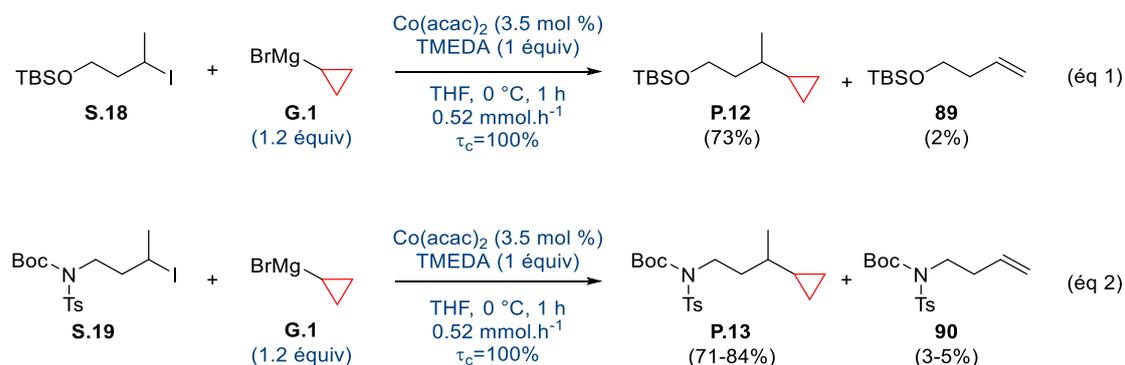


Schéma 81

Le couplage a également été réalisé entre le réactif de Grignard **G.1** et l'iodo-*N*-sulfonamide carbamate **S.20**. Un rendement en produit de couplage similaire à celui obtenu avec l'iodure **S.20** a été obtenu (72% versus 71%) et le produit d'élimination **91** est également peu présent (4%) (Schéma 82).

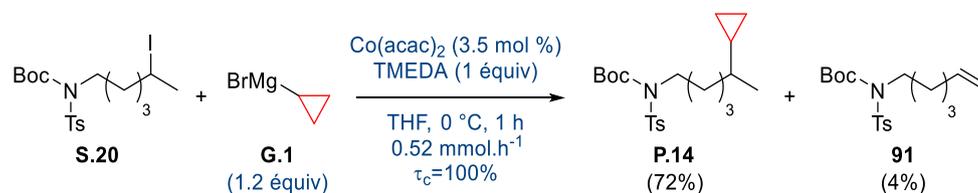
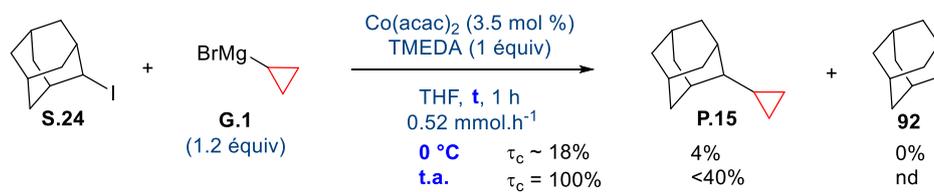


Schéma 82

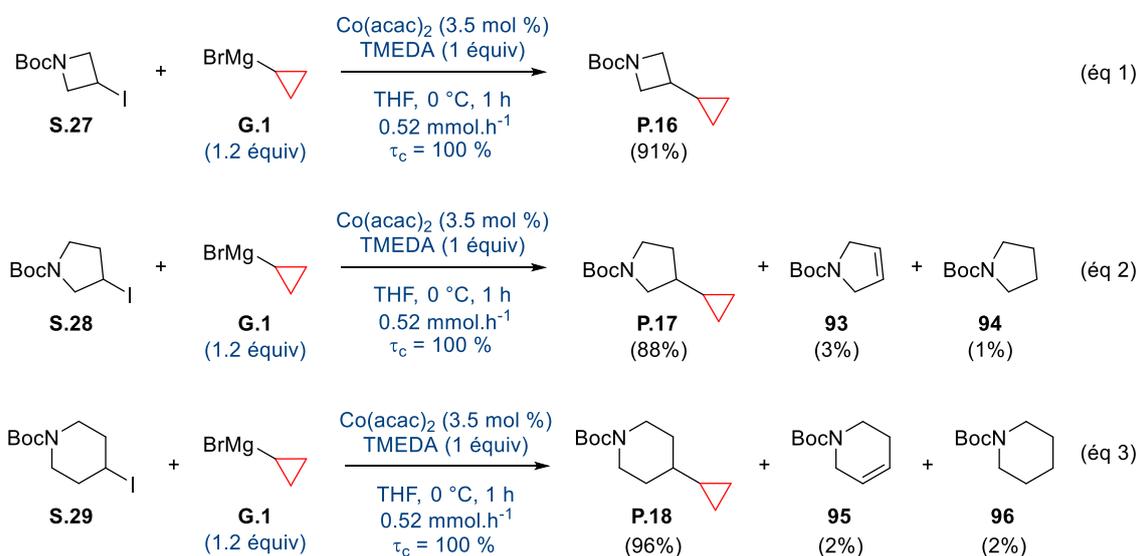
### II.3.3.2. IODURES SECONDAIRES CYCLIQUES

Les iodures d'alkyle secondaires linéaires présentent une grande flexibilité et des réactions parasites telles que la  $\beta$ -H élimination sont susceptibles de se produire. On peut penser que les iodures cycliques plus contraints seront moins sujet à ce type de réaction. Le 2-iodo-adamantane **S.24** a été choisi pour réaliser le

couplage catalysé par  $\text{Co}(\text{acac})_2$ , comme il n'y aura jamais d'hydrogène en  $\beta$  du centre métallique ayant une configuration *syn* coplanaire avec le centre métallique et donc la  $\beta$ -H élimination ne pourra pas avoir lieu. Cependant, dans les conditions de couplage mises au point [(3.5 mol %), TMEDA (1 équiv), THF, 0 °C, 0.52 mmol/h, 1 h], une faible conversion de l'iodo-adamantane **S.24** a été observée ( $\tau_c \sim 18\%$ ), et seul le produit de couplage souhaité **P.15** a été observé et isolé avec un rendement faible d'environ 4%. Afin d'avoir une conversion complète de **S.24**, le couplage a été réalisé à température ambiante, et le produit de couplage **P.15** a été obtenu avec un rendement inférieur à 40% en mélange avec le produit de déshalogénéation. Le calcul d'un rendement précis par analyse du spectre de la RMN  $^1\text{H}$  est rendu difficile par la superposition des signaux des protons de **P.15** et du produit de déshalogénéation **92** (Schéma 83).<sup>135</sup>



Des iodures comportant des hétérocycles azotés saturés ont été engagés dans le couplage avec le réactif de Grignard **G.1**. Les couplages impliquant la 3-iodo-azétidine **S.27**, la 3-iodo-pyrrolidine **S.28** ainsi que la 4-iodopipéridine **S.29** et le réactif de Grignard **G.1** ont été réalisés. Dans les trois cas, les produits de couplage **P.16**, **P.17** et **P.18** ont été isolés avec de bons rendements d'environ 90%. Le produit de couplage **P.17** issu de la 3-iodo-pyrrolidine (88%) a été obtenu en mélange avec une faible quantité du produit d'élimination **93** (3%) et du produit de déshalogénéation **94** (1%). Le produit de couplage **P.18** (96%) a été obtenu en mélange avec le produit d'élimination **95** (2%) et le produit de déshalogénéation **96** (2%). Les produits d'élimination ou de déshalogénéation sont probablement trop volatiles ou sensibles pour être observés dans le cas de l'azétidine (Schéma 84).



Afin d'étudier la diastéréosélectivité du couplage, des 4-iodopipéridines substituées en position C2 ont été synthétisées. Signalons que les deux diastérisomères *trans*-**S.32** et *cis*-**S.32** de la 4-iodo-2-*isopropyle*-*N*-tosyl-pipéridine contaminé par le produit chloré *trans*-**61**, a pu être isolé sous la forme d'un mélange (*trans*-**S.32** / *cis*-**S.32** / *trans*-**61** = 76:14:10). Lorsque ce mélange a été traité par **G.1** en présence de  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}$ , le produit chloré *trans*-**61** ne semble pas avoir réagi, et 58% du dérivé chloré sont

<sup>135</sup> Notons qu'un couplage à partir du 1-iodoadamantane (iodure tertiaire), a conduit au produit de couplage mais en rapport inconnu avec le produit de déshalogénéation.

récupérés.<sup>136</sup> En revanche, une conversion complète des dérivés iodés a été obtenue et le produit de couplage *trans*-**P.19** a été le seul diastéréoisomère isolé<sup>137</sup> avec un rendement de 85%, rendement calculé à partir des deux iodopipéridines de départ. Les deux iodopipéridines *trans*-**S.32** et *cis*-**S.32**, semblent conduire au même produit de couplage *trans*-**P.19**, indiquant une stéréoconvergence du couplage (Schéma 85). Signalons qu'une rationalisation de ce résultat sera donné dans la section « étude mécanistique » p. 91.

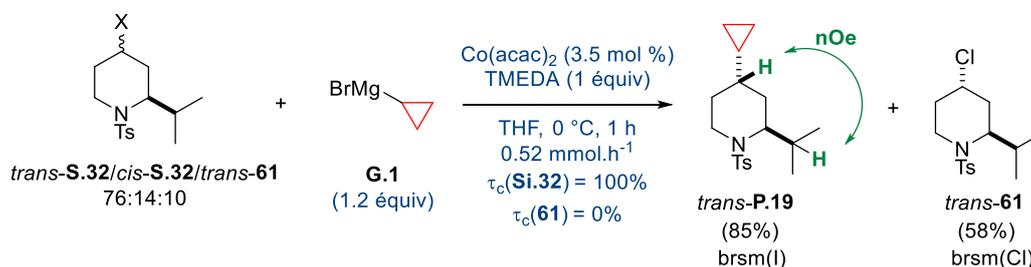


Schéma 85

Afin de confirmer la diastéréoconvergence du couplage, des couplages impliquant les 4-iodopipéridines *trans*-**S.33** et *cis*-**S.33** séparément, ont été effectués. Malheureusement, la *cis*-4-iodo-2-arylpipéridine *cis*-**S.33**, n'est pas soluble dans THF et, lorsque le couplage a été tenté, les résultats obtenus n'ont pas été exploitables.<sup>138</sup> Le couplage utilisant la *trans*-4-iodo-2-arylpipéridine *trans*-**S.33**, soluble dans le THF, a conduit au produit de couplage **P.20** sous la forme d'un seul diastéréoisomère *trans*-**P.20** (81%)<sup>139</sup> faiblement contaminé par le produit d'élimination **97** (traces). Signalons que le bromure aromatique n'a pas réagi avec le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1**, ce qui confirme la chimiosélectivité du couplage (Schéma 86).<sup>140</sup>

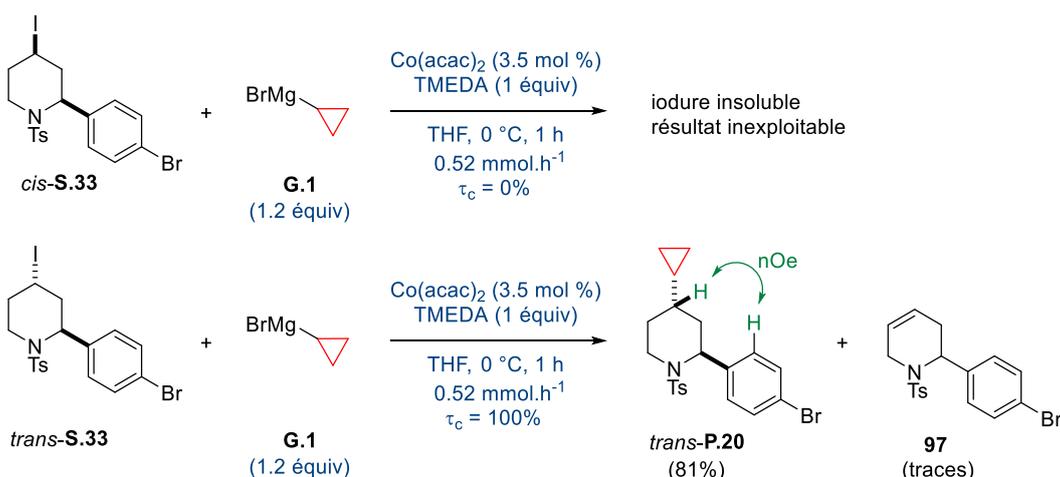


Schéma 86

### II.3.4. Récapitulatif

Un couplage chimiosélectif entre le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** et des iodures d'alkyle primaires et secondaires, possédant diverses fonctions (ester, nitrile, carbamate, alcool protégé, bromure d'aryle), a été développé. Les conditions réactionnelles sont simples à mettre en œuvre<sup>141</sup> et reposent sur l'utilisation du Co(acac)<sub>2</sub>, peu coûteux et éco-compatible. Ce complexe a également l'avantage d'être relativement stable à l'air et peut être employé à hauteur de 3.5 mol %. L'utilisation d'un équivalent d'une diamine commerciale, la TMEDA, est néanmoins nécessaire pour obtenir de bons rendements en produits de couplage et minimiser

<sup>136</sup> D'autres fractions de mélange contenant le produit chloré ont été observées.

<sup>137</sup> Confirmé par expérience de NOESY.

<sup>138</sup> Les spectres des deux diastéréoisomères d'aryliodopipéridine **S.33** sont identiques à ceux décrits dans la littérature (cf ref 109). En revanche, l'insolubilité de la *cis*-4-iodo-2-arylpipéridine *cis*-**S.33** obtenue sous forme d'une poudre cotonneuse peut laisser supposer qu'un sel non identifié aurait été obtenu à la place.

<sup>139</sup> Déterminé par NOESY.

<sup>140</sup> En accord avec les résultats obtenus avec l'iodure d'alkyle primaire possédant un groupement bromure aromatique **S.8**.

<sup>141</sup> Aucune technique de « schlenk line » ou de boîtes à gants n'a été requise.

les réactions parasites d'élimination et de déshalogénéation. Le couplage réalisé dans le THF à 0 °C, en 1 h, permet d'obtenir la conversion complète de l'iodure. Signalons qu'une addition relativement lente du réactif de Grignard **G.1** (0.52 mmol/h, soit 30 min d'addition pour 0.22 mmol d'iodure de départ) est requise pour avoir une conversion complète de l'iodure et pour minimiser la formation des produits non désirés (Schéma 87).

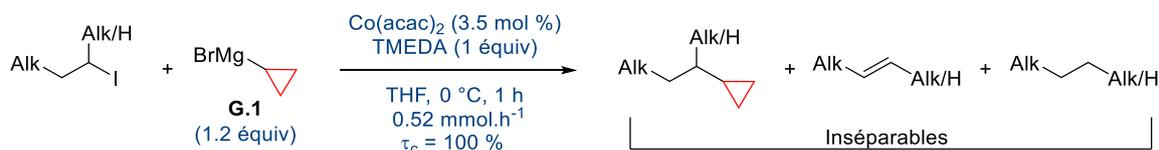


Schéma 87

## C- INTRODUCTION DE CYCLOPROPANES POLYSUBSTITUÉS PAR COUPLAGE CROISÉ SUIVI D'UNE RÉACTION DE TYPE SIMMONS-SMITH

La méthode développée précédemment permet la cyclopropanation d'iodure d'alkyle par couplage croisé catalysé par un complexe de cobalt. Cependant, jusqu'à présent, seuls des cyclopropanes monosubstitués ont été obtenus.

### I- COUPLAGE CROISÉ IMPLIQUANT DES RÉACTIFS DE GRIGNARD CYCLOPROPANIQUES SUBSTITUÉS

Afin d'accéder à des cyclopropanes polysubstitués, un couplage entre des iodures d'alkyle et un réactif de Grignard cyclopropanique substitué pourrait être envisagé (Schéma 88).

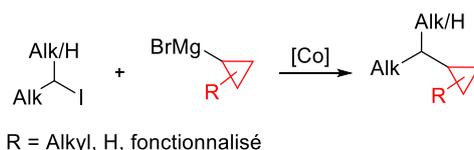


Schéma 88

Cependant, cette approche nécessite la préparation des réactifs de Grignard cyclopropaniques substitués qui peut s'avérer délicate. Dans la bibliographie, plusieurs méthodes sont rapportées pour accéder à de telles espèces et sont résumées dans le Schéma 89. L'insertion de magnésium dans la liaison C-Br d'un bromocyclopropane substitué est peu documentée et l'intervention de processus radicalaires ne permet pas un contrôle de la stéréochimie relative entre les substituants du cycle à trois chaînons (Schéma 89, voie a).<sup>142</sup> Des réactions d'échange halogène-métal entre des trialkylmagnésium de lithium ( $R'_3MgLi$ ) et des cyclopropanes dibromés peuvent conduire à des carbénoïdes très réactifs capables de se réarranger lors de la formation du réactif de Grignard (Schéma 89, voie b).<sup>143,144,145</sup> Plus simplement, des réactions d'échange d'halogène-métal entre des halogéno-cyclopropanes et des réactifs de Grignard (typiquement *i*PrMgCl) ont permis la synthèse de réactifs de Grignard cyclopropaniques substitués (Schéma 89, voie c).<sup>145</sup> Cependant dans ces deux derniers cas, la génération d'un halogénure d'alkyle comme sous-produit ( $R'-Br$  ou *i*Pr-I) peut être problématique lors de l'étape du couplage croisé.<sup>146</sup> La carbomagnésiation de cyclopropènes catalysées, ou non, par un complexe de cuivre ont également été décrites (Schéma 89, voie c).<sup>147,148</sup> Cette approche nécessite néanmoins la synthèse préalable du cyclopropène en plusieurs étapes.<sup>149</sup>

<sup>142</sup> Hamdouchi, C.; Topolski, M.; Goedken, V.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3148–3155.

<sup>143</sup> Seyferth, D.; Lambert, R. L. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *88*, 287–301.

<sup>144</sup> Inoue, A.; Kondo, J.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1730–1740.

<sup>145</sup> Vu, V. A.; Marek, I.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 351–352.

<sup>146</sup> Cependant une séquence échange halogène métal sur un iodure cyclopropanique polysubstitué/couplage catalysé au palladium avec un iodure aromatique a été décrite. Voir ref précédente.

<sup>147</sup> Moiseenkov, A. M.; Czeskis, B. A.; Semenovskiy, A. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, No. 2, 109–110.

<sup>148</sup> Dian, L.; Müller, D. S.; Marek, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6783–6787.

<sup>149</sup> Zhang, H.; Wang, B.; Yi, H.; Zhang, Y.; Wang, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3322–3325.

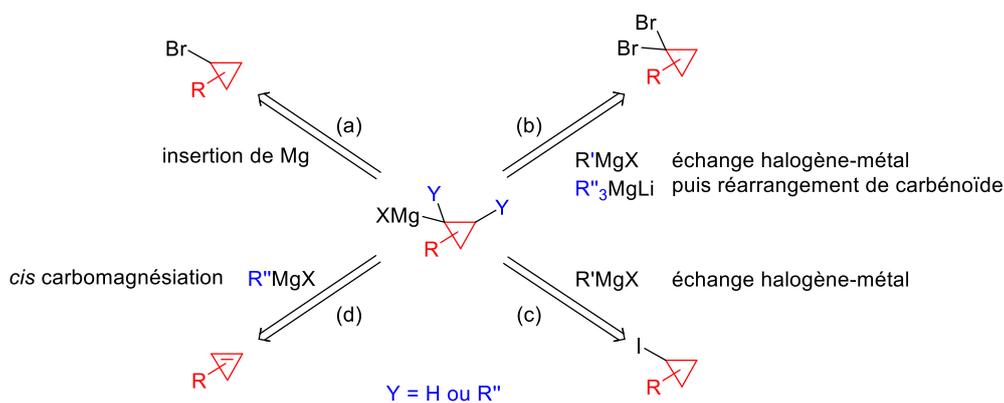


Schéma 89

Ainsi, la synthèse de réactifs de Grignard cyclopropaniques substitués en vue de leur utilisation dans des couplages, semble assez délicate, c'est pourquoi nous avons considéré une voie alternative qui consiste à mettre en œuvre une séquence réactionnelle composée d'un couplage entre un réactif de Grignard vinylique et un halogénure d'alkyle suivi d'une réaction de cyclopropanation de type Simmons-Smith.

## II- COUPLAGE CROISÉ IMPLIQUANT DES RÉACTIFS DE GRIGNARD VINyliQUES ET CYCLOPROPANATION

L'objectif de cette étude consistait à étendre la réaction de couplage mise au point précédemment à des réactifs de Grignard vinyliques afin de profiter ensuite de la présence de la double liaison pour réaliser une cyclopropanation (Schéma 90). Assez peu d'exemples de couplages entre des halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard vinyliques, catalysés au cobalt, ont été décrits dans la bibliographie.<sup>150</sup> Cependant, au vu des résultats obtenus précédemment avec le bromure de cyclopropylmagnésium et du caractère pseudo  $sp^2$  des carbones du cyclopropane, il nous semblait possible de réaliser un couplage entre des réactifs de Grignard vinyliques et des halogénures d'alkyle, catalysé par un complexe de cobalt.

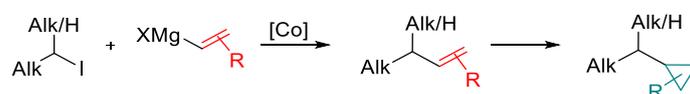


Schéma 90

### II.1. Optimisation du couplage

Pour avoir la preuve de concept, trois réactifs de Grignard vinyliques commerciaux ont été impliqués dans le couplage avec des iodures, le bromure d'isopropénylmagnésium **G.4**, le bromure de (2-méthylprop-1-èn-1-yl)magnésium **G.5** et le bromure de prop-1-èn-1-ylmagnésium **G.6**.

Afin de s'assurer qu'un système catalytique était nécessaire pour réaliser le couplage entre un iodure d'alkyle primaire et un réactif de Grignard vinyliques, des réactions en l'absence de cobalt, mais en présence de TMEDA ou non ont été réalisées. Lorsque l'iodure primaire **S.1** a été traité par les réactifs de Grignard **G.4**, **G.5** et **G.6**, en absence de catalyseur, la présence de faible quantité de produits dont les structures n'ont pas été déterminées a été observé (Schéma 91). Suite à cette observation, un complexe de cobalt a donc été ajouté au milieu réactionnel.

<sup>150</sup> Cf. partie bibliographique sur les couplages croisés catalysés par des sels de cobalt.

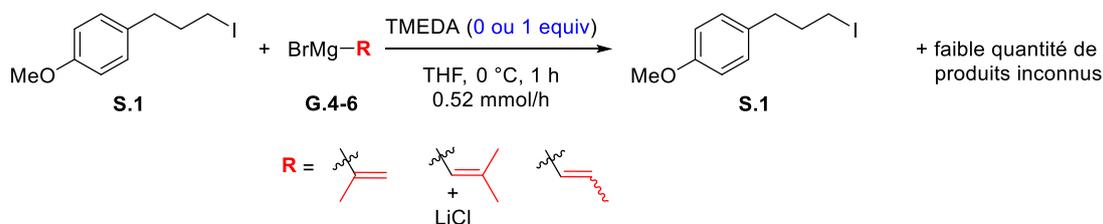


Schéma 91

Lorsque le bromure d'isopropénylmagnésium **G.4** a été mis en réaction avec l'iodure d'alkyle primaire **S.1**, en présence de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  (3.5 mol %) et de TMEDA (1 équivalent) dans le THF avec une vitesse d'addition du réactif de Grignard **G.4** de 0.52 mmol/h à 0 °C, une conversion incomplète de l'iodure **S.1** a été obtenue après 1 h ( $\tau = 72\%$ ), mais le produit de couplage souhaité **P.21** a été isolé avec un rendement correct de 64%, et sans observer la formation des produits d'élimination **72** et de déshalogénéation **70** (Schéma 92).

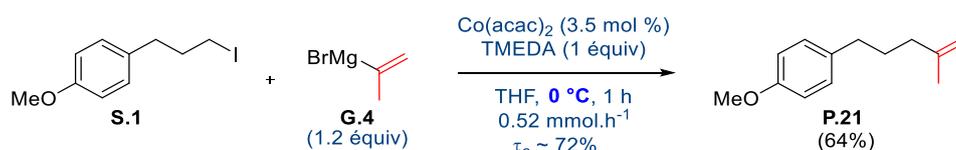


Schéma 92

En augmentant la température de 0 °C à température ambiante, une conversion complète de l'iodure de départ **S.1** a été observée et le produit de couplage **P.21** a été obtenu avec un rendement de 72% contaminé par les produits d'élimination **72** (1%) et de déshalogénéation **70** (2%) (Schéma 93).<sup>151</sup>

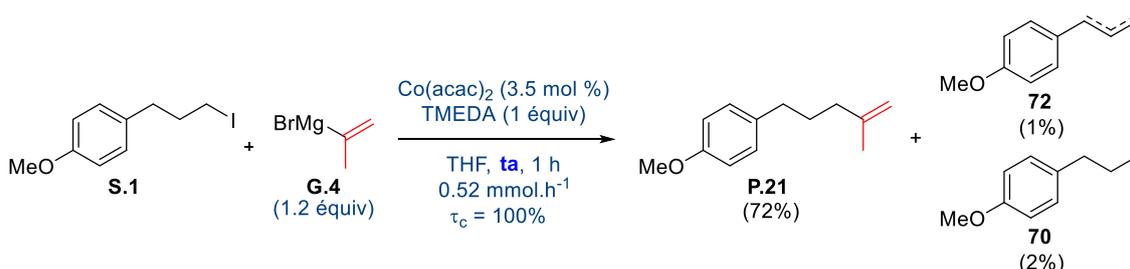


Schéma 93

Le couplage entre l'iodure **S.1** et le bromure de prop-1-èn-1-ylmagnésium **G.5**, en utilisant les conditions habituelles à 0 °C, a permis d'isoler le produit de couplage **P.22** avec un rendement de 57%, contaminé par les produits d'élimination (2%) et de déshalogénéation (1%). Cependant, une quantité importante du produit d'homocouplage de l'iodure **S.1**, composé **98**, a également été formé (36%) (Schéma 94).

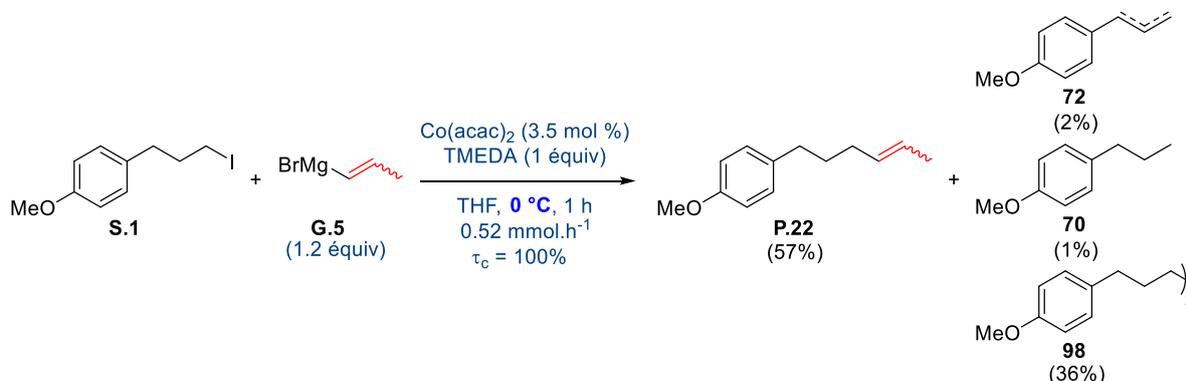


Schéma 94

<sup>151</sup> Résultat identique également obtenu sur une échelle de 2.2 mmol (600 mg) à la place de 0.22 mmol.

Afin de diminuer la formation du produit d'homocouplage **98**, la réaction a été réalisée à -20 °C. A cette température, une conversion incomplète de l'iodure **S.1** a été obtenue ( $\tau_c \sim 79\%$ ) sans amélioration de la sélectivité du couplage. Le rapport entre le produit de couplage **P.22** et du produit d'homocouplage **98** restant quasiment identique (**P.22/98** = 10:7.6 *versus* 10:6.3). De plus, une quantité importante des produits d'élimination **98** et de déshalogénéation **70** est observée (**P.22/72/70** = 10:12.4:6.2) (Schéma 95). La température de 0 °C sera donc retenue pour réaliser le couplage entre le réactif de Grignard **G.5** et des iodures d'alkyle.<sup>152</sup>

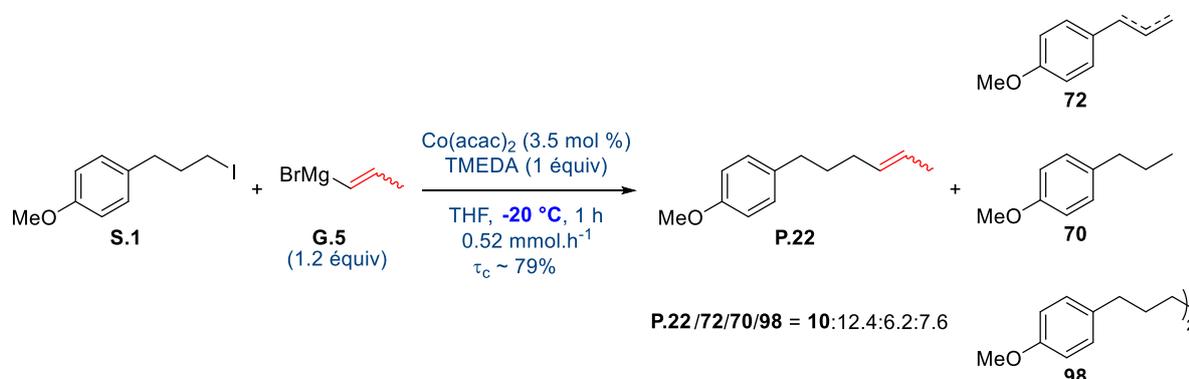


Schéma 95

L'utilisation du bromure de (2-méthylprop-1-èn-1-yl)magnésium **G.6** a conduit à des résultats modestes à 0 °C, le produit de couplage **P.23**, isolé avec un rendement de 40%, est contaminé par les produits d'élimination **72** et de déshalogénéation **70** (20%) et le produit d'homocouplage **98** a été formé avec 32% de rendement. Notons, qu'en mélangeant préalablement la solution du réactif de Grignard **G.6** avec LiCl, une bonne solubilité de l'organométallique a été obtenue et la solution a pu être ajoutée au pousse-seringue (Schéma 96).<sup>153</sup>

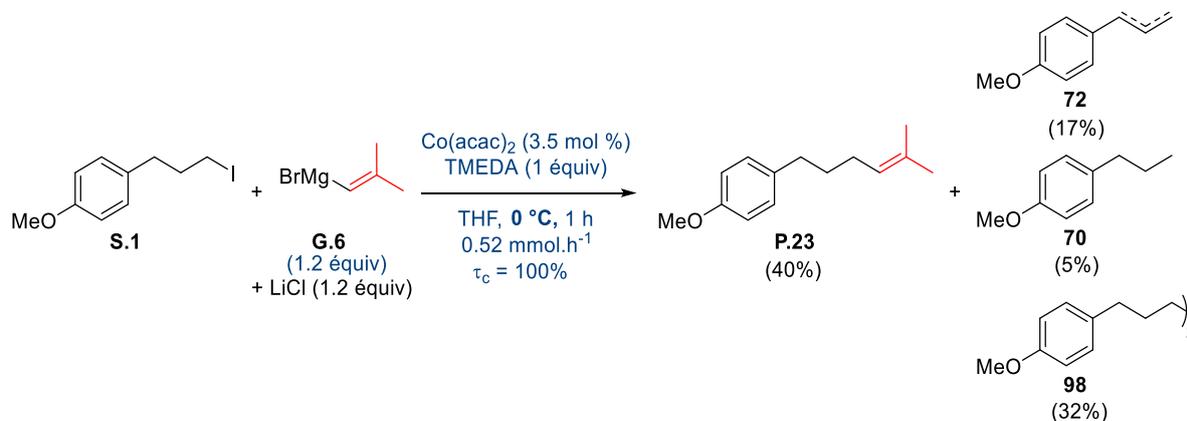


Schéma 96

## II.2. Étendue du couplage

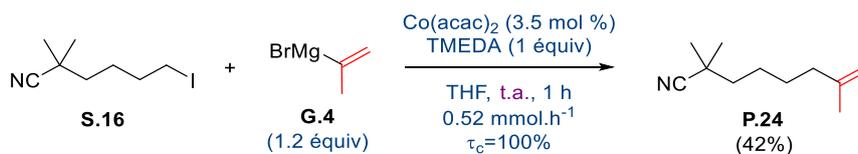
### II.2.1. Couplage avec un iodure primaire

Afin d'évaluer la tolérance fonctionnelle du couplage impliquant un réactif de Grignard vinylique, le couplage entre l'iodure **S.16**, possédant une fonction nitrile substitué en  $\alpha$  par un *gem*-diméthyle, et le réactif de Grignard **G.4** a été réalisée. Le produit de couplage **P.24** a été isolé avec un rendement modeste de 47%. Signalons que la présence des produits d'élimination et de déshalogénéation ou d'addition de **G.4** sur le nitrile

<sup>152</sup> Notons que l'attribution d'un rapport *E/Z* du produit de couplage obtenu est impossible en raison de signaux en RMN <sup>1</sup>H qui sont partiellement superposés.

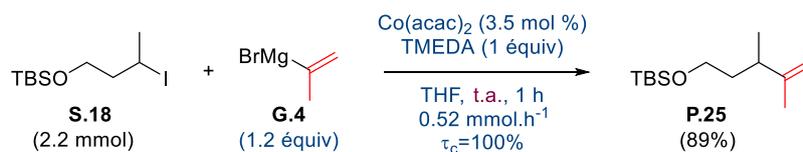
<sup>153</sup> Notons que lorsque 2.2 mmol d'iodure de départ a été utilisée (au lieu de 0.22 mmol utilisées précédemment), le réactif de Grignard a été additionné sur 5 h (0.52 mmol/h) et le produit de couplage **P.23** a été isolé avec un rendement légèrement amélioré de 49%. Les produits d'élimination **72** (5%) et de déshalogénéation **70** (4%) ainsi que le produit d'homocouplage **98** (36%) ont également été obtenus.

n'a pas été détectée (Schéma 97). Nous n'avons pas été en mesure de rationaliser ce faible rendement en **P.24** qui pourrait être dû à une dégradation de l'iodure de départ **S.16**.



### II.2.2. Couplage avec des iodures secondaires

L'iodure d'alkyle secondaire linéaire **S.18** possédant un éther silylé a pu être couplé avec le bromure d'*isopropényle*magnésium **G.4**. Le couplage a été réalisé sur 2.2 mmol de produit de départ et un excellent rendement en produit de couplage **P.25** a été obtenu (89%) (Schéma 98).



Le bromure d'*isopropényle*magnésium **G.4** a également été couplé avec des *N*-iodohétérocycles, tels que l'iodopipéridine **S.29**, l'iodopyrrolidine **S.28** et l'iodoazétidine **S.27**. Les produits de couplages **P.26-28** ont été isolés avec des rendements d'environ 80%. Signalons que ces produits de couplage sont contaminés par de faibles quantités de produits d'élimination et de déshalogénéation (Tableau 13, entrée 1 à 3). L'iodopyrrolidine **S.28** a été choisie pour réaliser les couplages avec le bromure de prop-1-èn-1-ylmagnésium **G.5** et le bromure de (2-méthylprop-1-èn-1-yl)magnésium **G.6**.

En présence du réactif de Grignard **G.5** et du système catalytique habituel, la 3-iodopyrrolidine **S.28** a été convertie en produit de couplage **P.29** qui a été isolé avec un rendement modeste de 56%, ce produit est contaminé par seulement 7% des produits d'élimination **93** et par 2% du produit de déshalogénéation **94** (Tableau 13).

Lorsque le réactif de Grignard **G.6** a été utilisé, un mélange d'une solution de l'organométallique avec du LiCl (1 équivalent par rapport à **G.6**) a de nouveau été nécessaire pour solubiliser le réactif de Grignard. Dans les conditions habituelles, le produit de couplage **P.30** a alors été obtenu avec un rendement satisfaisant de 66% et il est faiblement contaminé par le produit d'élimination **93** (3%) (Tableau 13).

Entrée	Substrat	R	T	Produit de couplage (Rdt)	Produit d'élimination (Rdt)	Produit de déshalogénéation (Rdt)
1	 <b>S.29</b>	 <b>G.4</b>	t.a.	<b>P.26</b> (83%)	<b>95</b> (2%)	<b>96</b> (3%)
2	 <b>S.27</b>	 <b>G.4</b>	t.a.	<b>P.27</b> (80%)	-	-
3		 <b>G.4</b>	t.a.	<b>P.28</b> (81%)	<b>93</b> (2%)	-
4	 <b>S.28</b>	 <b>G.5</b>	0 °C	<b>P.29</b> (56%)	<b>93</b> (7%)	<b>94</b> (2%)
5		 <b>G.6</b> + LiCl	0 °C	<b>P.30</b> (66%)	<b>93</b> (3%)	-

Tableau 13

Afin d'obtenir des cyclopropanes substitués à partir des oléfines obtenues par couplage croisé entre des iodures et des réactifs de Grignard vinyliques substitués et d'avoir la preuve de concept, les produits de couplage obtenus ci-dessus ont été engagés dans une réaction de type Simmons-Smith.

### II.3. Cyclopropanation de type Simmons-Smith

Une première cyclopropanation réalisée dans des conditions de Simmons-Smith avec le réactif de Denmark<sup>154</sup>  $Zn(CH_2Cl)_2$ , formé *in situ* à partir du diéthylzinc (2 équiv) et du 1-iodo-2-chloroéthane (4 équiv), a été effectuée sur les oléfines **P.21** et **P.23**. Les cyclopropanes **99** et **100** souhaités ont été obtenus avec des rendements compris entre 84% et 99% (Schéma 99).

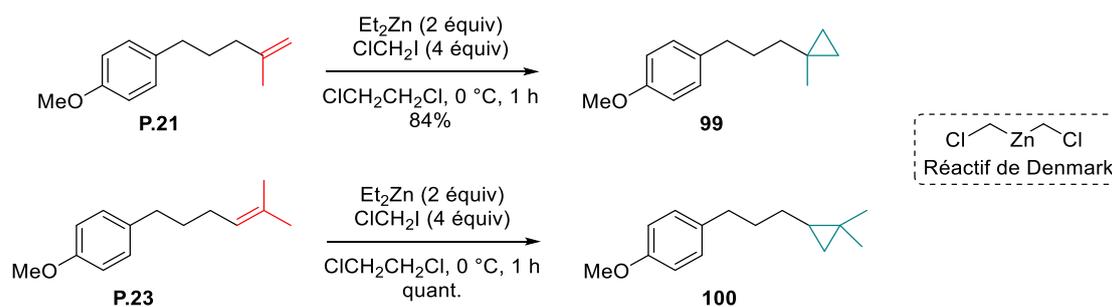


Schéma 99

Le cyclopropane **101** possédant un éther silylé, a également été obtenu avec un bon rendement de 82% à partir de **P.25** en utilisant les mêmes conditions que précédemment (Schéma 100).

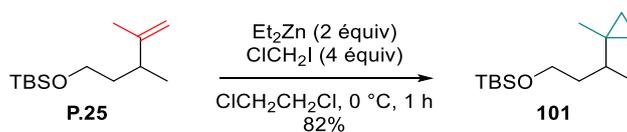


Schéma 100

<sup>154</sup> Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6974-6981.

En revanche, dans les mêmes conditions [Et<sub>2</sub>Zn (2 équiv), ClCH<sub>2</sub>I (4 équiv), 0 °C], aucune conversion de la vinylazétidine **P.27** a été observée. En augmentant la température de 0 °C à t.a. et en augmentant le nombre d'équiv de chacun des deux réactifs [Et<sub>2</sub>Zn (4 équiv) et ClCH<sub>2</sub>I (8 équiv)], l'azétidine **P.27** a été totalement consommée mais le cyclopropane **102** souhaité n'a été isolé qu'avec un rendement faible de 13% (Schéma 101). D'autres conditions devront être testées pour réaliser la cyclopropanation de la *N*-Boc-azétidine **P.25** pour obtenir un meilleur rendement en **102**.

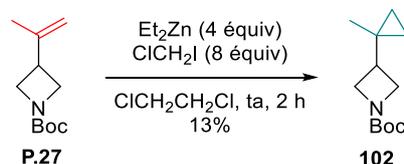


Schéma 101

## D- INTRODUCTION DE CYCLOBUTANES NON FONCTIONNALISÉS PAR COUPLAGES CROISÉS

Etant donné les résultats encourageants obtenus pour les couplages entre des iodures d'alkyle primaires et secondaires et le réactif de Grignard cyclopropanique et les réactifs de Grignard vinyliques, reposant sur un seul et unique système catalytique, la possibilité de coupler le réactif de Grignard cyclobutanique **G.2** avec des iodures d'alkyle, utilisant les mêmes conditions de couplage, a été envisagée.

Avant de réaliser le couplage entre l'iodure d'alkyle primaire **S.1** et le réactif de Grignard cyclobutanique **G.2** en utilisant le système catalytique habituel [Co(acac)<sub>2</sub> (3.5 mol %), TMEDA (1 équiv), THF, 0 °C, 0.52 mmol/h], la réaction a été réalisée en absence de catalyseur mais en présence d'un équiv de TMEDA. Dans ces conditions, aucune trace du produit de couplage **P.31** a été observée, seul le produit de déshalogénéation **70** a été isolé en présence d'une grande quantité de produit de départ **S.1** ( $\tau_c \sim 9\%$ ).

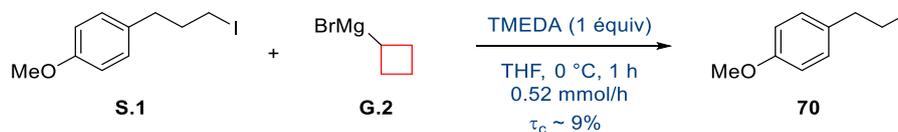
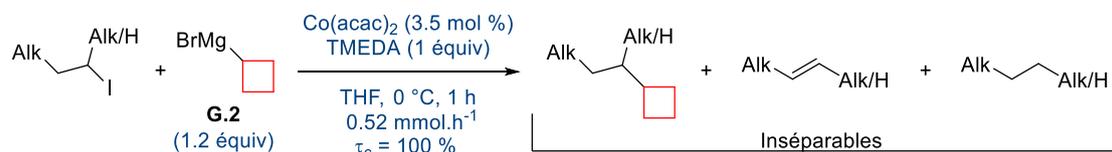


Schéma 102

En revanche, l'addition de 3.5 mol % de Co(acac)<sub>2</sub> au mélange réactionnel a permis d'obtenir une conversion complète de l'iodure de départ **S.1** et d'accéder au produit de couplage souhaité **P.31** avec un bon rendement (80%). Signalons que le produit de couplage **P.31** est contaminé par les produits d'élimination **72** (2%) et de déshalogénéation **70** (1%) en faible quantité et par le produit d'homocouplage **98** (7%) (Tableau 14, entrée 1).

Une généralisation du couplage impliquant des iodures secondaires a ensuite été réalisée. Cependant lorsque l'iodure secondaire **S.18** substitué par un éther silylé a été utilisé, un rendement faible de 41% en produit de couplage **P.32** a été obtenu. En revanche, aucun produit indésirable n'a été observé (Tableau 14, entrée 2). Deux iodures secondaires incorporant des hétérocycles azotés, la 3-iodo-azétidine **S.27** et la 3-iodopyrrolidine **S.28**, ont été couplés avec le réactif de Grignard cyclobutanique **G.2** et ont conduit aux produits de couplage correspondants **P.33** et **P.34** avec des rendements d'environ 60%, faiblement contaminés par le produit d'élimination **93** (Tableau 14, entrées 3 & 4).



Entrée	Substrat	Produit de couplage (Rdt)	Produit d'élimination (Rdt)	Produit de déshalogénéation (Rdt)	Produit d'homocouplage (Rdt)
1		<b>P.31</b> (80%)	<b>72</b> (1%)	<b>70</b> (2%)	<b>98</b> (7%)
2		<b>P.32</b> (41%)	-	-	-
3		<b>P.33</b> (59%)	-	-	-
4		<b>P.34</b> (64%)	 <b>93</b> (4%)	-	-

Tableau 14

Pour compléter ce travail sur le couplage d'iodure primaires et secondaires avec des réactifs de Grignard, l'étude du mécanisme du couplage nous est apparue importante pour connaître les espèces réactives intermédiaires et pouvoir influencer sur les conditions réactionnelles afin de rendre le couplage efficace quels que soient les substrats de départ. La partie suivante sera consacrée à des études mécanistiques réalisées notamment par électrochimie. Dans un premier temps, une étude bibliographique sur les mécanismes proposés pour des couplages et autres réactions similaires catalysés par le cobalt sera réalisée. Quelques notes sur l'utilisation de la voltampérométrie cyclique en tant qu'outil permettant de détecter des intermédiaires réactionnels seront également données. Les résultats obtenus dans le cadre de notre étude seront ensuite présentés.

## E- ÉTUDES MÉCANISTIQUE PAR VOIE CHIMIQUE ET ÉLECTROCHIMIQUE

Dans un premier temps, l'état de l'art concernant les études mécanistiques visant à identifier les espèces de cobalt de basse valence, susceptibles d'être actives dans un couplage croisé sera décrit. Après cette étude bibliographique, et afin de mettre en évidence la présence de radicaux au cours du couplage, les expériences réalisées impliquant des iodures diastéréoisomères et des horloges radicalaires seront présentées. Les études électrochimiques réalisées en collaboration avec le Dr. Laurence Grimaud (ENS) et ayant pour objectif l'identification de l'espèce active de cobalt impliquée dans le couplage seront ensuite décrits et discutés.

### I- ÉTAT DE L'ART : ÉTUDES MÉCANISTIQUES DE COUPLAGES CROISÉS CATALYSÉS PAR LE COBALT

#### I.1. Généralités

Depuis qu'il a été montré, en 1939, que des sels de cobalts ( $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{CoBr}_2$  et  $\text{CoI}_2$ ) pouvaient réagir avec des réactifs de Grignard aromatiques de façon stoechiométrique pour conduire au produit d'homocouplage,<sup>155</sup> le mécanisme de la réaction a été discuté.<sup>156</sup>

Peu d'études mécanistiques concernant les couplages croisés, catalysés au cobalt, ont été rapportées dans la bibliographie. Cependant, un cycle catalytique a été proposé (Schéma 103). Il a été montré que des sels de  $\text{Co(II)}$  ou des complexes de  $\text{Co(II)}$  ne pouvaient pas réagir avec des halogénures et qu'ils n'étaient que des

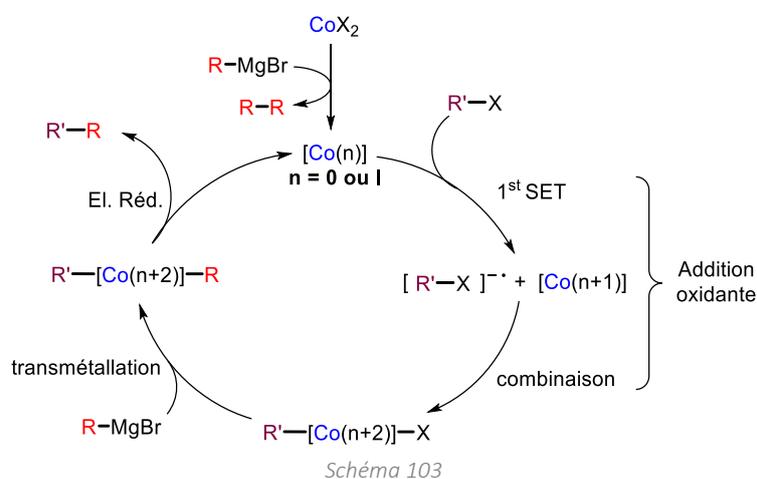
<sup>155</sup> Gilman, Henry.; Lichtenwalter, Myrl. *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 957–959.

<sup>156</sup> (a) Smith, W. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 703–704. (b) Kharasch, M. S.; Hambling, J. K.; Rudy, T. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 303–305.

pré-catalyseurs. Avant d'être actifs, les espèces de Co(II) doivent être réduites en une espèce de cobalt de basse valence, notée Co(n) avec  $n < 2$ . Dans le cas des couplages de type Kumada-Corriu, c'est le réactif de Grignard qui joue le rôle de réducteur. Le ligand ajouté au milieu réactionnel a pour rôle de stabiliser les espèces de cobalt de basse valence.

L'espèce de Co(n) engendrée par réduction du Co(II) peut ensuite réagir avec l'halogénure et dans la plupart des couplages, des intermédiaires radicalaires sont formés par un transfert mono-électronique du Co(n) vers le R-X ce qui permet de former une espèce de Co au degré d'oxydation (n+1) et un radical anion  $[R-X]^{\bullet-}$  qui peut se dissocier en  $R^{\bullet} + X^-$ . Une combinaison du radical  $R^{\bullet}$  avec l'espèce de Co(n+1) permet ensuite d'obtenir l'organocobalt au degré d'oxydation n+2, qui correspond à une addition oxydante formelle. Après transmétallation de l'espèce  $R'-[Co(n+2)]-X$  avec le réactif de Grignard et élimination réductrice, le produit de couplage est libéré et l'espèce active de cobalt est régénérée.

Peu de travaux permettent de confirmer ce cycle catalytique, la plupart des études mécanistiques sont limitées à la mise en évidence de la présence de radicaux par l'utilisation de TEMPO ou d'horloges radicalaires.<sup>157,116(a),158</sup> Le degré d'oxydation de l'espèce active de cobalt reste encore indéterminée et deux hypothèses sont généralement formulées : l'intervention d'un Co(I) ou d'un Co(0). Les deux paragraphes suivants ont pour objectif de présenter les travaux relatifs à ces deux hypothèses.



## I.2. Etudes mécanistiques en faveur du Cobalt (I)

Différentes études ont montré que des complexes de cobalt(I) étaient capables de réduire des halogénures par addition oxydante, mais dans le cas des couplages croisés, au vu de la complexité du milieu réactionnel, il est difficile de déterminer les espèces de cobalt réactives. Cependant, certains résultats permettent de comprendre la réactivité des espèces de cobalt de basse valence.

### I.2.1. Travaux pionniers

L'équipe de Kharasch a été la première à montrer qu'un réactif de Grignard pouvait, en présence d'une quantité stoechiométrique d'un sel de cobalt de type  $CoX_2$ , conduire au produit d'homocouplage.<sup>159</sup> Une version catalytique en sel de cobalt, en présence d'un oxydant généralement un halogénure, a également été développée. Notons que dans ces conditions, la formation d'un éventuel produit de couplage croisé n'a pas été mentionnée. Le mécanisme proposé fait intervenir une première étape de transmétallation entre le réactif de Grignard et le sel de cobalt (Schéma 104, éq. 1) ce qui a conduit à la formation de l'espèce  $PhCo(II)X$ . Cette espèce pourrait ensuite évoluer pour donner le produit d'homocouplage et une espèce radicalaire de type  $\bullet Co(I)X$  (Schéma 104, éq. 2) qui pourrait ensuite réagir avec l'oxydant R-X pour donner un radical  $\bullet R$  et

<sup>157</sup> Hsu, S.-F.; Ko, C.-W.; Wu, Y.-T. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1756–1762.

<sup>158</sup> Hofmayer, M. S.; Hammann, J. M.; Haas, D.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6456–6459.

<sup>159</sup> (a) Kharasch, M. S.; Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316–2320. (b) Kharasch, M. S.; Kleiman, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 491–493.

un sel de Co(II) (Schéma 104, éq. 3). Ce mécanisme impliquerait donc une réaction entre une espèce de Co(I) et un halogénure.

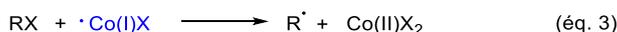
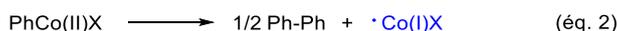
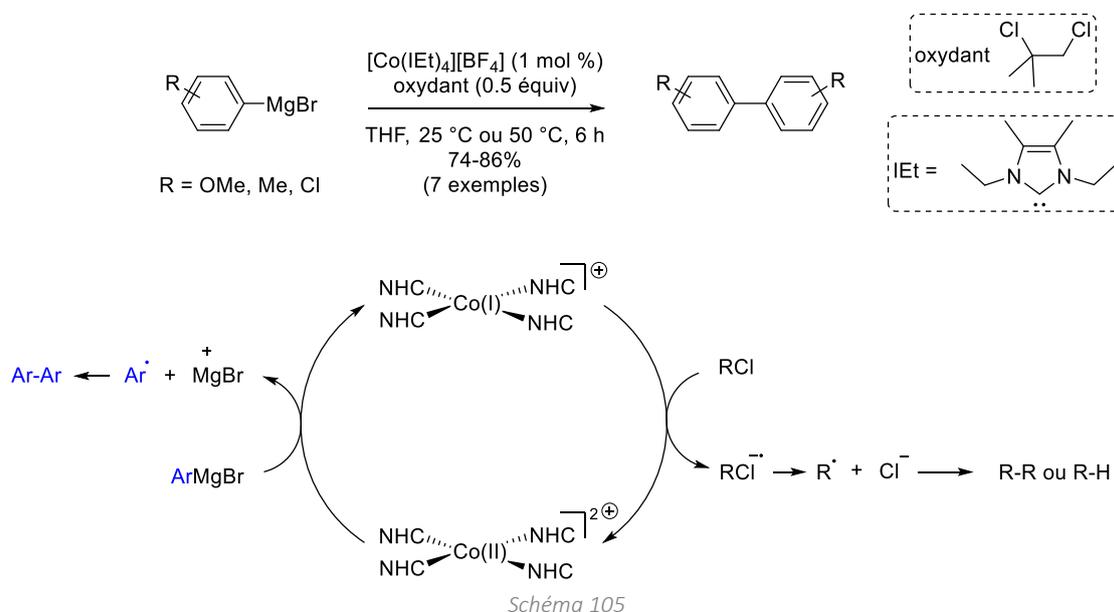


Schéma 104

### 1.2.2. Homocouplage de Grignard aromatiques

Plus récemment, un complexe de Co(I) homoleptique porteur de quatre ligands NHC,  $[\text{Co}(\text{IEt})_4][\text{BF}_4]$ , a été synthétisé, caractérisé puis utilisé dans l'homocouplage de réactifs de Grignard aromatiques.<sup>160</sup> Dans ce cas, l'oxydant utilisé est un halogénure d'alkyle, le 1,2-dichloro-2-méthylpropane (Schéma 105). Il a été montré que le complexe de cobalt(I) pouvait être facilement oxydé en cobalt(II) en présence d'halogénures aromatiques, benzyliques ou alkyles, en générant un radical  $\text{R}^\bullet$  libre. Le cobalt(II) trop encombré par les quatre ligands de type NHC ne peut pas s'associer au radical  $\text{R}^\bullet$ , comme c'est le cas dans les couplages croisés et, par conséquent, le radical formé évolue en se dimérisant ou en arrachant un hydrogène au solvant. Le cobalt(II), peut cependant réagir avec un réactif de Grignard aromatique, par transfert monoélectronique, régénérant le complexe de cobalt(I) de départ et libérant un radical aryle libre qui dimérise pour produire le produit d'homocouplage. Signalons que la réaction de contrôle réalisée, entre le complexe de cobalt(II) et des dérivés halogénés, n'a pas permis d'obtenir une espèce de cobalt de degré d'oxydation supérieur à (II), montrant que le Co(II) ne réagit pas avec les halogénures. De plus, aucune réaction entre le complexe de cobalt(I) et le réactif de Grignard n'a lieu, démontrant que le cobalt(I) n'est pas réduit en cobalt(0) (Schéma 105).

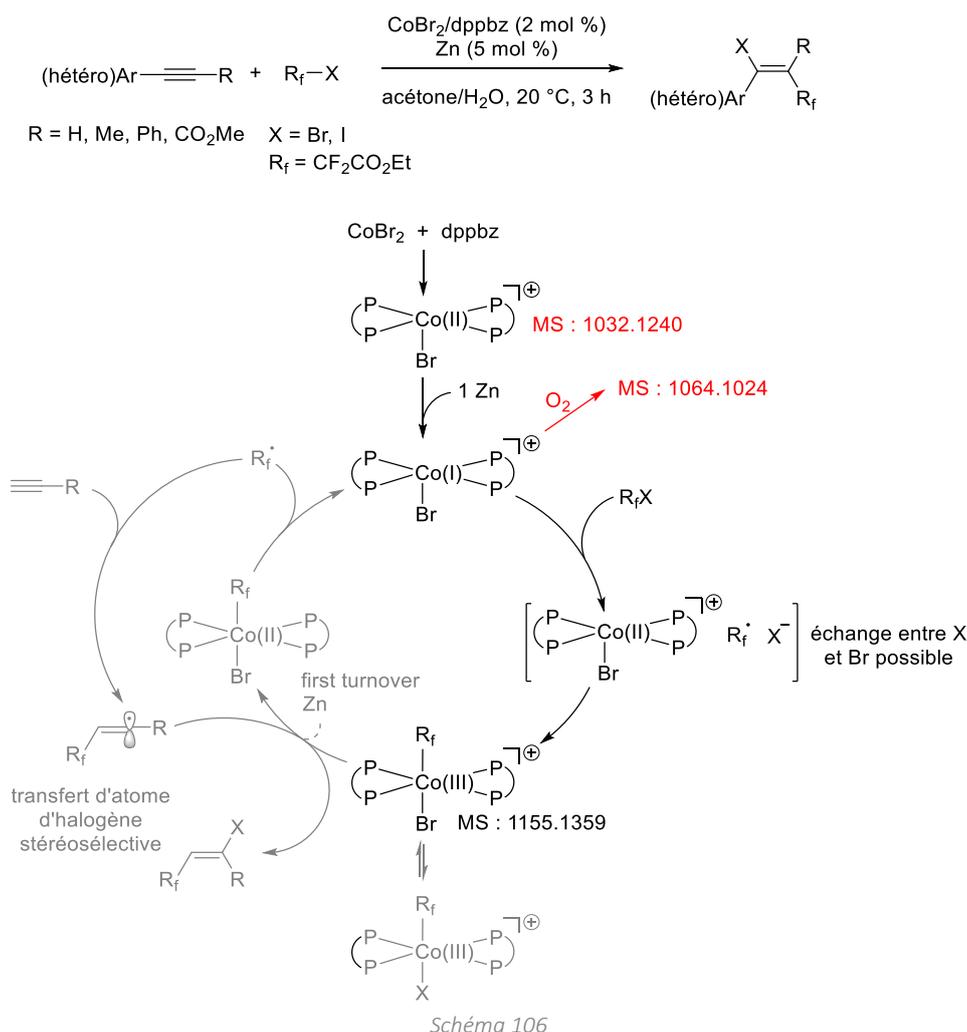
De part la présence des quatre ligands NHC, induisant un fort encombrement stérique, ces complexes de cobalt constituent une classe particulière de catalyseurs qui n'ont pas été employés dans les couplages croisés. En revanche, ces travaux démontrent qu'un cobalt au degré d'oxydation +I est capable de réduire une liaison C-X et que  $[\text{Co}(\text{IEt})_4][\text{BF}_4]$  n'est pas réduit par un réactif de Grignard aromatique.



<sup>160</sup> Mo, Z.; Li, Y.; Lee, H. K.; Deng, L. *Organometallics* **2011**, *30*, 4687–4694.

### 1.2.3. Halo-fluoroalkylation d'alcynes

Il a été montré qu'un système catalytique composé de  $\text{CoBr}_2$ , de dppbz et de Zn pouvait permettre de réaliser d'halo-fluoroalkylation d'alcynes en présence d'un halogénure de type  $\text{R}_f\text{-X}$  ( $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$ ).<sup>161</sup> Même si cette réaction est éloignée des couplages croisés qui nous intéressent, l'étude mécanistique poussée réalisée par les auteurs donnent des informations intéressantes. En effet, grâce à l'analyse des spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{31}\text{P}$ , des spectres UV-Vis et de spectroscopie de masse (injection liquide avec ionisation par champ de désorption, LFDI-MS), les auteurs ont été en mesure de montrer qu'une espèce de  $\text{Co(I)}$  était l'espèce active. Cette dernière serait formée par réduction d'un  $\text{Co(II)}$  cationique, porteur de deux ligands diphosphine,<sup>162</sup> par le Zinc et serait capable de réagir avec un halogénure d'alkyle ( $\text{R}_f\text{-X}$ ) pour engendrer une espèce de  $\text{Co(II)}$  ainsi qu'un radical  $\text{EtO}_2\text{C-CF}_2\cdot$ . La suite du cycle catalytique, qui sort du cadre de notre étude bibliographique, ne sera pas discutée (Schéma 106).



### 1.2.4. Etudes électrochimiques

Pour un bref résumé sur la voltampérométrie cyclique et comment lire un voltampérogramme, se référer à l'Annexe p.160. Signalons que les vagues de réduction seront notés « R » et les vagues d'oxydation « O ». Les réactions reposant sur des mécanismes radicalaires peuvent être difficiles à analyser en raison d'intermédiaires chargés et/ou radicalaires très réactifs ayant un temps de demi-vie très court. Les méthodes électroanalytiques sont de bonnes méthodes pour déterminer des constantes d'équilibre d'une réaction, les degrés d'oxydation de métaux, et les cinétiques d'une réaction, en électrogénérant des espèces. De plus en

<sup>161</sup> Wu, G.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 1795–1802.

<sup>162</sup> Pour une étude détaillée sur la formation de précatalyseurs entre  $\text{CoX}_2$  et des diphosphines, cf. p. 88.

plus de chimistes organiciens se tournent vers l'électrochimie, en utilisant la voltampérométrie cyclique pour déterminer le mécanisme des réactions.<sup>163</sup> La voltampérométrie cyclique a notamment été utilisée pour étudier la stabilité d'espèces de cobalt de basse valence en présence de ligands et étudier leur réaction avec des dérivés halogénés (aromatiques ou benzyliques). A notre connaissance, seules des espèces de Co(I) électrogénérées ont réagi avec des dérivés halogénés. Signalons qu'aucun exemple de dérivés halogénés réagissant avec des espèces de Co(0) électrogénérées n'a été rapporté.

L'équipe de Périchon a étudié le comportement de CoBr<sub>2</sub> dans le DMF<sup>164</sup> ou le MeCN<sup>165</sup> en l'absence ou en présence de pyridine, ainsi que la réactivité d'espèces électrogénérées de cobalt avec des halogénures aromatiques. Les voltampérogrammes cycliques ont été réalisés à t.a. sous argon avec une électrode de travail composée de fils de platine, une électrode de référence (calomel saturée en chlorure de potassium) et une contre électrode composée de platine. L'électrolyte employé est le *n*-Bu<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> à 0.1 M.

La réduction du CoBr<sub>2</sub> a d'abord été étudiée. En l'absence de pyridine, le CoBr<sub>2</sub> est réduit en Co(I) à un potentiel de l'ordre de -1.2 V (**R**<sub>1</sub>). Cette vague de réduction est irréversible puisque le Co(I) est instable et se dismute en Co(0) solide et en Co(II). La régénération de Co(II) est effective jusqu'à sa consommation totale, ce qui demande deux électrons par atome de cobalt. Le dépôt solide Co(0) formé à l'électrode est ensuite oxydé et redissout à environ 0.0 V (**O**<sub>2</sub>) [Figure 8, voltampérogramme (a)]. En additionnant et en augmentant la quantité de pyridine introduit dans la cellule électrochimique, la réduction de Co(II) est déplacée vers des potentiels plus négatifs (de l'ordre de -1.3 V et -1.4 V), démontrant l'enrichissement électronique du complexe de Co(II) par coordination avec la pyridine. Signalons également que l'intensité de **R**<sub>1</sub> diminue, ce qui montre qu'une quantité plus faible d'électrons a été utilisée pour réduire le cobalt. En parallèle, l'intensité de l'oxydation du Co(0) solide diminue. Ces deux observations tendent à montrer que l'espèce Co(I) électrogénérée est plus stable en présence de pyridine et qu'une dismutation est moins importante (Figure 8, voltampérogrammes (b) et (c)).

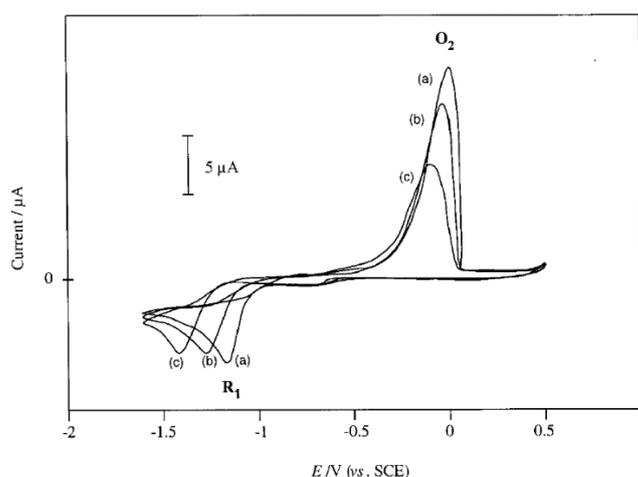


Figure 8 – Voltampérogrammes de CoBr<sub>2</sub> (5 mM) dans le DMF.  $v = 0.5$  V/s. (a) CoBr<sub>2</sub> seul ; (b) en présence de 4 équiv ; (c) en présence de 70 équiv de pyridine.

Notons qu'à des vitesses de balayage plus rapides, en présence d'un excès de pyridine (DMF/pyridine V/V = 9:1), la vague d'oxydation **O**<sub>2</sub> disparaît entièrement et la réduction **R**<sub>1</sub> du Co(II) devient réversible, une vague de réoxydation **O**<sub>1</sub> de l'espèce Co(I) est observée (Figure 9, voltampérogramme en trait plein). L'augmentation de la plage de travail vers des potentiels plus négatifs que -1.6 V, permet de réduire Co(I) électrogénéré en Co(0) solide (**R**<sub>2</sub>, -1.8 V) ce qui entraîne la disparition de la vague **O**<sub>1</sub> et l'apparition de la vague **O**<sub>2</sub> (Figure 9, voltampérogramme en pointillé). Ces voltampérogrammes mettent de nouveau en évidence l'instabilité de l'espèce de Co(I). A forte vitesse de balayage, le temps d'observation devient

<sup>163</sup> Sandford, C.; Edwards, M. A.; Klunder, K. J.; Hickey, D. P.; Li, M.; Barman, K.; Sigman, M. S.; White, H. S.; Minter, S. D. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6404–6422.

<sup>164</sup> Buriez, O.; Cannes, C.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. J. *Electroanal. Chem.* **2000**, *495*, 57–61.

<sup>165</sup> Buriez, O.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. J. *Electroanal. Chem.* **2001**, *506*, 162–169.

inférieur à la vitesse de dismutation qui ne se produit plus. Il est alors possible d'oxyder l'espèce de Co(I) ( $O_1$ ) ou de la réduire ( $R_2$ ) selon la plage de potentiels choisie.

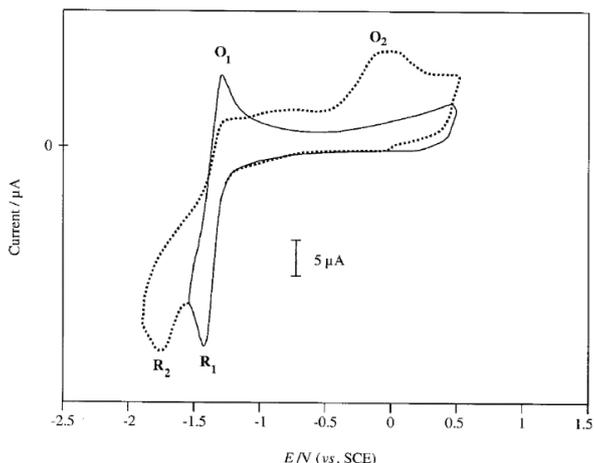


Figure 9 - Voltampérogrammes de  $CoBr_2$  (5 mM) dans le DMF + pyridine (V/V = 9:1).  $v = 20$  V/s.

Des comportements identiques ont été observés dans l'acétonitrile, cependant avec une amélioration de la stabilité du Co(I), la constante de vitesse de dismutation étant diminuée par deux dans ce solvant. Les auteurs ont ensuite étudié la réduction de  $CoBr_2$  dans un mélange  $CH_3CN$ /pyridine en présence d'halogénures aromatiques tels que le 4-éthyl-bromobenzoate. En comparant les voltampérogrammes obtenus avec ou sans halogénure aromatique, plusieurs changements ont été observés : a) en présence de l'halogénure aromatique la vague de réduction  $R_1$  du  $CoBr_2$  est légèrement déplacée vers des potentiels plus hauts et son intensité est augmentée ; b) une disparition des vagues de réductions  $R_2$  et d'oxydation  $O_2$  est constatée (Figure 10). L'ensemble de ces observations permet d'émettre l'hypothèse qu'une réaction chimique prend place entre une espèce de cobalt Co(I) électrogénérée et le bromure aromatique. Cette réaction fournirait une espèce de Co(III) de type  $ArCo(III)$  réductible au même potentiel que  $CoBr_2$  ( $R_1$ ) expliquant l'augmentation de l'intensité de la vague de réduction observée. La disparition de la vague de réduction  $R_2$  s'expliquerait par la consommation du Co(I). La réaction entre le Co(I) et l'halogénure inhiberait la dismutation, empêchant la formation de Co(0) ce qui permettrait d'expliquer la disparition de la vague d'oxydation  $O_2$ . Ces résultats montrent que la vitesse d'addition oxydante du Co(I) dans la liaison R-X est supérieure à la vitesse de dismutation du Co(I). Les auteurs ont montré que la vitesse de dismutation pouvait être encore réduite par l'ajout d'un ligand  $\pi$  tel que le vinyl acétate.

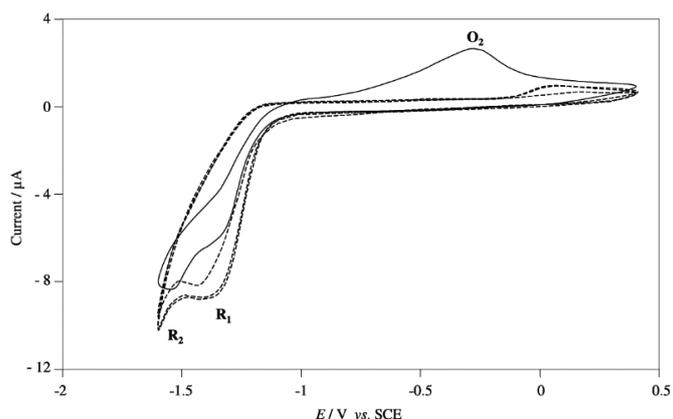


Figure 10 - Voltampérogrammes de  $CoBr_2$  (5 mM) dans le MeCN + pyridine (V/V = 9:1),  $v = 0.5$  V/s. (trait plein)  $CoBr_2$  seul ; (traits pointillés) et en présence de 5, 10 et 20 équiv du 4-éthylbromobenzoate.

Ces études ont mis en évidence la capacité d'une espèce de Co(I) à réaliser des additions oxydantes dans les liaisons Ar-Br. De plus, l'importance de ligands, telle que la pyridine, permettant de stabiliser les espèces de cobalt de basse valence, Co(I), a été démontrée.

Plus récemment, d'autres travaux ont permis de mettre en évidence le rôle crucial des ligands sur la stabilisation d'espèces de Co(I) électrogénérées<sup>166</sup> à partir de CoBr<sub>2</sub>.<sup>167</sup> Les constantes de vitesse de dismutation du Co(I) ont pu être déterminées par voltampérométrie cyclique pour un panel de ligands bidentates, et ces derniers ont été classés selon leur capacité à stabiliser le Co(I).<sup>168</sup> Parmi ces composés, les ligands incorporant une pyridine et un oxazole se sont avérés les plus efficaces pour stabiliser le Co(I). Quelques exemples de ligands étudiés sont regroupés dans la Figure 11.<sup>169</sup>

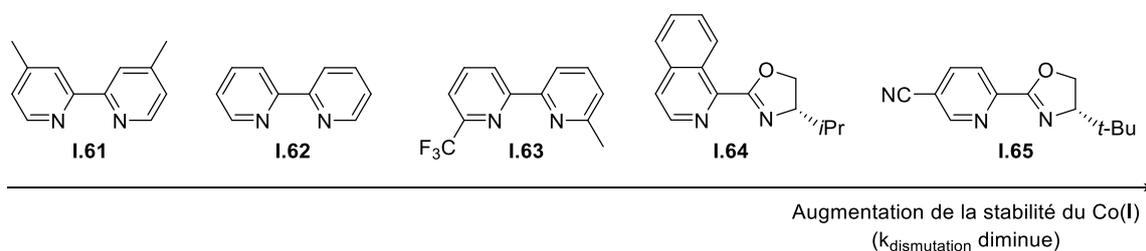


Figure 11

Après avoir électrogénéré les espèces de Co(I), l'introduction de BnBr a permis d'évaluer le mécanisme d'addition oxydante du cobalt dans la liaison C-Br en fonction du ligand utilisé. Quand le meilleur ligand de CoBr<sub>2</sub>, c'est-à-dire l'oxazole **I.65**, est employé en l'absence de BnBr, la vague de réduction de Co(II) en Co(I) est suivie d'une vague de réoxydation, démontrant la réversibilité du couple Co(II)/Co(I). L'ajout de 10, 20 puis 30 équiv de BnBr rend la réduction du Co(II) irréversible, l'intensité de la vague de réduction de Co(II) en Co(I) reste identique quelle que soit la quantité de BnBr introduite. Ce résultat est en accord avec un mécanisme faisant intervenir d'abord une réaction **Electrochimique**, suivie d'une réaction **Chimique** (mécanisme **EC**). La réduction de [Co(II)LBr<sub>2</sub>] par 1 électron fournit l'espèce [Co(I)LBr(MeCN)] qui réagit avec BnBr selon un processus d'addition oxydante pour conduire à un organocobalt de type Co(III)-R. Contrairement à ce qui avait été observé par l'équipe de Buriez, cette nouvelle espèce n'est pas a priori réductible au potentiel de réduction du Co(II), l'intensité de la vague de réduction n'ayant pas augmenté (Figure 12, voltampérogrammes en A). L'utilisation d'un ligand moins stabilisant, tel que la bipy (**I.61**), conduit à des résultats différents. L'introduction de BnBr entraîne une augmentation de l'intensité de la vague de réduction du Co(II) en Co(I), en accord avec un mécanisme électro-catalytique. Le Co(I) électrogénéré réagirait avec BnBr par un transfert monoélectronique pour régénérer une espèce de Co(II) et fournir le radical benzylique et l'anion bromure. La réduction par électrochimie du Co(II) serait plus rapide que l'association de celui-ci avec le radical benzylique conduisant de nouveau à une espèce Co(I). La régénération de Co(I) serait effective jusqu'à consommation totale du BnBr (Figure 12, voltampérogrammes en B).

<sup>166</sup> Le solvant utilisé est le MeCN et l'électrode de travail est une électrode de bore 3 mm dopé au diamant. La contre électrode est un électrode de platine mesh et l'électrode de référence est Ag/AgNO<sub>3</sub>. Les expériences ont été réalisées en présence de *n*-Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> en tant qu'électrolyte.

<sup>167</sup> Hickey, D. P.; Sandford, C.; Rhodes, Z.; Gensch, T.; Fries, L. R.; Sigman, M. S.; Minter, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1382–1392.

<sup>168</sup> Signalons que seuls les complexes permettant l'obtention de voltampérogrammes cycliques réversibles peuvent être étudiés.

<sup>169</sup> L'encombrement stérique des ligands a un plus faible impact sur la stabilité du complexe de Co(I).

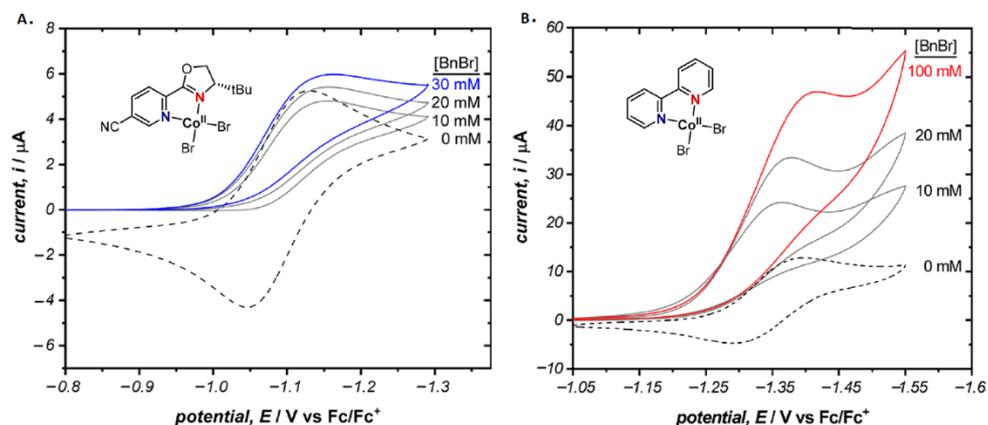


Figure 12 - Voltampérogramme de  $\text{CoBr}_2$  (1 mM) en présence de 1 mM de ligand avec différentes quantités de BnBr dans le MeCN: A) présence du ligand **1.65** ; B) présence du ligand **1.62**. Courant positif correspond aux vagues de réduction.

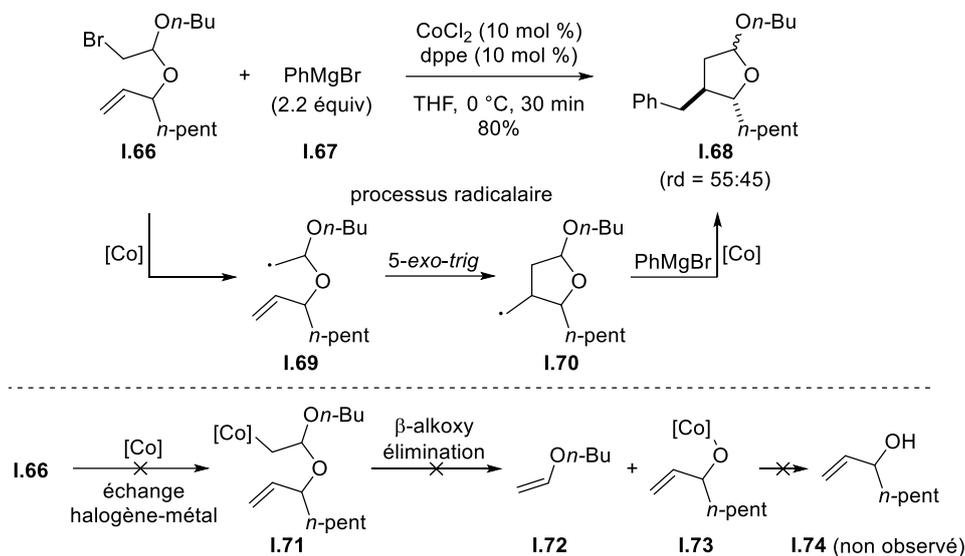
Ces études sont en accord avec les travaux réalisés par Périchon *et al.*, en mettant en évidence la formation d'une espèce de Co(I) pouvant être stabilisée par l'ajout de ligands afin de ne pas subir de dismutation et de favoriser l'addition oxydante dans une liaison C-Br. Le mécanisme de cette addition oxydante peut varier en fonction du ligand. Même si l'ensemble de ces travaux n'ont pas été menés dans le cadre précis de couplages croisés, ils tendent à montrer qu'une espèce de Co(I) générées par réduction du Co(II) pourrait être l'espèce active du couplage, capable de réaliser une addition oxydante dans l'halogénure. Toutefois, certains auteurs ont émis l'hypothèse de l'intervention du Co(0).

### 1.3. Etudes mécanistique en faveur du cobalt (0)

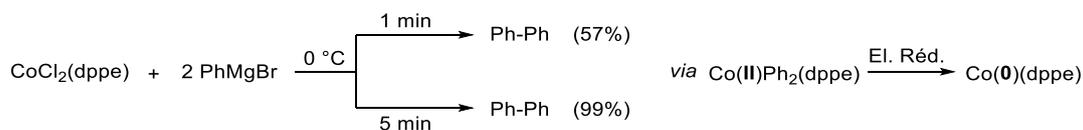
#### 1.3.1. Couplage croisé de type Kumada-Corriu

Peu d'études mécanistiques concernant un couplage croisé catalysé par du cobalt sont rapportées dans la bibliographie. En 2001, l'équipe d'Oshima a mis au point une cyclisation radicalaire et un couplage croisé tandem impliquant des halogénures insaturés et un réactif de Grignard.<sup>170</sup> En présence d'un système catalytique composé de  $\text{CoCl}_2$  et de dppe, le tétrahydrofurane **1.68** a été obtenu avec un bon rendement (80%) et avec un rapport diastéréoisomérique de 55:45. La stéréochimie des produits obtenus pourrait suggérer la formation de radicaux intermédiaires. D'après les auteurs, un mécanisme impliquant un échange halogène-métal entre le bromure et un complexe de cobalt suivi d'une organométallation intramoléculaire de la double liaison est peu probable. En effet, l'intermédiaire **1.71** formé après échange halogène-cobalt, pourrait facilement subir une  $\beta$ -alkoxy élimination pouvant conduire notamment à l'alcool allylique **1.74** qui n'a pas été observé (Schéma 107).

<sup>170</sup> (a) Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5374–5375. (b) Ohmiya, H.; Wakabayashi, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2207–2213.



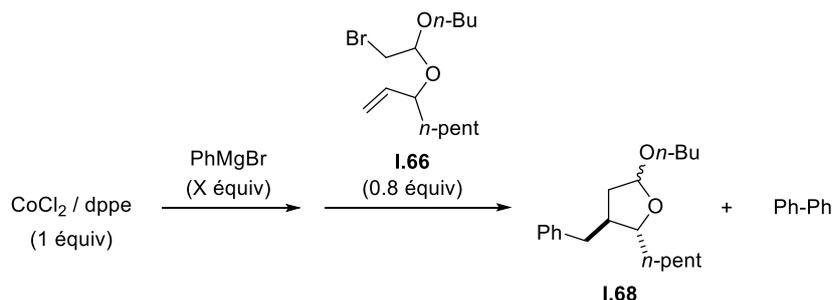
Afin de déterminer le degré d'oxydation de l'espèce active de cobalt, des réactions entre le complexe de cobalt et une quantité variable du bromure de phénylmagnésium **I.67** ont été effectuées en présence ou non du bromure **I.66**. En présence de deux équiv du bromure de phénylmagnésium **I.67** par rapport au pré-catalyseur supposé  $\text{CoCl}_2(\text{dppe})^{171}$  et en l'absence de bromure, à 0 °C, le produit d'homocouplage du réactif de Grignard, le biphenyle (Ph-Ph), a été obtenu avec un rendement variant de 57% à 99% selon le temps de réaction (1 min et 5 min respectivement). Le biphenyle, pourrait se former selon une séquence transmétallation/élimination réductrice, conduisant à la formation d'un complexe de cobalt de basse valence  $\text{Co}(\text{O})(\text{dppe})$ .



Des réactions en présence du bromure **I.66** et de quantité variable du réactif de Grignard ont ensuite été réalisées. Tout d'abord, le mélange  $\text{CoCl}_2/\text{dppe}$  a été traité par le réactif de Grignard puis le dérivé bromé a été additionné. Signalons qu'aucune information sur les temps de réaction entre  $\text{CoCl}_2$  et  $\text{PhMgBr}$ , avant l'introduction du dérivé bromé **I.6** n'est fournie. La température n'est pas clairement indiquée, mais on peut supposer que la réaction a été réalisée à 0 °C. Dans le cas où deux équiv du bromure de phénylmagnésium **I.67** par rapport au cobalt ont été utilisés, un équiv de Ph-Ph a été formé et une faible conversion du dérivé bromé a été observée ( $\tau_c < 10\%$ ) (Schéma 30, entrée 1). Ce résultat tend à montrer que le complexe de  $\text{Co}(\text{O})$ , issu de l'élimination réductrice  $\text{Co}(\text{O})\text{dppe}$ , n'est pas capable de réagir avec l'halogénure **I.66**. Un résultat similaire a été obtenu avec trois équiv de réactif de Grignard **I.67** et c'est seulement en présence de quatre équiv de réactif de Grignard **I.67**, qu'une conversion supérieure à 95% en bromure a pu être observée (Tableau 15, entrées 2 et 3). Dans ce cas, 1.3 équiv de Ph-Ph sont formés et le tétrahydrofurane souhaité **I.68** a été isolé avec un rendement modeste de 38%. Afin d'expliquer ces résultats, les auteurs suggèrent qu'un ate-complexe à 17 électrons,  $[\text{Co}(\text{O})\text{Ph}_2(\text{dppe})](\text{MgBr})_2$  serait l'espèce active lors de la réaction tandem. A partir de ces données expérimentales, les auteurs ont proposé le cycle catalytique suivant : la réduction de  $\text{CoCl}_2(\text{dppe})$  par 4 équiv de bromure de phénylmagnésium **I.67** fournirait un « ate-complexe » à 17 électrons,  $[\text{Co}(\text{O})\text{Ph}_2(\text{dppe})](\text{MgBr})_2$ , qui serait l'espèce active capable de réaliser l'addition oxydante dans la liaison C-Br du bromure **RBr** grâce à deux transferts monoélectroniques successifs. Après élimination réductrice, l'« ate-complexe » résultant  $[\text{Co}(\text{II})\text{Ph}_2\text{R}(\text{dppe})](\text{MgBr})$ , libérerait le produit de couplage croisé souhaité **R-Ph** et un

<sup>171</sup> Pour une étude détaillée sur la formation du pré-catalyseurs entre  $\text{CoX}_2$  et des diphosphines, cf. p. 88.

nouvel « ate-complex »  $[\text{Co}(\text{O})\text{Ph}(\text{dppe})](\text{MgBr})$  serait formé. L'espèce active de cobalt serait ensuite régénérée par transmétallation avec  $\text{PhMgBr}$  (Schéma 109).



Entrée	X équiv de $\text{PhMgBr}$	$\tau_c$ <b>I.66</b> (%)	<b>I.68</b> (%)	Ph-Ph (équiv par rapport au cobalt)
1	2	<10	traces	1
2	3	<20	env. 10	1
3	4	>95	38	1.3

Tableau 15

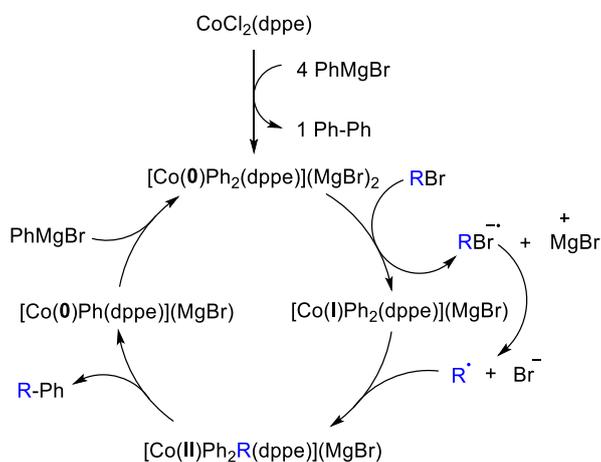


Schéma 109

Signalons que des études récentes ont démontré que le pré-catalyseur, issu de  $\text{CoCl}_2$  et de la dppe, ne correspondait pas à l'espèce  $\text{CoCl}_2(\text{dppe})$  comme proposé par Oshima *et. al.* (cf. ci-dessous).

#### I.4. Mécanisme faisant intervenir des espèces de cobalt (I) et de cobalt (0)

Récemment, une attention particulière a été portée aux systèmes catalytiques composés de  $\text{CoCl}_2$  et d'une diphosphine, capables d'induire des couplages croisés. Dans un premier temps, la structure cristallographique du pré-catalyseur généré par réaction du  $\text{CoCl}_2$  avec la dppe a été élucidée par examen des clichés de diffraction aux rayons X. La dppe ne se coordine pas simplement au  $\text{CoCl}_2$  en formant soit  $\text{CoCl}_2(\text{dppe})$  ou  $\text{CoCl}_2(\text{dppe})_2$ , mais réagit avec le  $\text{CoCl}_2$  pour former l'espèce  $[\text{CoCl}(\text{dppe})_2]_2[\text{Co}_2\text{Cl}_6(\text{dppe})]$  indépendamment du solvant aprotique utilisé (THF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeCN, acétone). L'espèce cationique  $\text{CoCl}(\text{dppe})_2^+$  adopte une géométrie bipyramide trigonale et les deux atomes de cobalt de l'espèce bis-anionique  $\text{Co}_2\text{Cl}_6(\text{dppe})^{2-}$  adoptent chacun une géométrie tétraédrique, liés entre eux par un pont réalisé par la dppe (Schéma 110).<sup>172</sup> Notons, qu'en partant de  $\text{CoBr}_2$  ou de  $\text{CoI}_2$  au lieu de  $\text{CoCl}_2$ , le cation  $\text{CoX}(\text{dppe})_2^+$  ( $\text{X} = \text{Br}$  ou  $\text{I}$ ) n'adopte pas seulement une géométrie bipyramide trigonale mais également une géométrie pyramide à base carrée.

<sup>172</sup> Kiefer, G.; Vruble, H.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 2013, 4916–4921.

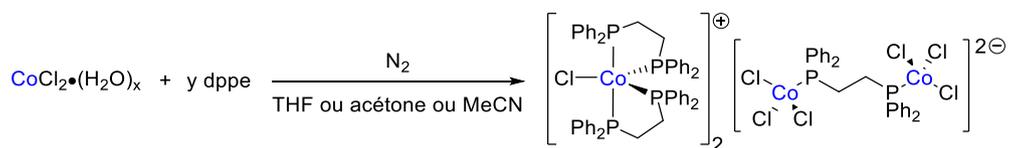


Schéma 110

En 2019, des études par spectroscopie de masse (ionisation par électrospray, ESI) ont été réalisées afin de détecter les espèces générées au cours d'un couplage entre un réactif de Grignard (aromatique, allylique, benzylique ou d'alkyle) et un halogénure d'alkyle (*t*-Bu-X ou *n*-Pr-X) catalysé par CoCl<sub>2</sub> en présence d'une diphosphine (dppe, dppp, dppe ou dppbz).<sup>173</sup> Le CoCl<sub>2</sub> en présence de la diphosphine seule a d'abord été étudié, puis les auteurs ont graduellement augmenté la complexité du mélange réactionnel (ajout du réactif du Grignard puis de l'halogénure). Par souci de clarté, seuls les résultats utilisant la dppe seront présentés. Les auteurs ont montré que l'espèce cationique Co(II)Cl(dppe)<sub>2</sub><sup>+</sup> décrite ci-dessus était formée, en revanche le contre-ion ne correspond pas au bis-anion Co<sub>2</sub>(II)Cl<sub>6</sub>(dppe)<sub>2</sub><sup>2-</sup> mais soit à l'anion Co(II)Cl<sub>3</sub>(dppe)<sup>-</sup> soit à l'anion Co(II)Cl<sub>3</sub><sup>-</sup> plus stables en solution. L'activation de Co(II)Cl(dppe)<sub>2</sub><sup>+</sup> par un réactif de Grignard RMgX, a conduit à un mélange complexe d'espèces de cobalt à différents degrés d'oxydation, ces espèces sont issues successivement de transmétalements, d'éliminations réductrices et de dismutations. L'espèce Co(II)Cl(dppe)<sub>2</sub><sup>+</sup> subit d'abord une transmétalement pour donner un intermédiaire Co(II)R(dppe)<sub>2</sub><sup>+</sup> qui, par attaque nucléophile du RMgX, donne un complexe neutre Co(II)R<sub>2</sub>(dppe)<sub>n</sub> (n = 1 ou 2). De faibles intensités en spectroscopie de masse de ce complexe neutre sont observées, ce qui laisse supposer que ce complexe subit d'autres transformations. En effet, deux évolutions possibles du complexe peuvent prendre place: a) une élimination réductrice qui pourrait conduire à Co(0)(dppe)<sub>n</sub> ou b) une dismutation qui conduirait à l'espèce Co(III)R<sub>2</sub>(dppe)<sub>n</sub><sup>+</sup> et à l'espèce Co(I)R<sub>2</sub>(dppe)<sub>n</sub><sup>-</sup>. Les auteurs ont observé des espèces de cobalt de basse valence Co(I)(dppe)<sub>n</sub><sup>+</sup> et Co(-I)(dppe)<sub>2</sub><sup>-</sup> avec des intensités élevées, pouvant provenir soit d'une élimination réductrice de Co(III)R<sub>2</sub>(dppe)<sub>n</sub><sup>+</sup> et Co(I)R<sub>2</sub>(dppe)<sub>n</sub><sup>-</sup> soit de la dismutation de Co(0)(dppe)<sub>n</sub> (Schéma 111).

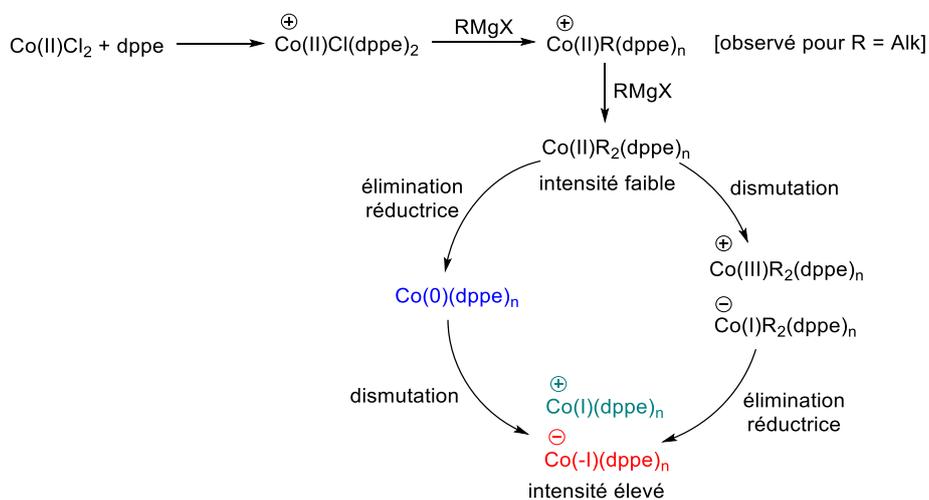


Schéma 111

L'addition de l'halogénure Alk-X sur le mélange CoCl<sub>2</sub>/dppe/RMgX, a permis d'observer la disparition de Co(-I)(dppe)<sub>2</sub><sup>-</sup> et l'augmentation de Co(I)(dppe)<sub>n</sub><sup>+</sup>. Les auteurs expliquent ces résultats par la réaction préférentielle entre des espèces de cobalt de basse valence et Alk-X. Un transfert monoélectronique entre l'espèce Co(-I)(dppe)<sub>2</sub><sup>-</sup> et l'Alk-X conduirait à l'espèce Co(0)(dppe)<sub>n</sub> et cette espèce de Co(0) réagirait de nouveau avec une autre molécule d'Alk-X pour conduire à Co(I)(dppe)<sub>n</sub><sup>+</sup>, expliquant l'augmentation de son signal en spectrométrie de masse. Les auteurs n'observent pas, a priori, de réaction entre Alk-X et des espèces de Co(I) telles que Co(I)R<sub>2</sub>(dppe)<sub>n</sub><sup>-</sup> ou Co(I)(dppe)<sub>n</sub><sup>+</sup>, ce qui serait en faveur d'une catalyse faisant

<sup>173</sup> Kreyenschmidt, F.; Meurer, S. E.; Koszinowski, K. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5912–5921.

faisant intervenir le couple Co(0)/Co(I). Les auteurs ont, en revanche, observé une nouvelle espèce  $\text{Co(II)R(dppe)}_n^+$ . Cette dernière pourrait être issue de la réaction entre Alk-X et un complexe de Co(I),  $\text{Co(I)R(dppe)}_n$ , suggérant un mécanisme reposant sur un couple Co(I)/Co(II). Cependant, cette espèce  $\text{Co(I)R(dppe)}_n$  n'a pas été observée, certainement en raison d'une décomposition rapide.<sup>174</sup> Elle pourrait être obtenue par réaction entre le réactif de Grignard, RMgX, et l'espèce  $\text{Co(I)(dppe)}_n^+$ .

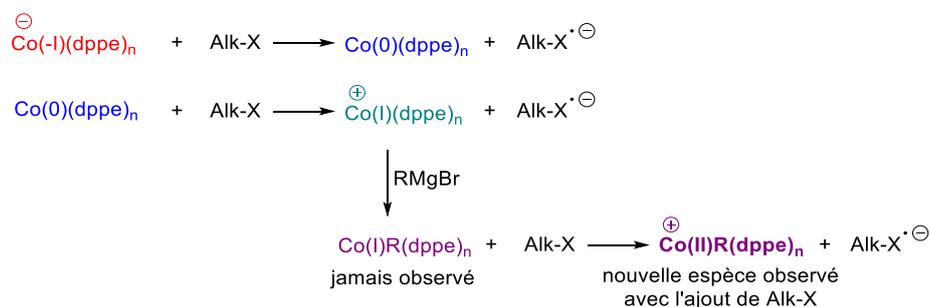


Schéma 112

A partir de ces observations, les auteurs proposent deux cycles catalytiques, l'un reposant sur le couple Co(0)/Co(I) et l'autre sur le couple Co(I)/Co(II) et les deux cycles pourraient coexister, cependant, le cycle catalytique impliquant le couple Co(0)/Co(I) semblerait être favorisé. La réduction du mélange  $\text{CoCl}_2/\text{dppe}$  par le réactif de Grignard permettrait d'obtenir, entre autre, l'espèce de cobalt  $\text{Co(0)(dppe)}_n$  capable de réagir avec l'halogénure d'alkyle Alk-X par un transfert monoélectronique pour donner l'espèce  $\text{Co(I)(dppe)}_n^+$  et  $\text{Alk-X}^{\ominus}$  qui se décompose en ion halogène  $\text{X}^{\ominus}$  et en radical alkyle  $\text{Alk}^{\bullet}$ . Le complexe  $\text{Co(I)(dppe)}_n^+$  réagirait avec le réactif de Grignard RMgX pour conduire à  $\text{Co(I)R(dppe)}_n$ . A ce stade,  $\text{Co(I)R(dppe)}_n$  pourrait réagir de deux façons différentes : soit a) en s'associant avec le radical  $\text{Alk}^{\bullet}$ , ce qui conduirait à la formation de  $\text{Co(II)R(Alk)(dppe)}_n$  et après une dernière étape d'élimination réductrice, au produit de couplage Alk-R et l'espèce  $\text{Co(0)(dppe)}_n$  serait générée, soit b) l'espèce  $\text{Co(I)R(dppe)}_n$  réaliserait un transfert monoélectronique avec Alk-X générant  $\text{Co(II)R(dppe)}_n^+$  et  $\text{Alk-X}^{\ominus}$ . L'espèce  $\text{Co(II)R(dppe)}_n^+$  s'associerait alors avec le radical  $\text{Alk}^{\bullet}$  pour conduire à  $\text{Co(III)R(Alk)(dppe)}_n^+$ , qui par élimination réductrice génèrerait le produit de couplage Alk-R et  $\text{Co(I)(dppe)}_n^+$  (Schéma 113).

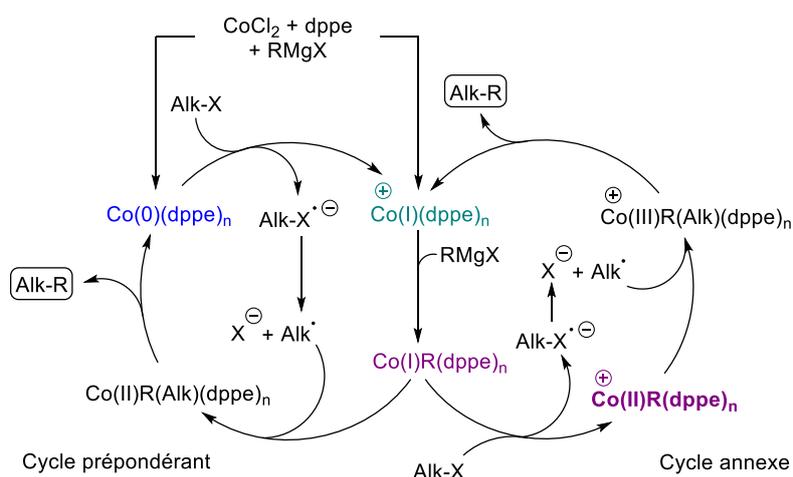


Schéma 113

Notons qu'à aucun moment, un anion de type  $\text{Co}_2\text{Cl}_6(\text{dppe})^{2-}$ ,  $\text{CoCl}_3(\text{dppe})^-$  ou  $\text{CoCl}_3^-$ , issu de la réaction entre  $\text{CoCl}_2$  et la dppe, n'a été considéré comme étant réactif vis-à-vis du réactif de Grignard. Il est probable que la charge négative les rende irréductibles par RMgX et ainsi non actifs dans le couplage.

<sup>174</sup> Le fait que  $\text{Co(I)R(dppe)}_n$  n'ait jamais été observé pourrait s'expliquer par une décomposition rapide en  $\text{Co(0)(dppe)}_n$  tout en libérant  $\frac{1}{2}\text{RR}$ . La réaction entre  $\text{Co(I)R(dppe)}_n$  et Alk-X doit être plus rapide que cette décomposition, expliquant l'observation du  $\text{Co(II)R(dppe)}_n^+$ .

Signalons également que ces travaux, démontrant que l'espèce  $\text{Co(0)(dppe)}_n$  était capable de réaliser l'addition oxydante dans la liaison C-X, vont à l'encontre des études mécanistiques menées par Oshima *et al.* (cf. p. 86). Les deux études aboutissent à l'hypothèse qu'une espèce active serait une espèce  $\text{Co(0)}$ , mais les auteurs ne sont pas d'accord sur la structure exacte de l'espèce  $\text{Co(0)}$ .

### I.5. Bilan des études mécanistiques

L'ensemble de ces études mécanistiques ne permettent pas de déterminer avec certitude le degré d'oxydation de l'espèce active de cobalt intervenant dans les couplages croisés. Il a été montré que des espèces de  $\text{Co(I)}$  obtenues par réduction de sels de  $\text{Co(II)}$  soit par voie chimique (réactif de Grignard, Zn) ou par voie électrochimique en présence de ligands azotés étaient capables de réaliser des additions oxydantes dans la liaison C-X de dérivés halogénés. En revanche, en présence de ligands diphosphines, des espèces de  $\text{Co(0)}$  obtenues par réduction des sels de  $\text{Co(II)}$  seraient formées et seraient capables de réagir avec un halogénure selon un processus d'addition oxydante.

On peut ainsi penser que la nature de l'espèce active pourrait dépendre du ligand utilisé et que plusieurs cycles catalytiques impliquant des espèces de cobalt à des degrés d'oxydation (0) ou (+I) pourraient co-exister. Dans tous les cas, l'addition oxydante semble procéder *via* des transferts mono-électronique entraînant la formation d'intermédiaires radicalaires à partir de dérivés halogénés.

## II- RÉSULTATS : ÉTUDES MÉCANISTIQUES CONCERNANT LE COUPLAGE CROISÉ CATALYSÉ PAR DU COBALT

### II.1. Mise en évidence de la présence de radicaux

Lors de notre étude sur la généralisation du couplage, l'utilisation de 4-iodo-*N*-tosyl-pipéridines substituées en position C2, **S.32** et **S.33**, avec le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1**, une diastéréoconvergence vers la pipéridine *trans* 2,4-disubstituée a été observée. Celle-ci peut être expliquée par la formation de radicaux dérivés des iodopipéridines (Schéma 114). D'autres iodures d'alkyle ont été synthétisés et mis dans les conditions de couplage pour confirmer cette diastéréoconvergence et la formation de radicaux.

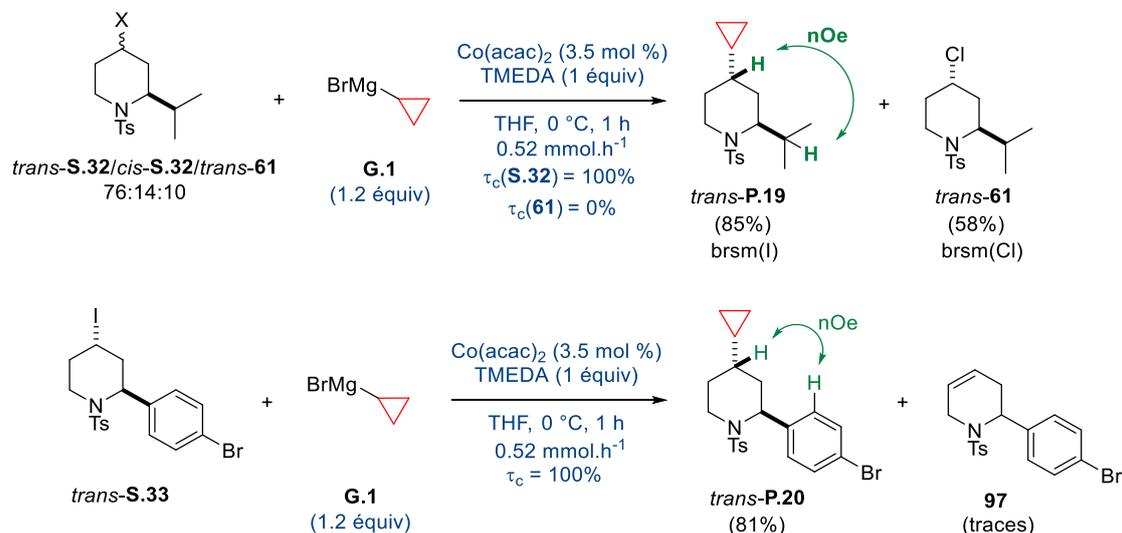


Schéma 114

Les iodures diastéréoisomères *trans*-**S.25** et *cis*-**S.25** ont été synthétisés et ont été engagés séparément dans le couplage avec le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** en présence de  $\text{Co(acac)}_2$  (3.5 mol %) et de TMEDA (1 équiv) dans le THF à 0 °C avec une addition lente de **G.1** (0.52 mmol/h). Quelle que soit la stéréochimie relative *cis* ou *trans* de l'iodure de départ, le produit de couplage **P.35**, supposé *trans*, a été obtenu majoritairement avec d'excellents rendements (82%).<sup>175</sup> Le couplage est donc diastéréosélectif et

<sup>175</sup> L'expérience de NOESY en RMN  $^1\text{H}$  n'a pas été concluante ; les substituants étant trop éloignés du centre iodé. La détermination de la stéréochimie *trans* a été réalisée autrement : Cf. annexe p.159.

cette diastéréosélectivité pourrait s'expliquer par la formation d'un intermédiaire radicalaire alkyle capable de se recombinaison avec l'espèce de cobalt intermédiaire formée de façon diastéréosélective sur la face la plus dégagée du cyclohexane (Schéma 115).

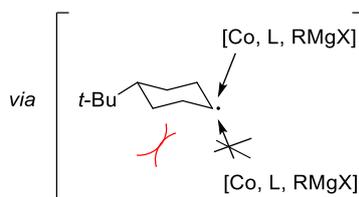
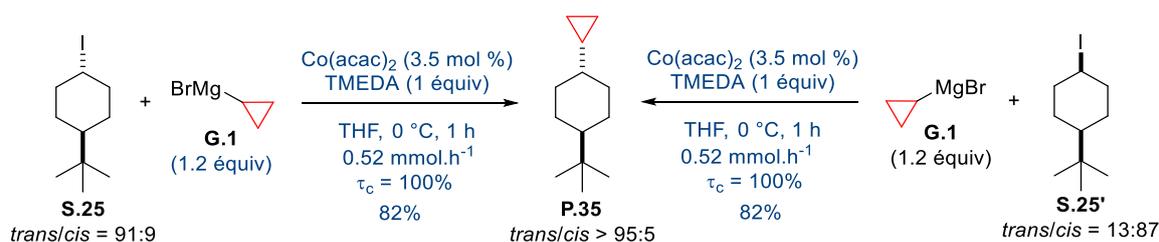


Schéma 115

Afin d'étudier l'influence de la position du substituant sur la diastéréosélectivité du couplage, le 1,2-iodo-éther silylé *cis*-**S.26** a été engagé dans le couplage avec le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1**. Un mélange de produits constitué du produit de couplage **P.36** (20%), avec un rapport *trans/cis* d'environ 1:1, du produit d'élimination **103** (11%) et du produit de déshalogénéation **104** (8%) a été obtenu. Notons que le produit *cis*-**P.36** et le produit d'élimination **103** ont pu être isolés purs ; en revanche, le produit *trans*-**P.36** est contaminé par le produit de déshalogénéation (Schéma 116).<sup>176</sup>

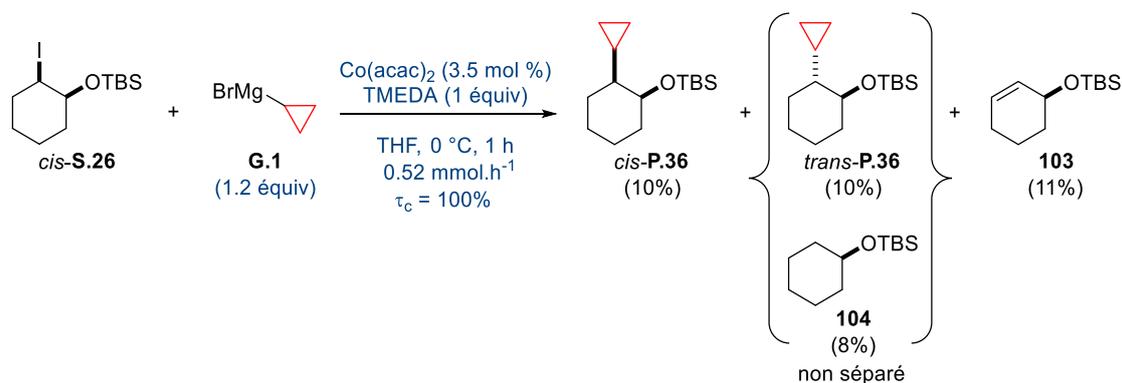


Schéma 116

Dans la bibliographie, 1,2-iodo-éther silylé *cis*-**S.26** a déjà été utilisée dans des couplages stéréoconvergents avec des réactifs de Grignard aromatiques en utilisant une quantité substœchiométrique de  $\text{CoCl}_2 \cdot \text{LiCl}$  (85 mol %).<sup>177</sup> Afin d'améliorer les rendements en produits de couplage, la charge catalytique en  $\text{Co}(\text{acac})_2$  a été augmentée à 40 mol %. Dans ces conditions, la formation des produits d'élimination **103** et de déshalogénéation **104** est plus faible (5% contre 19%) et le rendement en produits de couplage *cis*- et *trans*-**P.36** a été augmenté à 70%. Toutefois, et comme précédemment, aucune diastéréosélectivité n'a été observée, les produits *trans* et *cis* sont obtenus dans un rapport 1:1, démontrant le passage par un radical intermédiaire ayant perdu toute information stéréochimique (Schéma 117). Ce résultat qui implique une perte de l'information stéréochimique présente dans l'iodure de départ, ne remet pas en cause la formation de radicaux. Il apparaît que la présence d'un groupement encombrant en  $\alpha$  du radical ne permet pas au couplage d'être diastéréosélectif. Ce résultat est cependant difficile à rationaliser.

<sup>176</sup> L'attribution des positions relatives des centres quaternaires a été réalisée avec l'aide des constantes de couplage des signaux sur le spectre de la RMN  $^1\text{H}$ .

<sup>177</sup> Hammann, J. M.; Steib, A. K.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6500–6503.

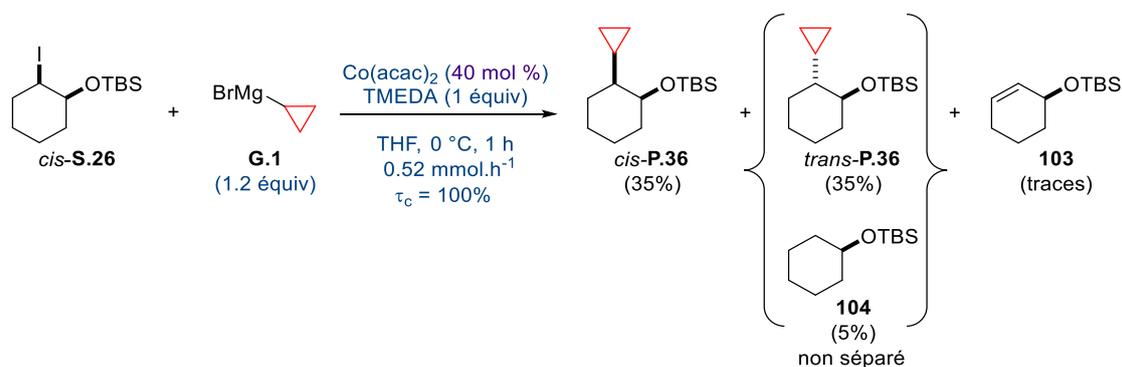


Schéma 117

Un autre moyen de mettre en évidence la formation de radicaux est l'utilisation d'horloges radicalaires. Lorsque l'horloge radicalaire **S.31** a été soumise aux conditions de couplage, une conversion complète en produit de départ **S.31** a été observée. Le produit de couplage, **P.37c**, issu d'une étape de cyclisation et d'un couplage a été isolé avec un rendement de 54%. Aucune trace de la présence d'une double liaison n'a été observée lors de l'examen du spectre RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel, démontrant que le produit de couplage direct **P.37a** n'a pas été formé. Ces résultats vont dans le sens d'un mécanisme radicalaire, la cyclisation 5-*exo-trig* ( $k = 2.10^5 \text{ s}^{-1}$ ) est plus rapide que le couplage, et permet d'obtenir le produit bicyclique **P.37c** (Schéma 118).

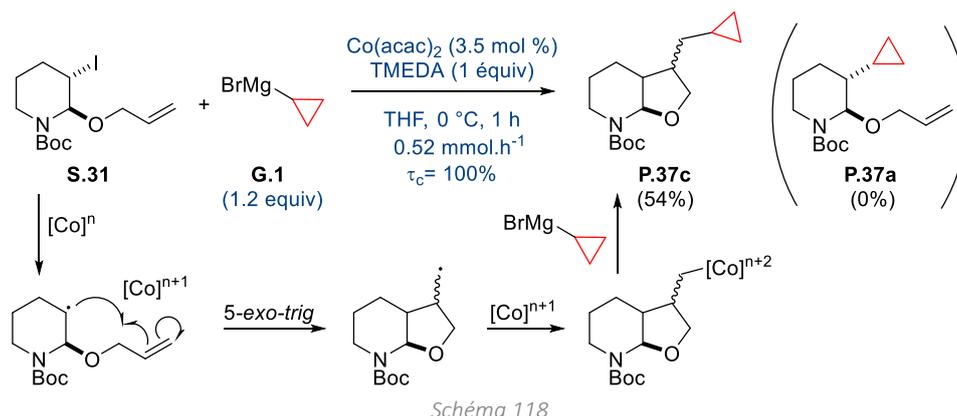


Schéma 118

L'utilisation d'une horloge radicalaire ainsi que la diastéréoconvergence de la réaction de couplage permettent de confirmer la présence de radicaux dans le milieu réactionnel. Ces radicaux seraient formés par transfert monoélectronique d'un complexe de cobalt vers l'iodure d'alkyle et, une recombinaison des radicaux fournit ensuite le produit formel d'addition oxydante.

## II.2. Études préliminaires aux études mécanistiques par électrochimie

Afin de tenter d'identifier les espèces de cobalt mises en jeu dans le couplage, des études électrochimiques effectuées sur la 4-iodopipéridine **S.29** et le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** ont été réalisées en collaboration avec le Dr. Laurence Grimaud à l'École Normale Supérieure Paris (UMR 8640).

Les études électrochimiques en présence de réactifs de Grignard peuvent s'avérer délicates, en particulier les expériences électrochimiques car les conditions de travail sont difficilement compatibles avec l'ajout goutte-à-goutte d'un réactif dans une cellule électrochimique. C'est pourquoi, le couplage de la 4-iodopipéridine **S.29** avec le réactif de Grignard **G.1** a été testé dans les conditions optimisées, mais en ajoutant rapidement **G.1** (goutte-à-goutte manuel sur 2-3 min). Dans ces conditions, le produit de couplage **P.18** a été isolé avec un bon rendement de 79% contaminé par le produit d'élimination **95** (9%) et par le produit de déshalogénéation **96** (5%) (Tableau 16, entrée 2). Cependant, si le réactif de Grignard **G.1** est ajouté

d'un coup, un très faible rendement en produit de couplage **P.18** est obtenu (13%) dû à la formation importante du produit d'élimination **95** (49%) et de déshalogénéation **96** (20%) (Tableau 16, entrée 3). Pour la suite de nos études électrochimiques, un goutte-à-goutte manuel à une vitesse d'environ de 6 mmol/h sera réalisé ce qui permet d'avoir un bon compromis pour obtenir le produit de couplage **P.18** avec un rendement acceptable par rapport aux produits **95** et **96**.

Entrée	$t_{\text{ajout}}$	$\nu$ (mmol/h)	<b>P.18</b> (%) <sup>(a)</sup>	<b>95</b> (%)	<b>96</b> (%)
1	30 min	0.52	96	2	2
2	2-3 min	7.8-5.2	79	9	5
3	1 s	$\infty$	13	49	20

Tableau 16

Les études électrochimiques nécessitent la présence d'un sel de fond (électrolyte), il est donc nécessaire de montrer que le couplage est compatible avec la présence d'un sel d'ammonium, le  $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ . Ainsi, le couplage entre la 4-iodo-pipéridine **S.29** et le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** en présence du sel de fond, à la même concentration que celle utilisée dans la cellule électrochimique ( $c = 0.1 \text{ M}$ ), a été réalisé. Le produit de couplage **P.18** a été isolé avec un excellent rendement de 86% avec seulement un rendement global pour le produit d'élimination **95** et le produit de déshalogénéation **96** de 7%, montrant que le sel de fond n'influe pas ou peu sur le couplage (Schéma 119).

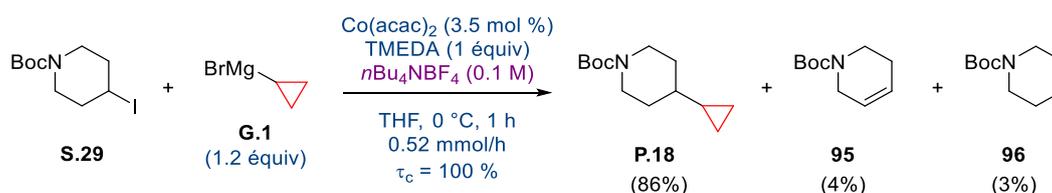


Schéma 119

### II.3. Étude par voltampérométrie cyclique

Les voltampérogrammes ont été enregistrés à température ambiante en travaillant avec une électrode de carbone (glassy carbon) d'un diamètre de 3 mm,<sup>178</sup> dans une cellule électrochimique, placée sous argon, contenant du THF dégazé et un sel de fond, le  $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$  (0.1 M), et en utilisant généralement une vitesse de balayage de 0.5 V/s. La concentration en  $\text{Co}(\text{acac})_2$  a toujours été de 5 mM.<sup>179</sup>

Les études ont commencé par l'enregistrement des voltampérogrammes du  $\text{Co}(\text{acac})_2$  seul dans le THF avant d'augmenter successivement la complexité du système par l'addition de TMEDA, de l'iodure **S.29** solide et du réactif de Grignard **G.1**. Comme la structure exacte du  $\text{Co}(\text{acac})_2$  (mononucléaire ou oligomère, octaédrique, tétraédrique ou plan carré) dans le THF à 5 mM n'est pas certaine, nous n'en discuterons pas ici.<sup>180</sup>

<sup>178</sup> Il a déjà été montré qu'une électrode de carbone (glassy carbon) pouvait stabiliser des espèces de cobalt de basse valence afin de minimiser les réactions parasites de dismutation. Ref Buriez, O.; Labbé, E.; Périchon, J. J. *Electroanal. Chem.* **2006**, *593*, 99–104.

<sup>179</sup> Pour plus de détails concernant les expériences d'électrochimie, voir Annexe p. 160.

<sup>180</sup> (a) Cotton, F. A.; Elder, R. C. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1145–1151. (b) Vreshch, V. D.; Yang, J.-H.; Zhang, H.; Filatov, A. S.; Dikarev, E. V. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 8430–8434.

### II.3.1. Étude du $\text{Co}(\text{acac})_2$

- réduction du  $\text{Co}(\text{acac})_2$

Un voltampérogramme de la réduction du  $\text{Co}(\text{acac})_2$  a été enregistré sur la plage de potentiel de 0.0 V à -3.5 V. Une vague de réduction  $R_1$  à un potentiel de -2.31 V a été observée, pouvant correspondre à la réduction du  $\text{Co}(\text{II})$  en  $\text{Co}(\text{I})$  ou en  $\text{Co}(\text{O})$  (Figure 13).

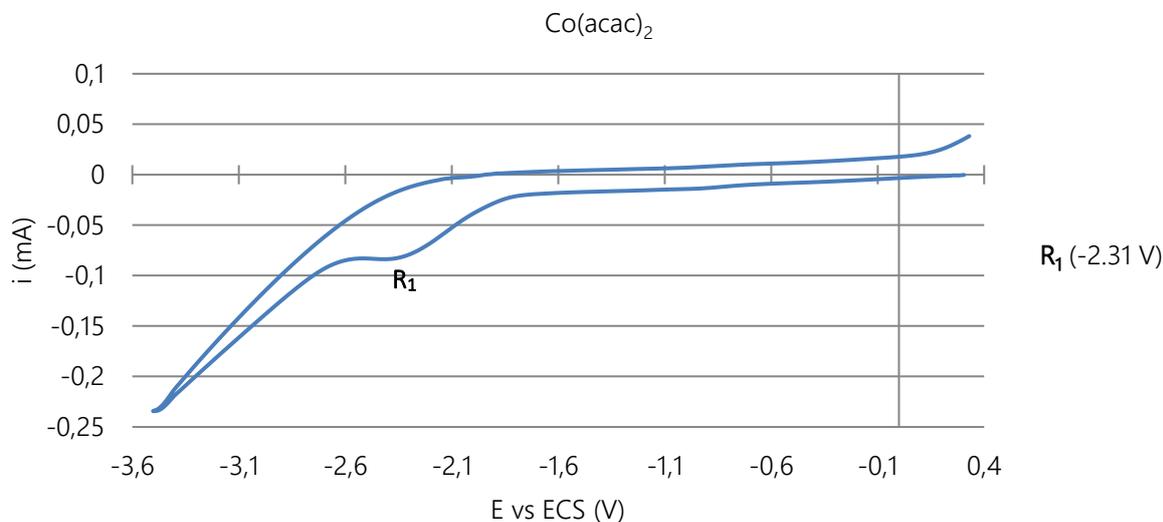


Figure 13

Lorsque le balayage est ensuite poursuivi vers des potentiels positifs de [0.0 V ; -3.5 V] à [-3.5 V ; 2.5 V], une vague de réoxydation  $O_1$  est présente à un potentiel de +0.79 V suivie d'une deuxième vague d'oxydation  $O_2$  à un potentiel de +1.40 V (Figure 14). Notons qu'aucun  $\text{Co}(\text{O})_s$  ne semble s'être déposé à l'électrode, la redissolution d'un tel dépôt étant caractérisé par une vague d'oxydation fine et symétrique qui, ici est absente du voltampérogramme. Cependant, on ne peut pas exclure la formation, par réduction du  $\text{Co}(\text{II})$ , d'un complexe de  $\text{Co}(\text{O})$  anionique au sein duquel le cobalt serait coordonné à des ligands acétylacétonate (acac), lui conférant une bonne solubilité dans le THF. Signalons également qu'*a priori* aucune décoordination des ligands  $\text{acac}^-$  n'a eu lieu, l'oxydation de ces ligands n'ayant pas été observée.<sup>181</sup>

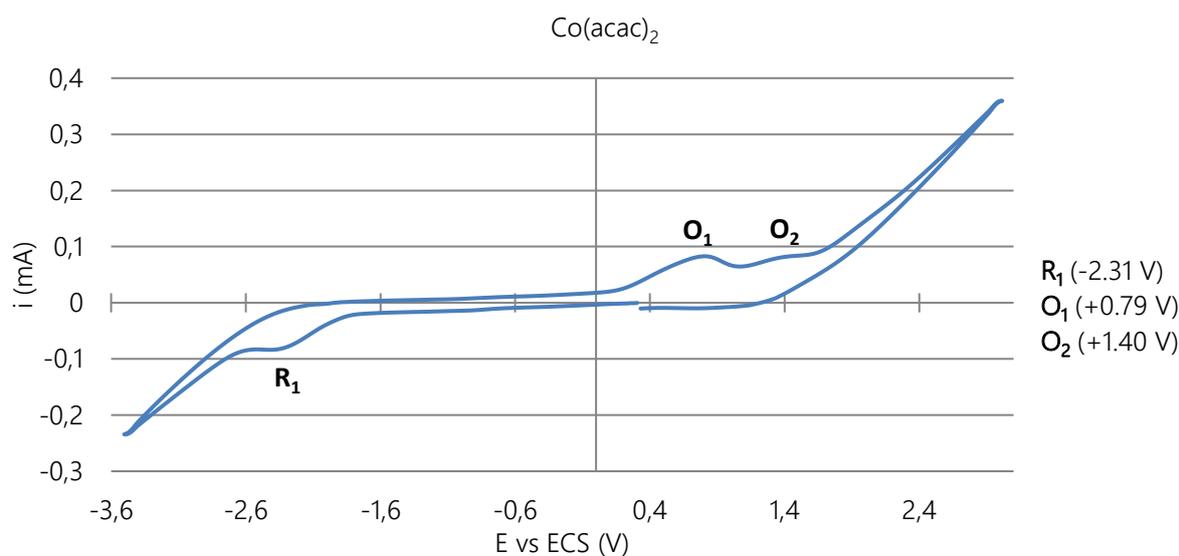


Figure 14

<sup>181</sup> D'autres travaux antérieurs réalisés dans l'acétonitrile ont également montré l'absence de décoordination des  $\text{acac}^-$ . Ref Sock, O.; Lemoine, P.; Gross, M. *Electrochimica Acta* **1981**, 26, 99–109.

- oxydation du  $\text{Co}(\text{acac})_2$

Un voltampérogramme de l'oxydation du  $\text{Co}(\text{acac})_2$  sur une plage de potentiel de 0.0 V à +3.0 V a ensuite été enregistré (Figure 15). Une vague d'oxydation  $\text{O}_2$  à un potentiel de +1.39 V a été observée, correspondant à l'oxydation de  $\text{Co}(\text{II})$  en  $\text{Co}(\text{III})$ .

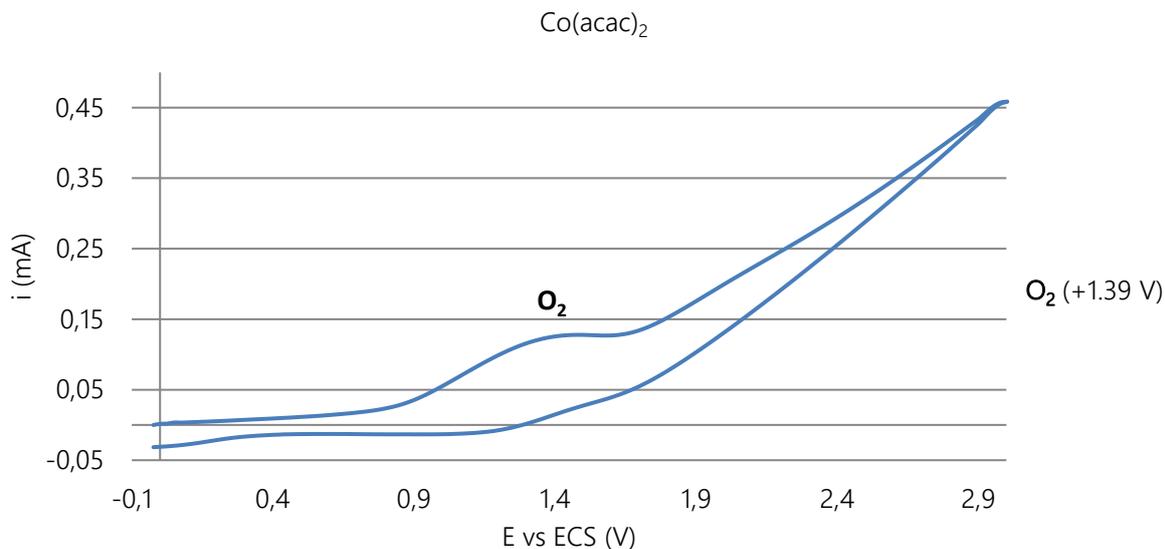


Figure 15

Lorsque le balayage a ensuite été effectuée sur une plage de +3.0 V à -3.0 V, une vague de réduction  $\text{R}_2$  est observée à un potentiel de -1.90 V, correspondant certainement à la réduction d'un complexe de  $\text{Co}(\text{III})(\text{acac})_2^+$ , préalablement formé par oxydation du  $\text{Co}(\text{acac})_2$  (Figure 16). Là encore, il est difficile de déterminer avec certitude le degré d'oxydation de l'espèce formée après cette étape de réduction.

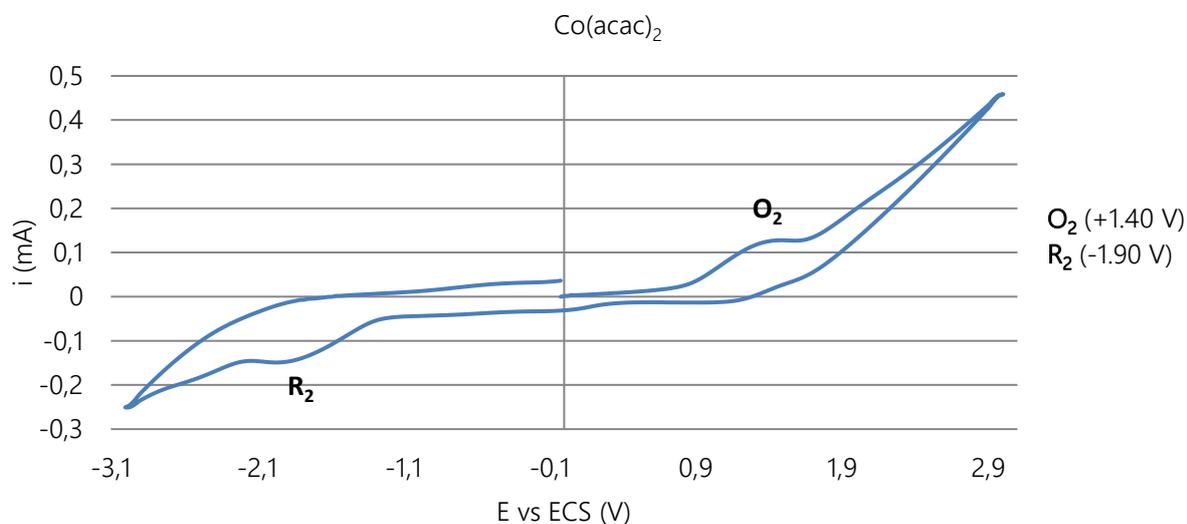


Figure 16

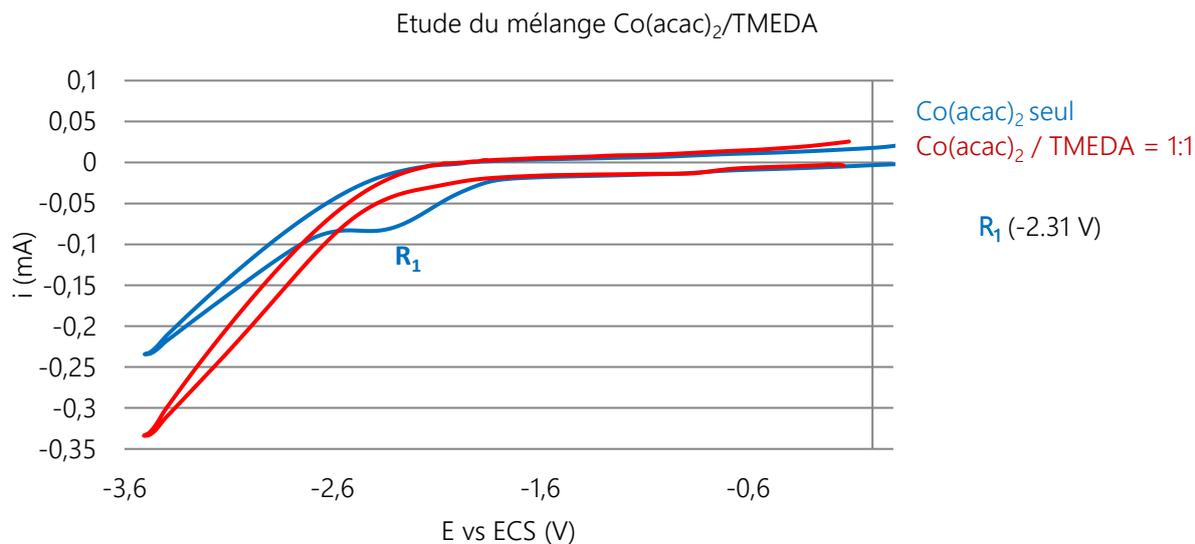
### II.3.2. Étude du système $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}]$

Un mélange de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  et de de TMEDA (1 équiv) a été introduit dans la cellule électrochimique et les voltampérogrammes ont été enregistrés.

- réduction du système  $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:1]$

En présence d'un équiv de TMEDA, la vague de réduction  $\text{R}_1$  du  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{II})$  sans TMEDA observée préalablement à un potentiel de -2.31 V n'est plus présente (Figure 17 *versus* Figure 13). Cette observation tendrait à montrer qu'en présence de TMEDA, un nouveau complexe de  $\text{Co}(\text{II})$  se forme et que l'espèce de  $\text{Co}(\text{II})$  résultante n'est pas réduite sur la plage de potentiels 0.0 V à -3.5 V. On peut penser que la coordination

de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  par la TMEDA pourrait enrichir le cobalt en électrons et rendre sa réduction plus difficile qu'en l'absence de TMEDA.



- oxydation du système  $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:1]$

Le voltampéromme de l'oxydation du mélange  $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:1]$  a ensuite été enregistré sur une plage de potentiels de 0.0 V à +3.0 V. Les voltampérommes du mélange  $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:1]$  (en rouge), du  $\text{Co}(\text{acac})_2$  seul (en bleu) et de la TMEDA seule (en vert) sont représentés sur la Figure 18. La comparaison des voltampérommes du mélange  $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:1]$  et de la TMEDA seule semble indiquer l'absence de TMEDA libre dans le milieu. En effet, seule une très faible vague d'oxydation  $\text{O}_5$  à un potentiel de +1.73 V caractéristique de l'oxydation de la TMEDA libre peut être visible sur le voltampéromme du mélange. En revanche, deux vagues d'oxydation  $\text{O}_3$  et  $\text{O}_4$  distinctes à +0.88 V et +1.32 V sont observées et pourraient indiquer l'existence de plusieurs espèces de  $\text{Co}(\text{II})$  s'oxydant à des potentiels différents. En effet, la vague d'oxydation  $\text{O}_4$  obtenue à +1.32 V pour le mélange  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}$  est assez proche de la vague d'oxydation  $\text{O}_2$  précédemment obtenue pour l'oxydation du  $\text{Co}(\text{acac})_2$  seul à +1.39 V et la vague d'oxydation  $\text{O}_3$  à +0.88 V pourrait correspondre à l'oxydation d'un complexe de type  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{TMEDA})$ . La présence de la TMEDA dans la sphère de coordination du cobalt pourrait enrichir celui-ci en électrons et expliquer pourquoi cette espèce est oxydée à un potentiel plus faible que le  $\text{Co}(\text{acac})_2$  non coordonné (+0.88 V *versus* +1.39 V). Il est assez peu probable que la vague  $\text{O}_3$  provienne de l'oxydation d'un complexe de type  $\text{Co}(\text{acac})\text{TMEDA}^+$  résultant du déplacement d'un ligand  $\text{acac}^-$  par la diamine. En effet, ce complexe, appauvri en électrons s'oxyderait plus difficilement que le  $\text{Co}(\text{acac})_2$ .

### Etude du mélange $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}$

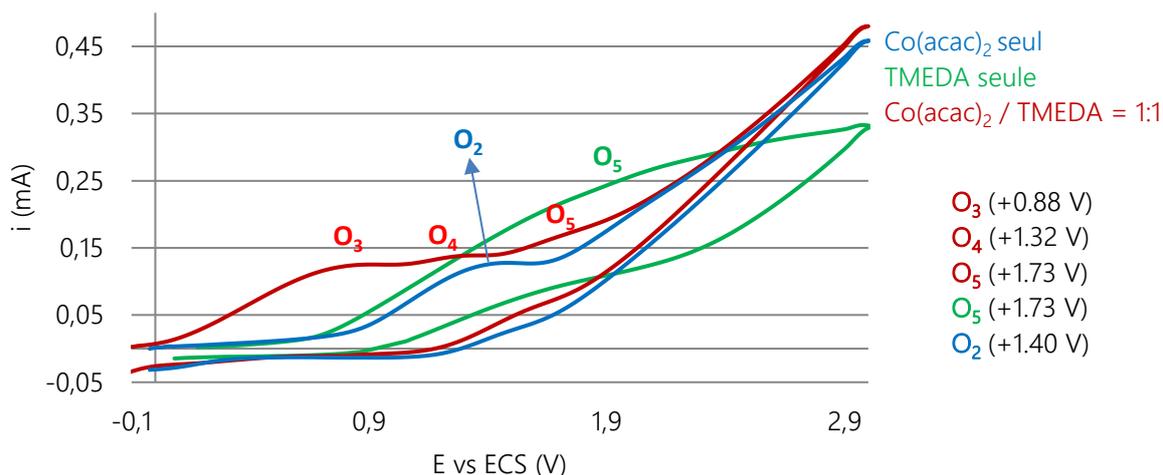


Figure 18

- réduction du système [ $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:2$ ]

Un équivalent supplémentaire de TMEDA par rapport au cobalt a ensuite été ajouté dans la cellule électrochimique pour conduire à un mélange  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}$  dans un rapport 1:2 (Figure 19). Le voltampéromme enregistré sur une plage de potentiels de 0.0 V à -3.5 V est identique à celui obtenu avec 1 équivalent de TMEDA (Figure 19). Aucune vague de réduction n'est observée, indiquant la formation d'un complexe de cobalt ne pouvant pas être réduit dans cette plage de potentiels.

### Etude du mélange $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:2$

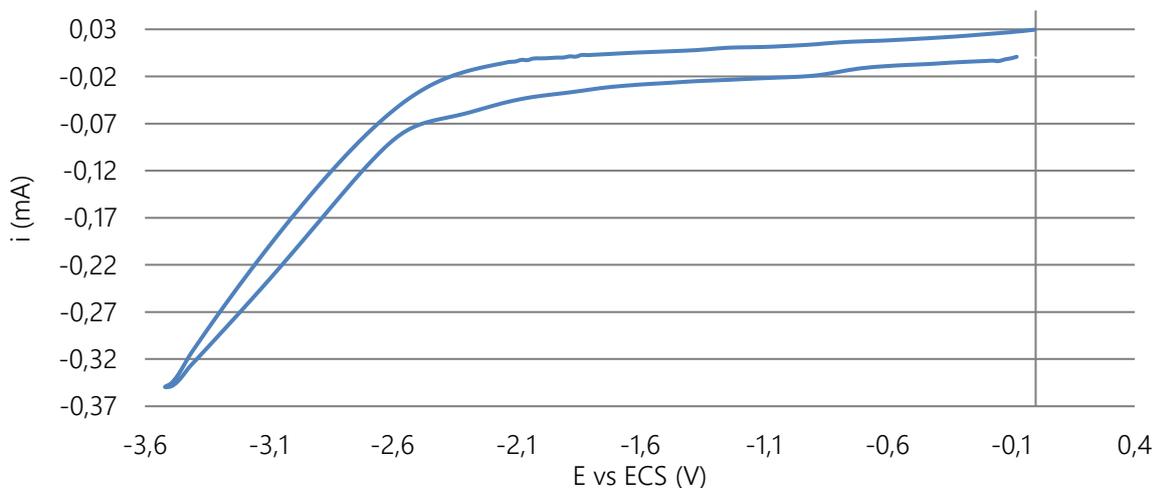


Figure 19

- oxydation du système [ $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:2$ ]

Lorsque le mélange  $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}$ , dans un rapport 1:2, a été étudié sur une plage de potentiels de 0.0 V à + 3.0 V (Figure 20, voltampéromme bleu), une vague d'oxydation  $O_5$  à +1.73 V, caractéristique de la présence de la TMEDA libre, apparaît (Figure 20, comparaison avec les voltampérommes bleu et vert). La vague d'oxydation  $O_3$  à un potentiel de +0.88 V est toujours présente, indiquant la présence hypothétique du complexe  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{TMEDA})$ . En revanche, il est difficile de voir la vague d'oxydation  $O_4$  à +1.32 V, la vague d'oxydation large de la TMEDA libre masquant malheureusement cette zone. Etant donné le faible écart de potentiel entre les vagues d'oxydation des différents complexes de cobalt et de la TMEDA libre, l'existence de plusieurs espèces de  $\text{Co}(\text{II})$  ne peut pas être exclue.

### Etude du mélange $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}$

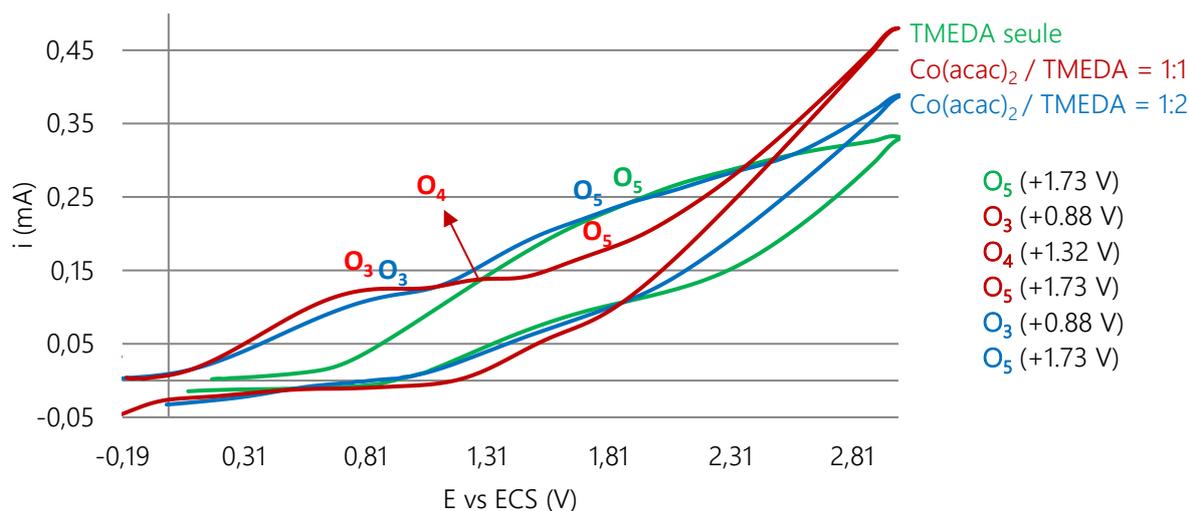


Figure 20

### II.3.3. Étude du système $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}/\text{RMgBr}]$

- réduction du système  $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:2/\text{RMgBr}$  (x équiv)]

Le bromure de cyclopropylmagnésium **G.1** (noté dans la suite RMgBr) a ensuite été ajouté progressivement (x équiv) au mélange  $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:2]$  et les voltampérométries résultantes ont été enregistrées d'abord sur une plage de réduction allant de 0.0 V à -3.5 V et ce pour différents équiv de RMgX (0 équiv, 0.2 équiv, 0.4 équiv, 0.8 équiv et 1.2 équiv) (Figure 21). Alors qu'en l'absence du réactif de Grignard, aucune vague de réduction n'est observée (voltampérogramme bleu), on constate qu'après ajout du réactif de Grignard (voltampérogrammes gris, orange, vert puis rouge), des vagues de réduction apparaissent de nouveau à des potentiels d'environ -1.9 V et -2.2 V et que plus la quantité de réactif de Grignard introduite est grande, plus les potentiels sont négatifs.

Plusieurs hypothèses peuvent permettre de rationaliser l'existence de ces vagues de réduction, qui ne sont pas observées en absence du réactif de Grignard. Le réactif de Grignard pourrait permettre le remplacement d'un ou de deux ligand(s) acétylacétonate(s) (acac) par un ou deux cyclopropyles. Cette substitution pourrait conduire à des espèces de cobalt de type  $\text{RCo}(\text{acac})(\text{TMEDA})$  ou  $\text{R}_2\text{Co}(\text{TMEDA})$  plus faciles à réduire que celles possédant deux ligands acac, expliquant ainsi la présence de vagues de réduction sur la plage de potentiels de travail (Hypothèse 1).

Il est également envisageable que le réactif de Grignard réagisse comme réducteur avec des complexes de  $\text{Co}(\text{II})$  pour donner des complexes de  $\text{Co}(\text{I})$  qui seraient alors réduits en  $\text{Co}(\text{0})$  par voie électrochimique, donnant naissance à des vagues de réduction sur les voltampérométries (Hypothèse 2). Il est ainsi difficile de conclure quant à la nature des complexes de Co formés en présence de TMEDA et du réactif de Grignard, la co-existence entre plusieurs espèces intermédiaires ne peut pas être exclues.

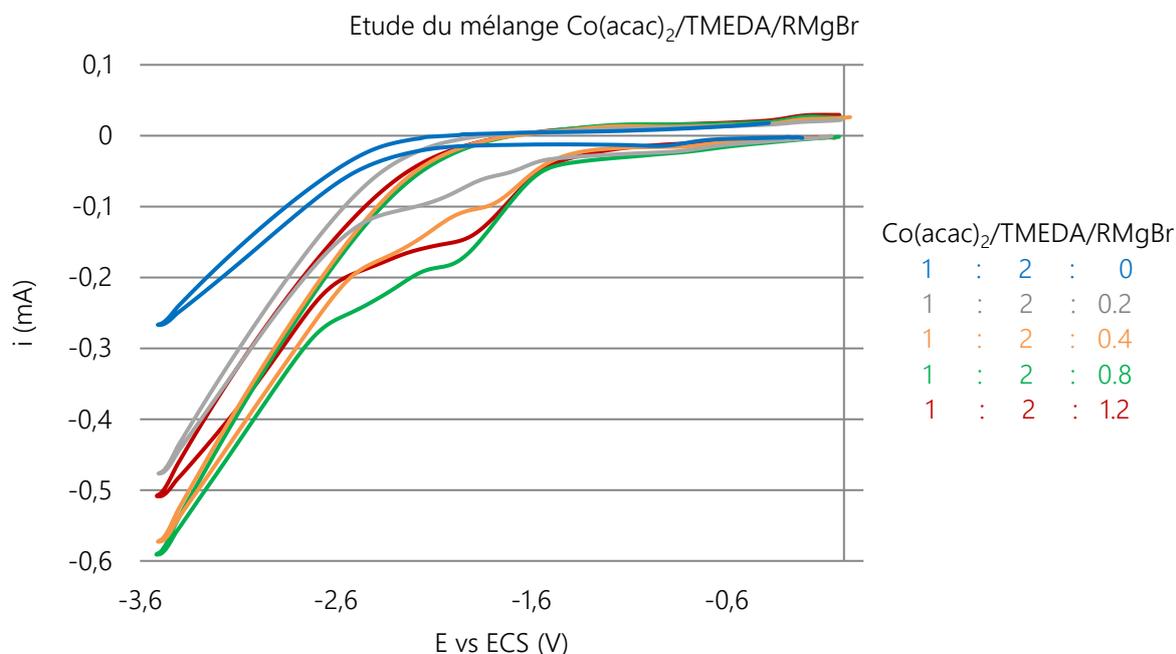


Figure 21

En présence d'un excès du réactif de Grignard (50 équiv) (Figure 22, voltampérométrie noire, à comparer avec le voltampérométrie rouge enregistré avec 1.2 équiv de RMgBr), l'absence de vague de réduction est de nouveau constatée sur la plage de potentiels de 0.0 V à -3.5 V. Là aussi, plusieurs hypothèses peuvent être avancées. Il est possible que l'excès de réactif de Grignard ait totalement réduit le Co(II) en Co(0) qui n'est plus réductible. Il est également possible que le premier équiv de RMgBr permette un simple déplacement des ligands acac (Hypothèse 1 précédente) alors qu'en présence d'un excès de RMgBr, la réduction du Co(II) en Co(I) ait lieu et que les complexes de Co(I) résultants ne soient pas réduits dans cette plage de potentiels.

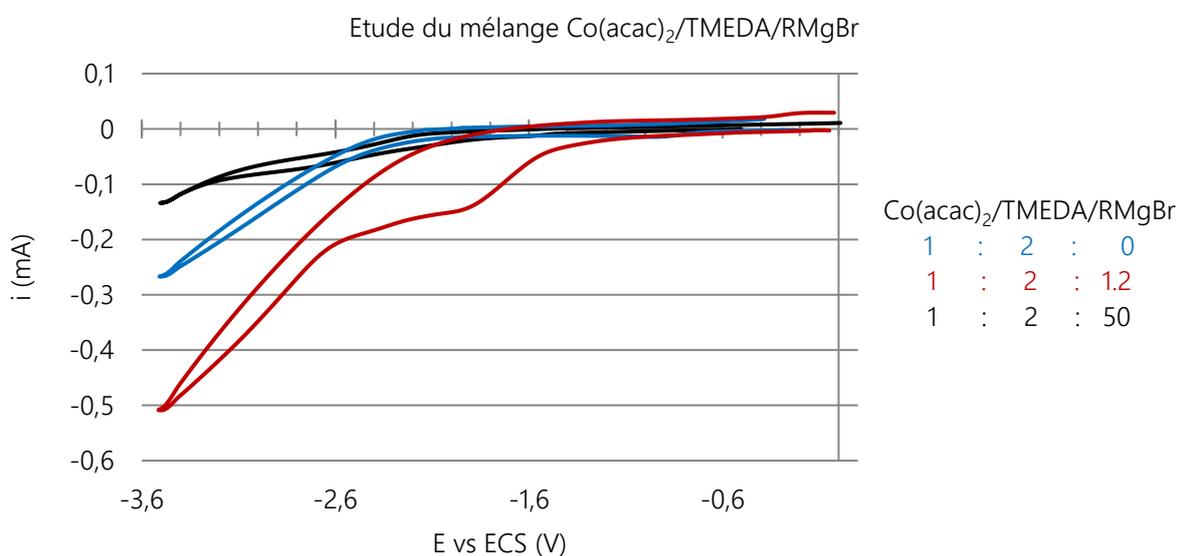


Figure 22

- oxydation du système [ $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:2/\text{RMgBr}$  (x équiv)]

L'effet de l'ajout graduel du réactif de Grignard sur le mélange [ $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:2$ ] a ensuite été étudié sur une plage de potentiel compris entre 0.0 V à +3 V (Figure 23). Une diminution de l'intensité de la vague d'oxydation  $\text{O}_3$  caractéristique du  $\text{Co}(\text{II})(\text{acac})_2(\text{TMEDA})$  (+0.88V), est constatée avec une augmentation de la quantité du réactif de Grignard, une disparition totale de cette vague est obtenue avec 1.2 équiv. du RMgBr. Cette absence de vague d'oxydation traduirait la disparition du complexe  $\text{Co}(\text{II})(\text{acac})_2(\text{TMEDA})$  en présence

du réactif de Grignard. Cela pourrait être dû à une réduction de ce complexe en une espèce dont l'oxydation n'est pas observable en raison de la plage de potentiels restreinte ou la présence de la TMEDA libre pourrait masquer d'éventuelles vagues d'oxydation.

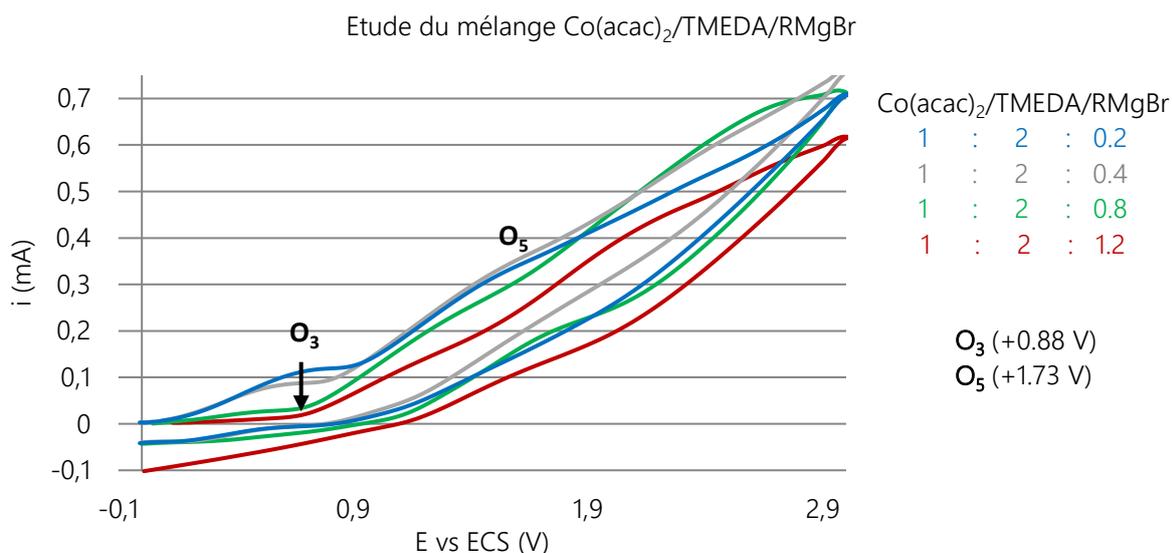


Figure 23

Avec l'addition d'un excès du réactif de Grignard, plus aucune espèce n'est oxydée sur la plage de potentiels utilisés (Figure 24, voltampérométrie noire).

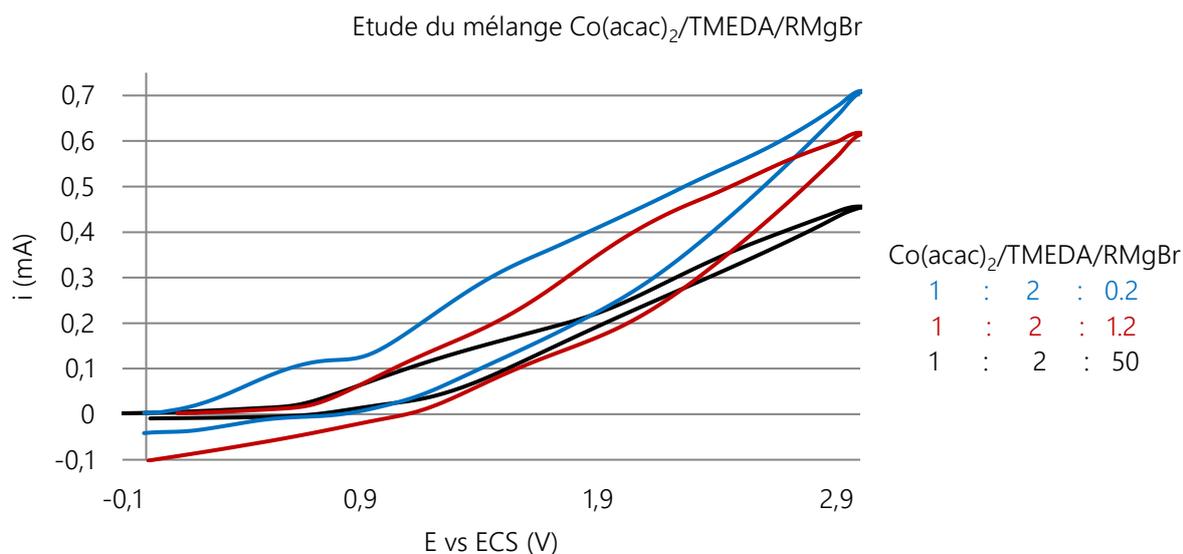


Figure 24

#### II.3.4. Étude de l'iodure d'alkyle (R'I)

- réduction et oxydation de R'I seul

Afin d'accéder au potentiel d'oxydo-réduction de la 4-iodopipéridine **S.29** (notée dans la suite R'I), les voltampérométries de R'I ont été enregistrées. Les voltampérométries ont montré que l'iodure n'est ni réduit ni oxydé dans la plage de potentiels allant de 0,0 V à -3,5 V et de 0,0 V à +2,5 V (Figure 25).

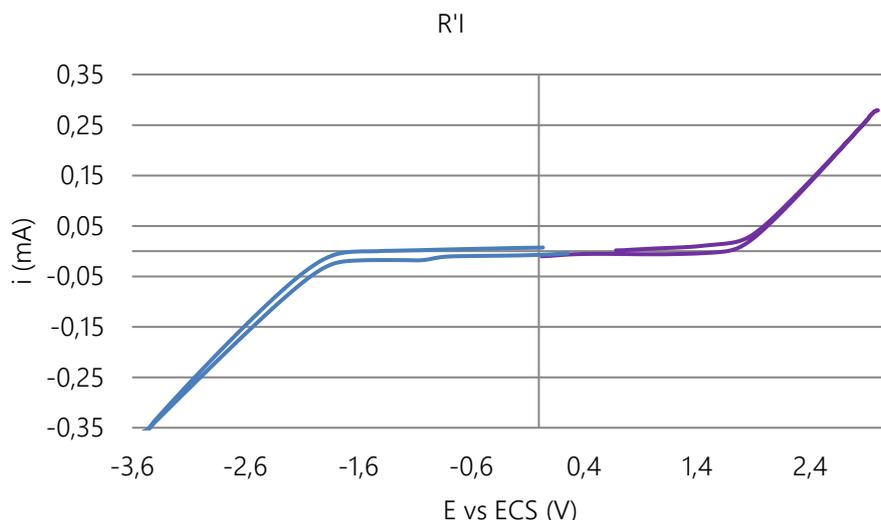


Figure 25

### II.3.5. Étude du système [Co(acac)<sub>2</sub>/TMEDA/R'I]

L'influence de l'ajout de R'I sur le mélange [Co(acac)<sub>2</sub>/TMEDA = 1:2] a ensuite été étudié. Notons que la présence de 10 équiv de R'I par rapport au cobalt est essentielle pour mimer les conditions réactionnelles. Il est en effet nécessaire d'avoir un excès de R'I pour maintenir sa disponibilité auprès des espèces de cobalt formées à l'électrode.

- réduction du système [Co(acac)<sub>2</sub>/TMEDA/R'I = 1:2:10]

L'ajout de R'I au complexe Co(II)(acac)<sub>2</sub>(TMEDA) ne permet pas d'observer d'espèces de cobalt réductibles puisqu'aucune vague de réduction n'est observée sur la plage de potentiels de 0.0 V à -3.5 V (Figure 26). Le dérivé halogéné ne réagit probablement pas avec le complexe de cobalt.

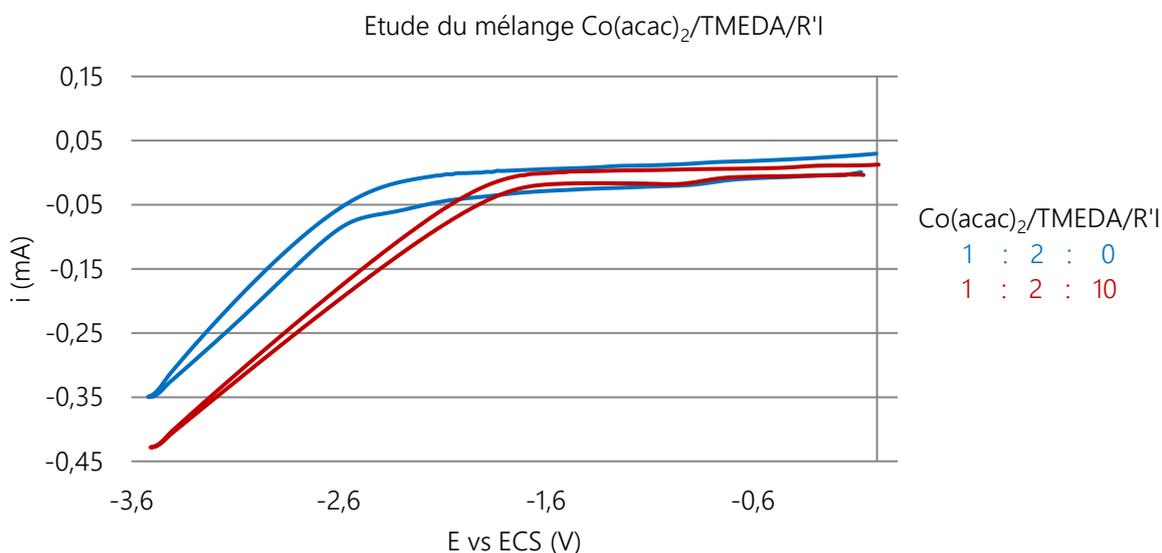


Figure 26

- oxydation du système [Co(acac)<sub>2</sub>/TMEDA/R'I = 1:2:10]

Le voltampérogramme du complexe Co(II)(acac)<sub>2</sub>(TMEDA) (en vert) est identique au voltampérogramme du complexe Co(II)(acac)<sub>2</sub>(TMEDA) en présence de 10 équiv de R'I (en bleu) sur la plage de potentiels de 0.0 V à +3.0 V. La vague d'oxydation O<sub>3</sub> à +0.88V du complexe Co(II)(acac)<sub>2</sub>(TMEDA) est toujours présente, confirmant que le dérivé halogéné ne réagit pas directement avec ce complexe de cobalt (Figure 27).

### Etude du mélange $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I}$

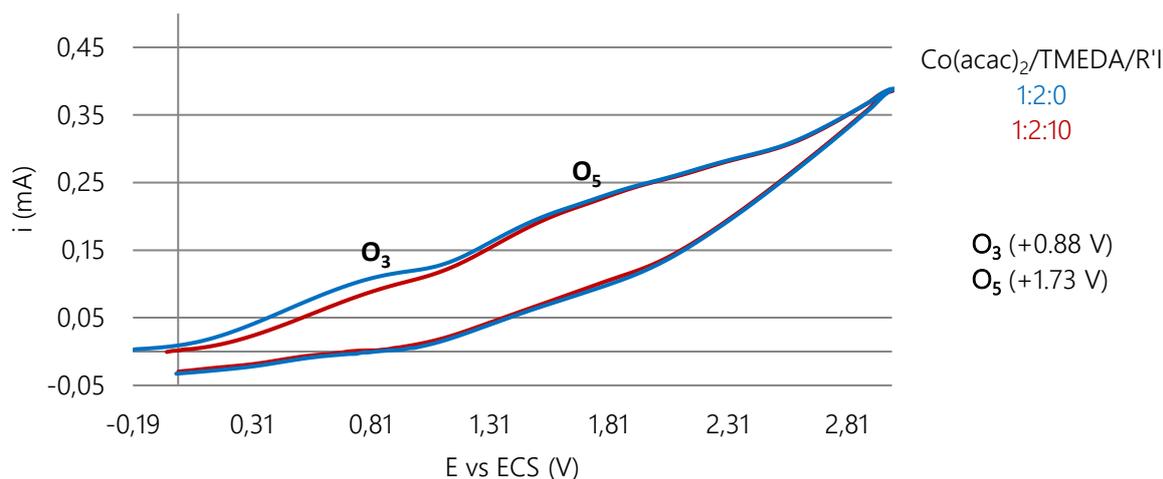


Figure 27

### II.3.6. Étude du système $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I}/\text{RMgBr}]$

L'étude du système complet composé du  $\text{Co}(\text{acac})_2$ , de TMEDA, du réactif de Grignard  $\text{RMgBr}$  et du dérivé iodé  $\text{R}'\text{I}$  a été réalisée.

- réduction du système  $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}/\text{RMgBr}/\text{R}'\text{I} = 1:2:1.2:10]$

Pour rappel, lorsque 1.2 équiv de réactif de Grignard sont ajoutés au mélange  $[\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA} = 1:2]$ , une vague de réduction à -1.90 V apparaît (Figure 28, voltampérogramme bleu). En ajoutant 10 équiv de  $\text{R}'\text{I}$  à ce mélange, cette vague disparaît complètement (Figure 28, voltampérogramme rouge). Il semblerait donc que l'espèce formée, lors de l'addition du  $\text{RMgBr}$  sur le complexe  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{TMEDA})$  réagisse avec le dérivé iodé pour donner une nouvelle espèce que nous n'avons pas pu détecter (réduction hors de la plage de travail ou instabilité de l'espèce). L'hypothèse qui pourrait être émise est que le réactif de Grignard est capable de réduire le complexe  $\text{Co}(\text{acac})_2(\text{TMEDA})$  en une espèce de  $\text{Co}(\text{I})$ , de type  $\text{Co}(\text{acac})(\text{TMEDA})$  ou que l'espèce  $\text{RCo}(\text{TMEDA})$  est réduite en  $\text{Co}(\text{O})$  à un potentiel de -1.90 V ( $\text{R}_3$ ) en l'absence de  $\text{R}'\text{I}$ . Cette espèce serait alors capable de réagir avec  $\text{R}'\text{I}$  pour donner un nouveau complexe dont nous n'avons pas pu observer la réduction.

### Etude du mélange $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{TMEDA}/\text{RMgBr}/\text{R}'\text{I}$

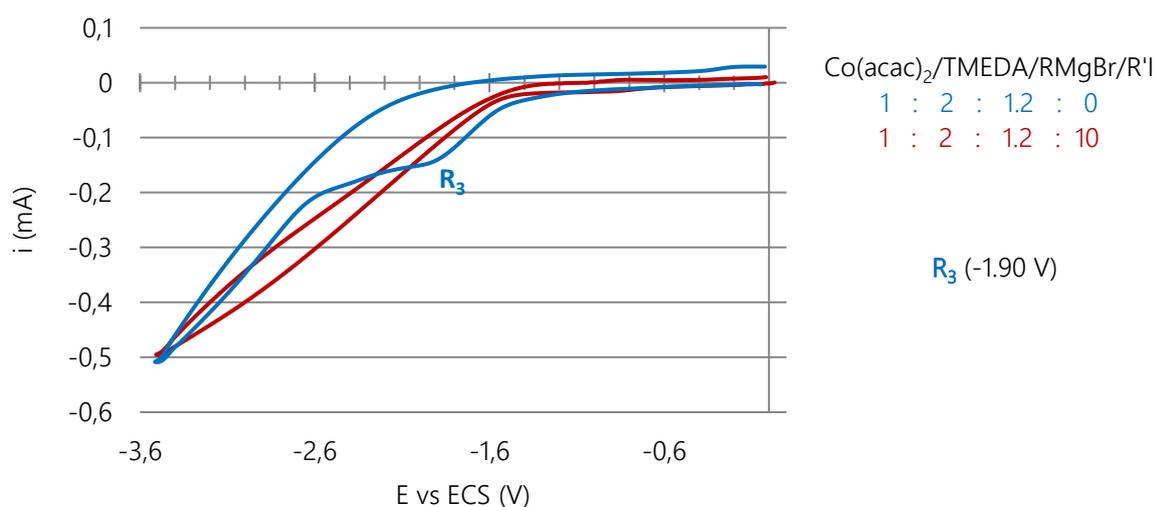


Figure 28

- oxydation du système [Co(acac)<sub>2</sub>/TMEDA/RMgBr/R'I = 1:2:1.2:10]

Par oxydation, comme constaté précédemment en l'absence de R'I, l'ajout du réactif de Grignard au mélange [Co(acac)<sub>2</sub>/TMEDA/R'I] entraîne la disparition de la vague d'oxydation **O<sub>3</sub>** à +0.88 V, indiquant de nouveau la disparition du complexe Co(acac)<sub>2</sub>(TMEDA) (Figure 29).

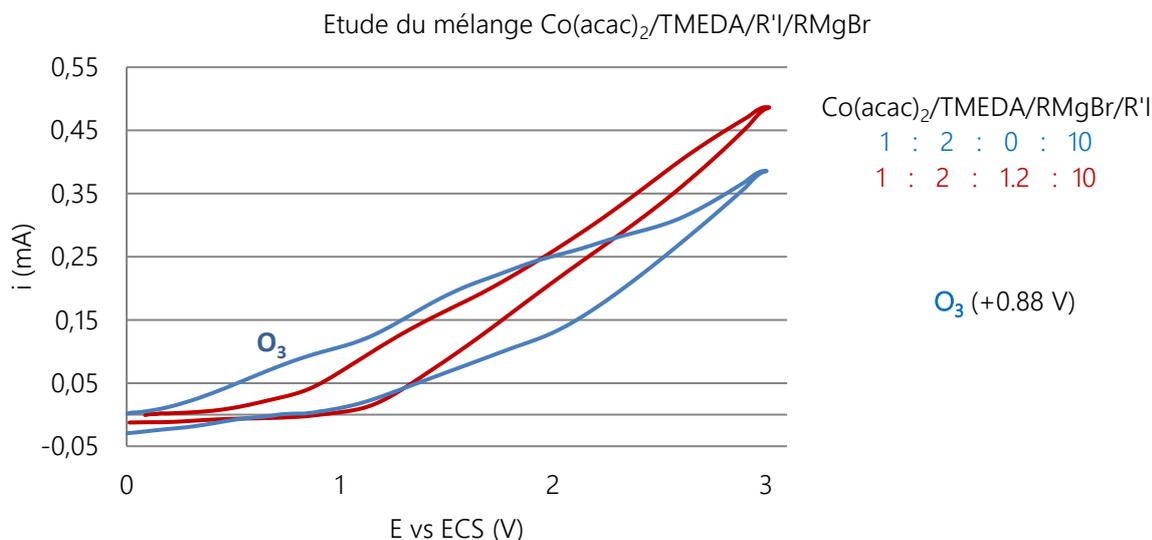


Figure 29

#### II.4. Bilan des études mécanistiques

La réaction entre des iodures diastéréoisomères (*cis*-**S.26**, *cis*-**32**, *trans*-**32**, *cis*-**25** et *trans*-**25**) a mis en évidence la perte de l'information stéréochimique des iodures de départ, suggérant la présence d'intermédiaires radicalaires. La formation de radicaux dérivés de l'iodure d'alkyle a, par la suite, été confirmée à l'aide d'une horloge radicalaire, une cyclisation 5-*exo-trig* préalable au couplage a été mise en évidence. Ces observations tendent à montrer que l'addition oxydante de l'iodure dans le complexe de cobalt actif procède par un transfert mono-électronique.

Les études électrochimiques ont permis de mettre en évidence des espèces de cobalt et d'avancer des hypothèses mécanistiques. Malheureusement, la vague d'oxydation de la TMEDA libre masque certaines vagues d'oxydation des espèces de cobalt intermédiaires et a réduit l'exploitation des résultats. Même si ces études par voltampérométrie cyclique sont globalement difficiles à exploiter et ne permettent pas d'identifier avec certitudes les espèces de cobalt formées, certaines hypothèses, peuvent être formulées :

- Le complexe Co(acac)<sub>2</sub> réagit avec la TMEDA pour former un complexe de type Co(acac)<sub>2</sub>(TMEDA), ce complexe n'étant pas réduit dans la plage de potentiels utilisés,
- L'ajout de 1.2 équiv de réactif de Grignard **G.1** à ce complexe semble le transformer en une espèce réductible par électrochimie notée **CoX** par la suite. A ce stade, le déplacement d'un ligand acac par le réactif de Grignard ou la réduction du Co(II) en Co(I) par le réactif de Grignard sont deux hypothèses qui peuvent être considérées,
- L'ajout d'un excès de réactif de Grignard semble entraîner la disparition de l'espèce réductible **CoX** précédemment observée, éventuellement à cause d'une réduction complète du cobalt **CoX** en Co(0),
- En absence du réactif de Grignard, l'ajout d'un dérivé halogéné ne modifie pas le comportement de Co(acac)<sub>2</sub>(TMEDA), il n'y a donc vraisemblablement pas de réaction entre ces deux espèces,
- L'espèce réductible **CoX** formée par réaction entre Co(acac)<sub>2</sub>(TMEDA) et le réactif de Grignard (1.2 équiv) n'est plus observée lors de la présence conjointe du dérivé halogéné R'I (10 équiv) laissant supposer une réaction entre **CoX** et R'I pour donner une nouvelle espèce, mais malheureusement celle-ci n'a pas pu être détectée et donc identifiée.

Cette étude mécanistique ne nous a pas permis d'établir précisément un cycle catalytique intervenant dans le couplage croisé. Une étude électrochimique complémentaire, impliquant le Co(acac)<sub>3</sub>, a été réalisée. Cette

étude avait pour but d'augmenter les chances d'observer des espèces de cobalt intermédiaires cependant, les résultats n'ont pas été concluants et peuvent être retrouvés en Annexe p.161. Pour compléter ce travail, des études de cinétique, de spectroscopie de masse ou de RMN doivent être mises en œuvre pour pouvoir espérer identifier les espèces de cobalt actives mises en jeu au cours du processus de couplage. Il est important de noter que des espèces de cobalt intermédiaires Co(I) ou Co(0) peuvent également dépendre des dérivés halogénés et/ou des réactifs de Grignard utilisés, ce qui pour l'instant n'a pas été pris en considération.

## F- CONCLUSION GÉNÉRALE DES COUPLAGES CROISÉS AU COBALT

Des couplages croisés catalysés par un complexe de cobalt, entre des iodures d'alkyle primaires et secondaires, possédant des groupement fonctionnels variés, et différents réactifs de Grignard ont été développés afin d'incorporer des cycles contraints sur des molécules fonctionnalisées. Etant donné que le cyclopropane et le cyclobutane sont des cycles d'intérêt en chimie médicaux, les réactifs de Grignard cyclopropanique et cyclobutanique ont été couplés avec des halogénures d'alkyle pour accéder à des cyclopropanes et cyclobutanes substitués. Des cyclopropanes substitués ont également été obtenu par couplage croisé de réactifs de Grignard vinyliques avec des halogénures d'alkyle suivi d'une cyclopropanation de type Simmons-Smith.<sup>182</sup> Un tableau récapitulatif de tous les produits de couplage obtenus peut être trouvé en Annexe p. 166.

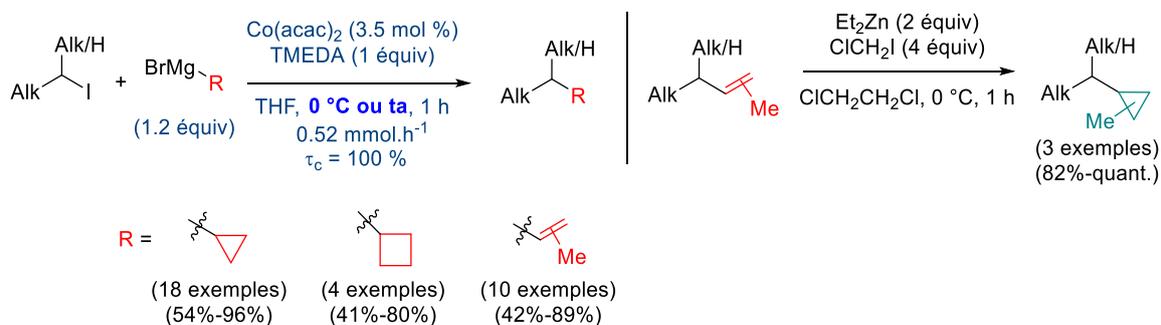


Schéma 120

Si les études mécanistiques que nous avons menées nous ont permis de mettre en évidence la présence d'intermédiaires radicalaires, montrant que l'addition oxydante de l'iodure dans le complexe de cobalt actif s'effectue par un transfert d'électrons, les espèces intermédiaires de cobalt intervenant dans le processus n'ont pas pu être déterminés et un cycle catalytique n'a pas pu être établi précisément.

<sup>182</sup> Pour un aperçu des limites du couplage employant d'autres réactifs de Grignard, voir en Annexe p. 169.



## CHAPITRE 2

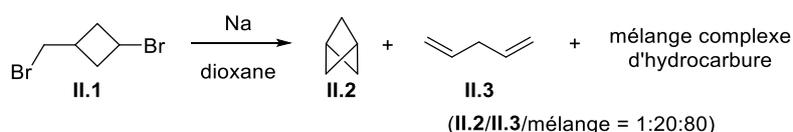
SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION DU [1.1.1]PROPELLANE  
INTRODUCTION DE BICYCLO[1.1.1]PENTANES PAR COUPLAGE CROISÉ CATALYSÉ  
PAR DES MÉTAUX DE TRANSITION



## A- BICYCLO[1.1.1]PENTANE ET [1.1.1]PROPELLANE

### I- INTÉRÊT DU BICYCLO[1.1.1]PENTANE

Les bicycles contraints sont des motifs qui suscitent la curiosité des chimistes. Le bicyclo[1.1.1]pentane **II.2**, fut synthétisé pour la première fois en 1964 par une cyclisation du dibromure cyclobutanique **II.1** grâce à une réaction de Wurtz effectué à l'aide de sodium dans le dioxane (Schéma1).<sup>183</sup> Au cours de cette réaction, les auteurs ont constaté la formation rapide d'un gaz qui s'est avéré contenir un grand nombre d'hydrocarbures, dont le bicyclo[1.1.1]pentane **II.2**. Cependant, celui-ci était formé minoritairement par rapport au penta-1,4-diène **II.3** et à d'autres hydrocarbures et, sa séparation par distillation n'a pas été possible. Depuis, plusieurs synthèses ont été développées afin d'optimiser la formation de bicyclo[1.1.1]pentanes, elles seront présentées dans la suite de ce manuscrit.



Avant même d'être synthétisé, les propriétés du bicyclo[1.1.1]pentane ont été établis par calculs.<sup>184</sup> Le bicyclo[1.1.1]pentane possède une structure fortement contrainte ( $E_{\text{contrainte}} = 65\text{-}68$  kcal/mol).<sup>13,185</sup> Tout comme le cyclopropane, les orbitales du bicyclo[1.1.1]pentane **II.2** dévient vers l'extérieur des cycles afin de relâcher une partie de la contrainte angulaire par le phénomène d'orbitales bananes. Sur la Figure 30, les angles notés en bleu représentent les angles réels alors que les valeurs en noir correspondent à des valeurs purement géométriques.<sup>68</sup> L'une des plus grandes sources de tension de cycle du bicyclo[1.1.1]pentane, correspond à l'interaction répulsive 1,3 en raison d'une faible distance entre les carbones C1 et C3 (~1.85 Å contre 2.14 Å dans l'exemple du cyclobutane) et du fort caractère s des orbitales moléculaires, ce qui entraîne une forte densité électronique dans l'espace situé entre les deux carbones en tête de pont. La distance entre les carbones C1 et C3 est néanmoins variable selon les substituants présents en tête de pont du bicyclo[1.1.1]pentane (1.80-1.91 Å). Des groupes électro-attracteurs permettent de diminuer cette distance en absorbant une partie de la densité électronique,<sup>186</sup> alors que des substituants électro-donneurs allongent la distance entre les carbones C1 et C3. Signalons que malgré la contrainte de cycle le bicyclo[1.1.1]pentane **II.2** est stable jusqu'à 300 °C<sup>184</sup> et que la proximité des carbones C1 et C3 permet aux bicyclo[1.1.1]pentanes disubstitués en tête de pont de relayer des effets électroniques (conjugaison  $\pi$ ) par une interaction au travers l'espace (appelée en anglais « through space interaction »).<sup>187</sup>



Figure 30

Si les bicyclo[1.1.1]pentanes étaient d'un intérêt purement académique, depuis peu des synthèses de ces composés ont été développées à des fins industrielles avec notamment des applications en chimie

<sup>183</sup> Wiberg, K. B.; Connor, D. S.; Lampman, G. M. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 531–534.

<sup>184</sup> Pour une revue complète sur les propriétés du bicyclo[1.1.1]pentane et le [1.1.1]propellane, voir : Levin, M. D.; Kaszynski, P.; Michl, J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 169–234.

<sup>185</sup> Rappelons que l'énergie de contrainte est décrite comme étant la différence d'enthalpie de formation entre le composé contraint à étudier et un modèle « non contraint » possédant un nombre équivalent de carbones. Dans le cas particulier des cycloalcanes contraints, le cyclohexane est utilisé en tant que modèle en le considérant comme étant sans contrainte malgré ses six conformations *gauches*. A titre comparatif, le cyclopropane et le cyclobutane ont une énergie de contrainte de 27 kcal/mol.

<sup>186</sup> Des calculs ont montré que le cation en C1 du bicyclo[1.1.1]pentane **II.2** présenterait une distance C1-C3 de 1.54 Å. Cf. Wiberg, K. B.; McMurdie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11990–11998.

<sup>187</sup> Gleiter, R.; Pfeifer, K.-H.; Szeimies, G.; Bunz, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 413–415.

médicinale et en science des matériaux.<sup>188</sup> En chimie médicinale, le motif bicyclo[1.1.1]pentane est considéré comme un bioisostère du groupement *t*-butyle,<sup>189</sup> d'alcyne<sup>190</sup> mais également de phényles *para*-substitués.<sup>191</sup> Le remplacement d'un groupement phényle par un bicyclo[1.1.1]pentane peut permettre d'améliorer les propriétés physico-chimiques d'une molécule.

En 2017, un dérivé du darapladib **1 II.4**, étudié pour son rôle potentiel contre l'athérosclérose,<sup>192</sup> a été synthétisé.<sup>191(d)</sup> L'analogue **II.5** comprend un motif bicyclo[1.1.1]pentane à la place d'un des noyaux phényle *para* substitué et a été baptisé BCP-darapladib. L'analyse de la structure cristallographique de darapladib **1 II.4**, lié à son récepteur (LpPLA<sub>2</sub>) montre que le groupement phényle n'interagit pas avec la cible mais agit en tant qu'espaceur et permet au groupe trifluorométhylphényle d'entrer dans la poche lipophile du récepteur (interaction du CF<sub>3</sub> avec Leu121 et Phe125) (Figure 31, en bleu). La structure cristallographique obtenue par diffraction aux rayons X du BCP-darapladib **II.5** lié à la même cible, a montré que **II.5** se lie de manière similaire au récepteur du darapladib **1 II.4**. En revanche, la distance entre les carbones en tête de pont du bicyclo[1.1.1]pentane est plus courte qu'entre les carbones en *para* du phényle ( $\Delta d \sim 1 \text{ \AA}$ ). Cette différence entraîne un éloignement entre le trifluorométhyle du BCP-darapladib **II.5**, avec les résidus Leu121 et Phe125 du récepteur. Cependant, les deux résidus Leu121 et Phe125 de la protéine, se sont déplacés vers le groupement CF<sub>3</sub> afin de remplir l'espace créé, ce qui permet à **II.5** de maintenir une bonne affinité pour le récepteur. La conservation d'une bonne affinité pour la cible s'accompagne d'un maintien de l'activité biologique ( $pIC_{50} = 9.4$  pour **II.5** contre  $pIC_{50} = 10.2$  pour **II.4**).<sup>193,194</sup> De plus, la diminution du nombre de cycles aromatiques a permis d'améliorer le profil physico-chimique de la molécule grâce à une diminution de la masse molaire et à une augmentation de la solubilité dans les fluides intestinaux.<sup>195</sup> En revanche, le BCP-darapladib **II.5** est plus lipophile que le darapladib **1 II.4** (le ChromLogD<sub>7.4</sub> de **II.5** est plus élevé que celui du darapladib **1 II.4**) (Figure 31).

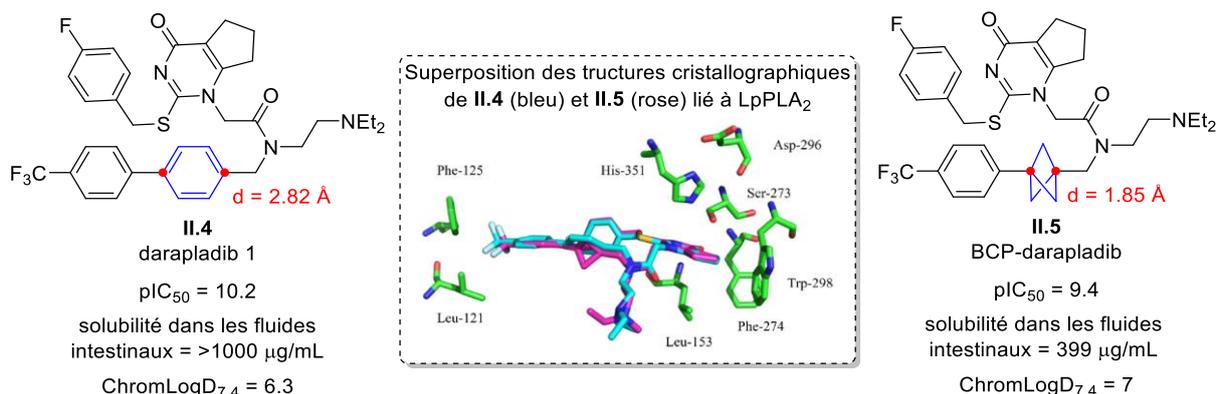


Figure 31

L'intérêt suscité par le bicyclo[1.1.1]pentane en chimie médicinale est encore récent et, par conséquent, des synthèses simples, générales et économiques de ces dérivés ne sont pas encore très développées. Comme le [1.1.1]propellane **II.6** est le précurseur prépondérant du bicyclo[1.1.1]pentane, une étude bibliographique

<sup>188</sup> Dilmaç, A. M.; Spuling, E.; de Meijere, A.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5684–5718.

<sup>189</sup> (a) Pellicciari, R.; Raimondo, M.; Marinozzi, M.; Natalini, B.; Costantino, G.; Thomsen, C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2874–2876. (b) Costantino, G.; Maltoni, K.; Marinozzi, M.; Camaioni, E.; Prezeau, L.; Pin, J.-P.; Pellicciari, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *9*, 221–227. (c) Barbachyn, M. R.; Hutchinson, D. K.; Toops, D. S.; Reid, R. J.; Zurenko, G. E.; Yagi, B. H.; Schaadt, R. D.; Allison, J. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 671–676. (d) Westphal, M. V.; Wolfstädter, B. T.; Plancher, J.-M.; Gatfield, J.; Carreira, E. M. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 461–469.

<sup>190</sup> Makarov, I. S.; Brocklehurst, C. E.; Karaghiosoff, K.; Koch, G.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12774–12777.

<sup>191</sup> (a) Stepan, A. F.; Subramanyam, C.; Efremov, I. V.; Dutra, J. K.; O'Sullivan, T. J.; DiRico, K. J.; McDonald, W. S.; Won, A.; Dorff, P. H.; Nolan, C. E.; Becker, S. L.; Pustilnik, L. R.; Riddell, D. R.; Kauffman, G. W.; Kormos, B. L.; Zhang, L.; Lu, Y.; Capetta, S. H.; Green, M. E.; Karki, K.; Sibley, E.; Atchison, K. P.; Hallgren, A. J.; Oborski, C. E.; Robshaw, A. E.; Sneed, B.; O'Donnell, C. J. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3414–3424. (b) Auberson, Y. P.; Brocklehurst, C.; Furegati, M.; Fessard, T. C.; Koch, G.; Decker, A.; La Vecchia, L.; Briard, E. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 590–598. (c) Goh, Y. L.; Cui, Y. T.; Pendharkar, V.; Adsool, V. A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 516–520. (d) Measom, N. D.; Down, K. D.; Hirst, D. J.; Jamieson, C.; Manas, E. S.; Patel, V. K.; Somers, D. O. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 43–48. (e) Mykhailiuk, P. K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2839–2849.

<sup>192</sup> Les effets *in vivo* de **II.4** comprend la réduction, au sein des lésions athéroscléroses, des lyso-phosphatidylcholines étant des médiateurs pro-inflammation.

<sup>193</sup>  $pIC_{50} = -\log(IC_{50})$ , donc  $pIC_{50} = 9.4$  équivaut à un  $IC_{50} = 0.4 \text{ nM}$  et  $pIC_{50} = 10.2$  équivaut à  $IC_{50} = 0.06 \text{ nM}$

<sup>194</sup> La valeur exacte de l'activité n'est pas fournie, ni la donnée exacte de quelle activité il s'agit.

<sup>195</sup> Il n'est pas spécifié de quelle barrière la perméabilité fait référence.

sur les propriétés du [1.1.1]propellane **II.6**, sa synthèse selon différentes méthodes, puis sa transformation en dérivés bicyclo[1.1.1]pentanes sera présentée, sans toutefois chercher à être exhaustif. Un intérêt particulier sera ensuite porté à la formation de réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques. L'utilisation des métallabicyclo[1.1.1]pentanes dans des couplages croisés sera ensuite étudiée. Un bref résumé de la bibliographie concernant les couplages croisés entre des réactifs de Grignard tertiaires et des (pseudo)halogénures d'alkyle sera également effectué (Schéma 122).<sup>196</sup>

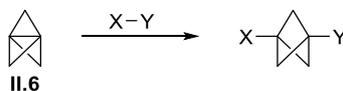


Schéma 122

## II- LE [1.1.1]PROPELLANE : PROPRIÉTÉS, SYNTHÈSE ET FONCTIONNALISATION

### II.1. Propriétés du [1.1.1]propellane

Le [1.1.1]propellane **II.6** est constitué de trois cyclopropanes fusionnés par un pont central. La distance des liaisons covalentes constituant les « ailes » (liaison entre un carbone en tête de pont et un groupement méthylène) est de 1.51 Å, quasiment identique à la distance des liaisons C-C des cyclopropanes. En revanche, la distance entre les carbones C1 et C3 du [1.1.1]propellane **II.6** est plus longue que celle des cyclopropanes (1.60 ± 0.02 Å *versus* 1.51 Å)<sup>197</sup> et la nature de cette liaison centrale dite « inversée » a été très étudiée et discutée (Figure 32).

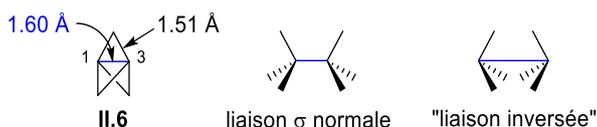


Figure 32

La force de la liaison  $\sigma$  C1-C3 du [1.1.1]propellane **II.6** a été calculée comme étant proche de l'éthane (environ 60 kcal/mol, soit 70% d'une liaison C-C normal).<sup>198</sup> En revanche, de manière surprenante, aucune densité électronique n'a été observée au centre de la liaison C1-C3.<sup>199</sup> Cette observation s'explique par une délocalisation des électrons qui ne sont pas présents entre les carbones C1 et C3 comme dans une liaison classique mais ils restent proches des noyaux. Ce phénomène apparait lorsqu'un nombre important d'électrons doit être localisé dans un espace restreint comme c'est le cas ici entre les carbones C1 et C3. La liaison C1-C3 n'est donc ni une liaison covalente ni une liaison ionique, on parle de liaison à charge interchangeable, les électrons pouvant être localisés sur l'un ou sur l'autre des atomes de carbone (Schéma 123).<sup>200</sup> Les liaisons constituant les « ailes », en raison de leur proximité, augmentent la densité électronique à proximité de la liaison C1-C3, favorisant le phénomène de délocalisation. Sur le Schéma 123 à droite, la localisation des électrons des liaisons "ailes" est représentée en vert (liaisons bananes) et celle des électrons fuyant le centre de la liaison C1-C3 est représentée en orange.

<sup>196</sup> Des synthèses alternatives moins avantageuses de bicyclo[1.1.1]pentanes peuvent être trouvées dans la référence 184, et ne seront pas discutées ici. Cf annexes p. 170 pour une synthèse alternative ayant déjà été utilisée.

<sup>197</sup> Wiberg, K. B.; Dailey, W. P.; Walker, F. H.; Waddell, S. T.; Crocker, L. S.; Newton, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7247–7257.

<sup>198</sup> Wiberg, K. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 975–983.

<sup>199</sup> Messerschmidt, M.; Scheins, S.; Grubert, L.; Pätzelt, M.; Szeimies, G.; Paulmann, C.; Luger, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3925–3928.

<sup>200</sup> (a) Wu, W.; Gu, J.; Shaik, S.; Hiberty, P. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 1434–1438. (b) Shaik, S.; Danovich, D.; Wu, W.; Hiberty, P. C. *Nature Chem.* **2009**, *1*, 443–449. (c) découverte et description d'une charge shift bond : Shaik, S.; Danovich, D.; Silvi, B.; Lauvergnat, D. L.; Hiberty, P. C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6358–6371.

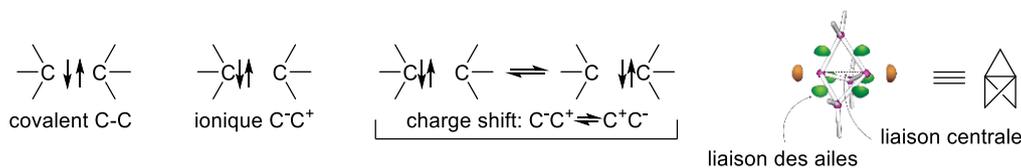


Schéma 123

L'hybridation des orbitales atomiques des carbones en tête de pont a également été étudiée.<sup>184,200(a)</sup> Les orbitales sont dirigées vers l'extérieur du [1.1.1]propellane **II.6**, en accord avec un degré d'hybridation se trouvant entre une hybridation  $sp$  et  $sp^2$ , et plus précisément  $sp^{1.57}$ .

Bien que le [1.1.1]propellane **II.6** possède une tension de cycle ( $E_{\text{contrainte}} = 98$  kcal/mol), et une liaison centrale plus faible qu'une liaison C-C classique, il est relativement stable.<sup>201</sup> En effet, il n'y a qu'une faible différence entre son énergie de contrainte et celle du bicyclo[1.1.1]pentane **II.2** ( $\Delta E_{\text{contrainte}} = 30$  kcal/mol).<sup>13,198,202</sup> Seul un tiers de la contrainte du [1.1.1]propellane **II.6** est évacuée après rupture de la liaison centrale. En revanche, elle constitue la seule possibilité pour le [1.1.1]propellane **II.6** de libérer sa contrainte.<sup>184</sup> L'addition de nucléophiles sur la liaison centrale du [1.1.1]propellane **II.6** est donc un moyen d'accéder à des bicyclo[1.1.1]pentanes substitués. Avant d'atteindre ces bicyclo[1.1.1]pentanes, la synthèse du [1.1.1]propellane est requise.

## II.2. Synthèse du [1.1.1]propellane

La première synthèse du [1.1.1]propellane **II.6** fut réalisée en 1982, en 9 étapes, à partir de l'acide carboxylique 3-oxocyclobutane **II.7**.<sup>202,203,204</sup> Cet acide a été transformé en quatre étapes en bicyclo[1.1.0]butane **II.11**. L'étape clé du passage de l'intermédiaire bicyclo[1.1.0]butane **II.11** au composé bicyclo[1.1.1]pentane **II.12**, par réaction avec le dichlorocarbène ( $:CCl_2$ ) s'effectue avec un rendement modéré de 46%. Après oxydation du noyau phényle en acide carboxylique et déchloration ( $n\text{-BuSnH}$ ), le di-acide carboxylique bicyclo[1.1.1]pentane **II.14** a été obtenu. La transformation du di-acide **II.14** en dibromure **II.15** par une réaction de Hunsdiecker suivie d'une débromation par échange halogène-métal a permis d'isoler le [1.1.1]propellane **II.6** avec un faible rendement de 20%. Cette séquence réactionnelle présente l'inconvénient d'être longue et le rendement global d'accès au [1.1.1]propellane **II.6** est faible (Schéma 124).

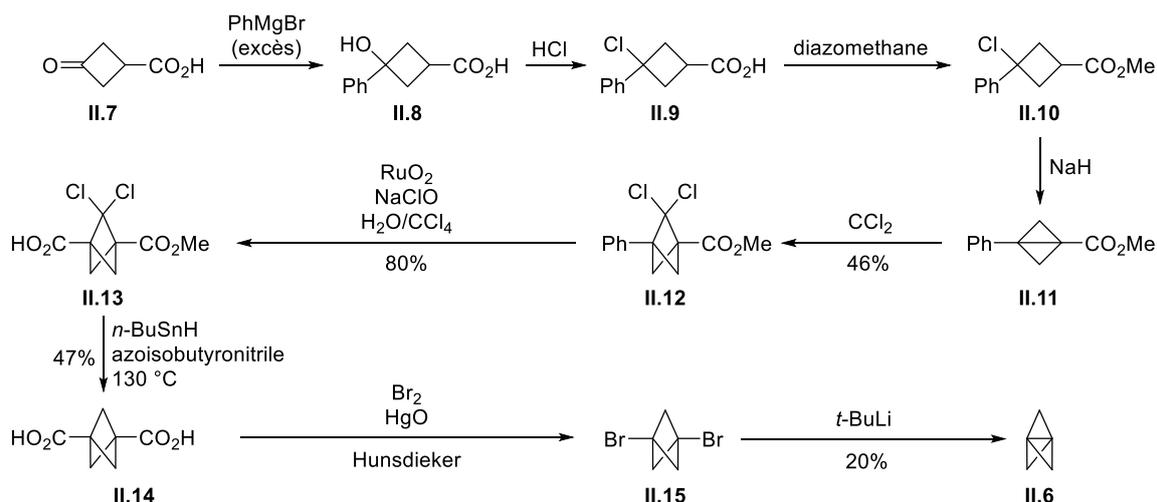


Schéma 124

<sup>201</sup> Le [1.1.1]propellane n'est néanmoins pas stable en milieu acide.

<sup>202</sup> Wiberg, K. B.; Walker, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5239–5240.

<sup>203</sup> (a) Applequist, D. E.; Wheeler, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 3411–3412. (b) Hall, H. K.; Smith, C. D.; Blanchard, E. P.; Cherkofsky, S. C.; Sieja, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 121–130.

<sup>204</sup> Seuls les rendements explicités dans la bibliographie sont représentés sur le Schéma 124.

Trois ans après cette première synthèse du [1.1.1]propellane **II.6**, une nouvelle synthèse a été rapportée. L'accès à **II.6** se fait seulement en deux étapes en partant du 3-chloro-2-(chlorométhyl)-1-propène **II.16** commercial.<sup>205</sup> L'oléfine **II.16** a été transformée en cyclopropane **II.17** avec un rendement modeste de 45% à l'aide du dibromocarbène, généré *in situ* à partir du bromoforme à l'aide de NaOH. Les auteurs précisent avoir employé une catalyse par transfert de phase, mais les conditions exactes ne sont pas explicitées. L'ajout de 2.2 équiv de *n*-BuLi sur le *gem*-dibromocyclopropane **II.17** a permis d'obtenir le [1.1.1]propellane **II.6** par deux échanges brome/métal suivis de deux substitutions nucléophiles sur les groupements chlorométhyléniques. La réaction est très exothermique et des températures basses (-50 °C) sont nécessaires pour ne pas vaporiser le [1.1.1]propellane **II.6** et éviter qu'il ne s'oligomérisse. Les auteurs décrivent un traitement aqueux préalable à une distillation sous vide conduisant à une solution du [1.1.1]propellane **II.6** dans un mélange pentane/éther. Afin d'obtenir un rendement en **II.6**, les auteurs l'ont fait réagir avec du thiophénol, PhSH. Le produit bicyclo[1.1.1]pentane soufré **II.18** résultant a été obtenu avec un rendement de 34%, permettant de conclure que le [1.1.1]propellane **II.6** a été formé avec un rendement du même ordre, en supposant que la réaction avec le thiophénol soit quantitative (Schéma 125).

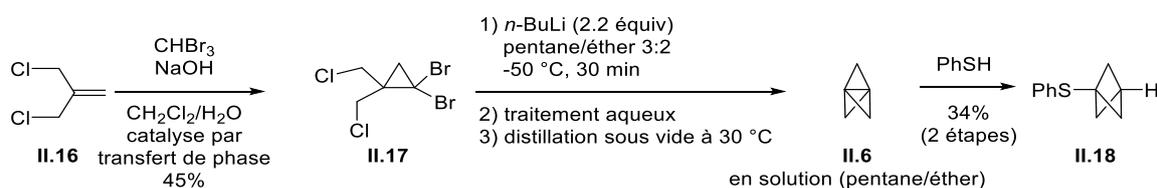


Schéma 125

Cette méthode a été optimisée et une synthèse à grande échelle (85 mmol) a été publiée dans les années 90 (Schéma 126).<sup>206,207</sup> La première étape de cyclopropanation, est toujours réalisée à l'aide du système CHBr<sub>3</sub>/NaOH afin de générer le dibromocarbène mais un mélange eau/pinacol a été utilisé et un éther couronne (dibenzo-18-crown-6) ont été utilisés, l'éther couronne jouant le rôle de catalyseur de transfert de phase. Il a été montré que le pinacol accélèrait la catalyse de transfert de phase pour réaliser la déprotonation de substrats possédant un pKa pouvant aller jusqu'à 27. Les auteurs ont montré que des temps longs (4 à 6 jours) sont nécessaires pour obtenir de bons rendements en *gem*-dibromocyclopropane **II.17**. D'autre part, le traitement de la réaction a également été optimisé, afin d'éviter la formation problématique d'émulsions.

L'addition d'une solution commerciale de MeLi (1.4 M dans l'Et<sub>2</sub>O), au lieu de *n*-BuLi, à -78 °C sur une solution du tétrahalogéno cyclopropane **II.17**, dans le pentane, suivie d'une heure de réaction à 0 °C a été préférée à l'utilisation de *n*-BuLi. Les auteurs ont démontré qu'un flacon d'une solution de MeLi, commercial fraîchement ouvert était nécessaire pour obtenir de bons rendements en **II.6**.<sup>208</sup> La distillation du mélange réactionnel a directement été réalisée, sans traitement aqueux préalable, ce qui a permis d'obtenir le [1.1.1]propellane **II.6** en solution dans un mélange pentane/Et<sub>2</sub>O avec de bons rendements d'environ 80%.<sup>209</sup>

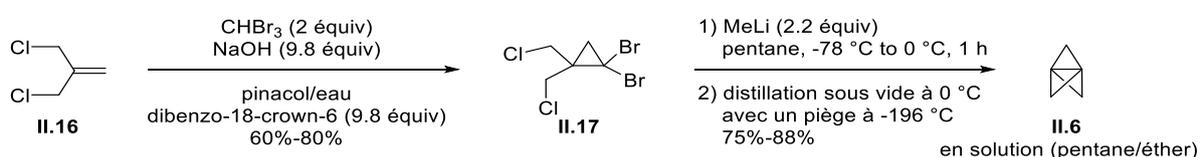


Schéma 126

<sup>205</sup> Semmler, K.; Szeimies, G.; Belzner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6410–6411.

<sup>206</sup> (a) Belzner, J.; Bunz, U.; Semmler, K.; Szeimies, G.; Opitz, K.; Schlüter, A.-D. *Chemische Berichte* **1989**, *122*, 397–398. (b) Alber, F.; Szeimies, G. *Chemische Berichte* **1992**, *125*, 757–758. (c) Amélioration de la formation du tétrahalogénure cyclopropanique: Della, E. W.; Taylor, D. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2986–2996. (d) Lynch, K. M.; Dailey, W. P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4666–4668.

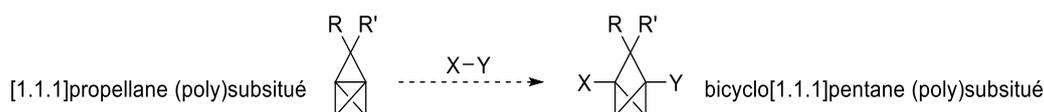
<sup>207</sup> *Org. Synth.* **1998**, *75*, 98.

<sup>208</sup> Une solution de 1.4 M de MeLi a conduit à des rendements de 88% alors qu'une solution de 0.86 M a conduit à des rendements inférieurs à 33%.

<sup>209</sup> Les auteurs additionnent un léger excès de thiophénol sur le [1.1.1]propellane **II.6** afin de doser ce dernier en supposant que la réaction soit totale.

D'autres travaux ont montré qu'il était possible d'utiliser un complexe plus stable,  $\text{MeLi}\cdot\text{LiBr}$ ,<sup>210</sup> ou encore le  $\text{PhLi}$  pour générer le [1.1.1]propellane **II.6** en partant de **II.17**.<sup>190,211</sup> Signalons que le 1,1-dibromo-2,2-chlorométhylcyclopropane **II.17** a depuis été commercialisé à 90% de pureté, ce qui permet d'obtenir le [1.1.1]propellane **II.6** avec de bons rendements.

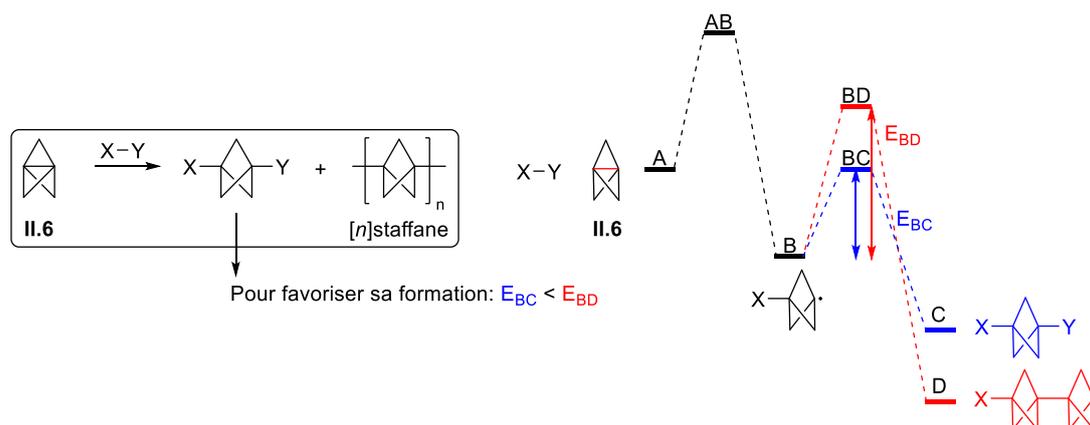
La formation de [1.1.1]propellanes (poly)substitués sur les positions méthyléniques (les « ailes ») reste encore très inexplorée. A notre connaissance, ces composés n'ont, jusqu'à présent, pas été post-fonctionnalisés pour obtenir des bicyclo[1.1.1]pentanes (poly)substitués (Schéma 127). Ainsi les synthèses de [1.1.1]propellanes (poly)substitués existantes ne seront pas traitées ici, en revanche un bref résumé est décrit en Annexe (cf. p. 171.).



### II.3. Fonctionnalisation du [1.1.1]propellane : obtention de bicyclo[1.1.1]pentanes

#### II.3.1. Réactivité

Bien que le [1.1.1]propellane **II.6** soit relativement stable, un large panel de composés a été additionné sur ce composé, entraînant une rupture de la liaison centrale, ce qui permet d'accéder à des bicyclo[1.1.1]pentanes mono- et di-substitués sur les positions en tête de pont.<sup>212</sup> La majorité des réactions passe par des processus radicalaires, ce qui entraîne un risque d'oligomérisation du [1.1.1]propellane **II.6** en  $[n]$ staffanes. Signalons que **II.6** polymérise spontanément en phase liquide au-dessus de 0 °C. Le diagramme énergétique de la réaction entre le [1.1.1]propellane **II.6** et un partenaire noté X-Y montre la formation d'un radical bicyclo[1.1.1]pentane (situé en **B** sur le Schéma 128). L'énergie d'activation de la réaction de combinaison entre ce radical et le radical  $\text{Y}\cdot$  doit être inférieure à l'énergie d'activation de la réaction entre le radical et le [1.1.1]propellane **II.6** ( $E_{BC} < E_{BD}$ ) (Schéma 128).<sup>213</sup> Le même raisonnement est valable pour des processus anioniques, bien que les réactions reposant sur un mécanisme anionique soient rares. Réaliser des analyses théoriques par calcul permettrait de prédire si la réactivité du [1.1.1]propellane envers des partenaires X-Y est favorable ou non.



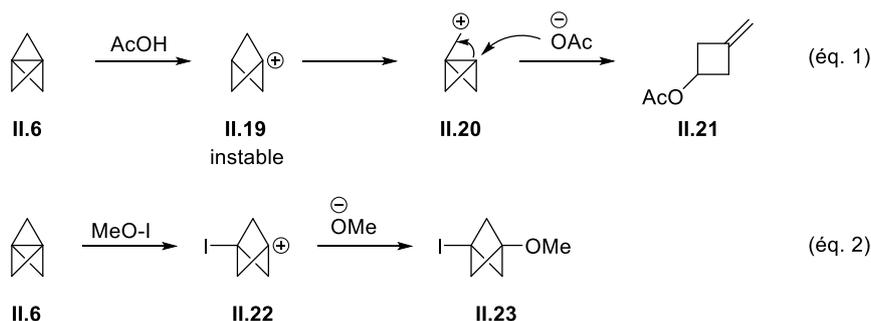
<sup>210</sup> Elliott, L. D.; Knowles, J. P.; Koovits, P. J.; Maskill, K. G.; Ralph, M. J.; Lejeune, G.; Edwards, L. J.; Robinson, R. I.; Clemens, I. R.; Cox, B.; Pascoe, D. D.; Koch, G.; Eberle, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15226–15232.

<sup>211</sup> Gianatassio, R.; Lopchuk, J. M.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Malins, L. R.; Prieto, L.; Brandt, T. A.; Collins, M. R.; Gallego, G. M.; Sach, N. W.; Spangler, J. E.; Zhu, H.; Zhu, J.; Baran, P. S. *Science* **2016**, *351*, 241–246.

<sup>212</sup> Pour une revue synthétique récente voir : Kanazawa, J.; Uchiyama, M. *Synlett* **2019**, *30*, 1–11.

<sup>213</sup> Signalons que le radical bicyclo[1.1.1]pentanique formé en **B** est légèrement plus réactif que le radical *tert*-butyle vis-à-vis d'une réaction d'addition sur le  $\alpha$ -méthylstyrène (constante de vitesse à 25 °C de  $1.4 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$  contre  $4.6 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .) Cf. référence 184.

Notons que le [1.1.1]propellane **II.6** est relativement instable dans des conditions acides, car le cation bicyclo[1.1.1]pentanique **II.19** peut se réarranger en motif méthylène cyclobutane.<sup>186,184,214</sup> Par exemple, en présence d'acide acétique le [1.1.1]propellane **II.6** est transformé en méthylène cyclobutane **II.21**. Une étape de protonation conduit au carbocation bicyclo[1.1.1]pentanique instable **II.19** qui peut se réarranger pour donner le carbocation primaire **II.20**. Une attaque nucléophile de l'ion acétate permet ensuite de libérer le méthylène cyclobutane **II.21** (Schéma 129, éq.1).<sup>202</sup> Dans de rares cas, le carbocation bicyclo[1.1.1]pentanique peut être piégé avant ouverture du cycle. Par exemple, en présence de MeO-I, le [1.1.1]propellane **II.6** conduit au carbocation **II.22** substitué par un iodure en tête de pont. Cet atome d'iode stabilise le carbocation, et retarde la solvolysse dans le méthanol et permet une attaque nucléophile du méthanolate sur la carbocation, délivrant ainsi le bicyclo[1.1.1]pentane disubstitué **II.23** (Schéma 129, éq. 2).<sup>186</sup>



### II.3.2. Obtention de bicyclo[1.1.1]pentanes monosubstitués

Afin d'obtenir des bicyclo[1.1.1]pentanes monosubstitués par des hétéroatomes (phosphore, azote, soufre ou sélénium) ou par des groupements carbonés à partir du [1.1.1]propellane, plusieurs voies de synthèse ont été développées (Schéma 130). Des partenaires contenant une liaison P-H, telles que la diphénylphosphine et le diméthylphosphite, sont des composés qui réagissent efficacement avec le [1.1.1]propellane **II.6** (Schéma 130, voie a).<sup>215</sup> Très récemment, l'addition d'alkyl- ou d'aryl-sulfures sur le **II.6** a été développée, bien qu'il soit connu depuis longtemps que **II.6** puisse réagir avec le thiophénol. Notons que des composés soufrés possédant une fonction amine ou un alcool libre ont pu être utilisés (Schéma 130, voie b).<sup>216</sup> Afin d'obtenir des bicyclo[1.1.1]pentanes comportant une amine en tête de pont, des turbo-amides ( $R_2NMgCl \cdot LiCl$ ) ont été utilisées. La réaction présente l'avantage d'être réalisée directement sur le [1.1.1]propellane **II.6** en solution, sans avoir recours à une distillation (Schéma 130, voie c).<sup>217</sup> De manière intéressante, les liaisons C-H du triéthylsilane et de la triéthylamine sont capables de s'additionner dans la liaison centrale du [1.1.1]propellane **II.6** conduisant aux bicyclo[1.1.1]pentanes substitués par une chaîne éthyle fonctionnalisée, cependant avec de faibles rendements (Schéma 130, voie d).<sup>215,218</sup> De façon similaire, en présence d'un initiateur de type peroxyde, le [1.1.1]propellane **II.6** peut réagir avec une liaison C-H en  $\alpha$  d'une cétone mais le champ d'application de cette réaction reste restreint (Schéma 130, voie e).<sup>215</sup> Afin de substituer le [1.1.1]propellane **II.6** par un groupement carboné, une méthode plus récente consiste à additionner des anions de type 2-azaallyles (formés *in situ* par la déprotonation d'imines *N*-benzylées), sur le [1.1.1]propellane **II.6** pour former des bicyclo[1.1.1]pentanes lithiens qui peuvent être hydrolysés par la suite (Schéma 130, voie f).<sup>219</sup>

<sup>214</sup> Kaszynski, P.; McMurdie, N. D.; Michl, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 307–316.

<sup>215</sup> Wiberg, K. B.; Waddell, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2194–2216.

<sup>216</sup> Bär, R. M.; Kirschner, S.; Nieger, M.; Bräse, S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 1373–1382.

<sup>217</sup> (a) Gianatassio, R.; Lopchuk, J. M.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Malins, L. R.; Prieto, L.; Brandt, T. A.; Collins, M. R.; Gallego, G. M.; Sach, N. W.; Spangler, J. E.; Zhu, H.; Zhu, J.; Baran, P. S. *Science* **2016**, *351*, 241–246. Pour les travaux pionniers cf. (b) Wiberg, K. B.; Williams, V. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 369–373. (c) Toops, D. S.; Barbachyn, M. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6505–6508. (d) Hossain, Md. T.; Timberlake, J. W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6282–6285. (e) Bunker, K. D.; Sach, N. W.; Huang, Q.; Richardson, P. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4746–4748. (f) Goh, Y. L.; Tam, E. K. W.; Bernardo, P. H.; Cheong, C. B.; Johannes, C. W.; William, A. D.; Adsool, V. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1884–1887.

<sup>218</sup> Le produit issu de l'addition de la liaison Si-H a également été formé mais de manière minoritaire.

<sup>219</sup> Shelp, R. A.; Walsh, P. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 15857–15861.

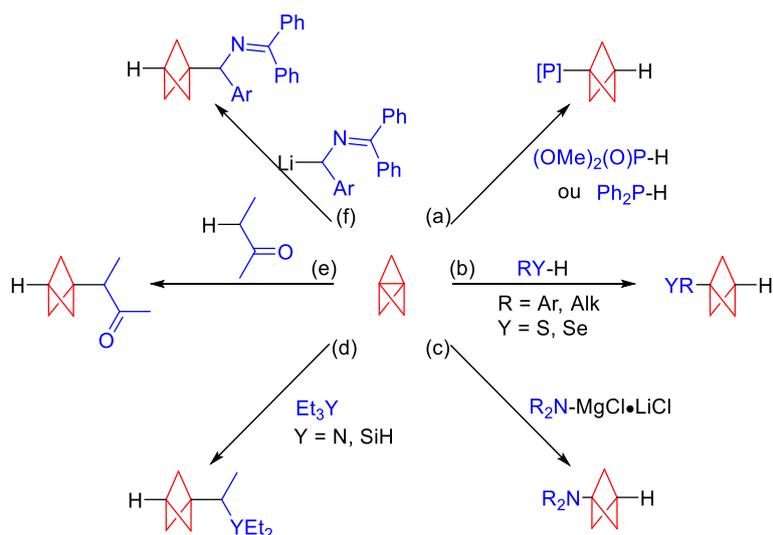


Schéma 130

### II.3.3. Obtention de bicyclo[1.1.1]pentanes disubstitués

Plusieurs di-fonctionnalisations symétriques ou dissymétriques de bicyclo[1.1.1]pentanes ont été réalisées à partir du [1.1.1]propellane **II.6** en une étape (Schéma 131). Sous irradiation, un radical cétyle issu de l'acétylacétone peut s'additionner sur le C1 du propellane entraînant une rupture de la liaison centrale qui, après combinaison avec un second radical cétyle, permet d'isoler la dicétone bicyclo[1.1.1]pentanique **II.24**.<sup>210,220</sup> Signalons, que la 1,3-dicétone bicyclo[1.1.1]pentanique **II.24** constitue un intermédiaire clé pour accéder à une diversité de composés incorporant le motif bicyclo[1.1.1]pentane (Schéma 131, voie a).<sup>206(c)</sup> La réaction entre le [1.1.1]propellane **II.6** et le diphenylsulfure ou le diphenylsélénure a permis d'obtenir des bicyclo[1.1.1]pentanes disubstitués par les groupements soufrés ou sélénés.<sup>215,221</sup> Il a également été possible d'obtenir des sélénobicyclo[1.1.1]pentanes dissymétriques par réaction avec des organoséléniums de type PhSeX (Schéma 131, voie b).<sup>221,222</sup> De plus, la réaction entre le [1.1.1]propellane **II.6** et le di-*tert*-butylazodicarboxylate, en présence de dérivés d'hydrazine a été développée et des bicyclo[1.1.1]pentane-1-amines substitués en C3 ont été obtenues (Schéma 131, voie c).<sup>223</sup> La réaction entre le NO<sub>2</sub> et le [1.1.1]propellane **II.6** a conduit au bicyclo[1.1.1]pentane dinitré **II.25** (Schéma 131, voie d).<sup>215</sup> Le traitement du [1.1.1]propellane **II.6** par des halogénures divers, dont des iodures d'alkyle, mène à la formation de bicyclopentanes dissymétriques substitués par une chaîne carbonée et par un atome d'halogène. Ces halogénures peuvent être les précurseurs de composés organométalliques et notamment d'organolithiens en réalisant un échange halogène/métal (Schéma 131, voie e).<sup>214,215,224,225</sup> Notons que, la transformation de **II.6** en réactif de Grignard puis la réaction de l'organométallique résultant avec un électrophile a été étudiée à plusieurs reprises (Schéma 131, voie f). La synthèse de réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques feront l'objet du paragraphe suivant.

<sup>220</sup> Kaszynski, P.; Michl, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4593–4594.

<sup>221</sup> Bär, R. M.; Heinrich, G.; Nieger, M.; Fuhr, O.; Bräse, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 1172–1180.

<sup>222</sup> Marinuzzi, M.; Fulco, M. C.; Rizzo, R.; Pellicciari, R. *Synlett* **2004**, No. 6, 1027–1028.

<sup>223</sup> Kanazawa, J.; Maeda, K.; Uchiyama, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17791–17794.

<sup>224</sup> Messner, M.; Kozhushkov, S. I.; Meijere, A. de. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, No. 7, 1137–1155.

<sup>225</sup> Caputo, D. F. J.; Arroniz, C.; Dürr, A. B.; Mousseau, J. J.; Stepan, A. F.; Mansfield, S. J.; Anderson, E. A. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5295–5300.

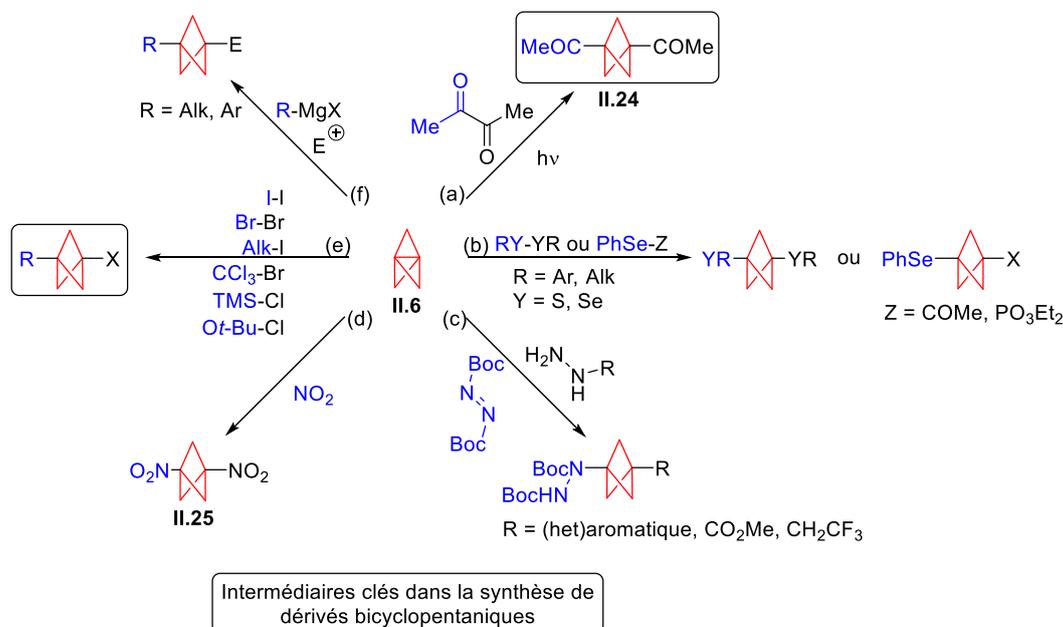


Schéma 131

### II.3.4. Réactifs de Grignard bicyclopentaniques

Les réactifs de Grignard bicyclopentaniques ont été moins étudiés que leurs équivalents lithiés. Cependant ces organométalliques tertiaires constituent des nucléophiles plus doux que les lithiens. La synthèse des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques s'effectue en une étape à partir du [1.1.1]propellane **II.6** par traitement avec un réactif de Grignard. Ce dernier s'additionne sur le carbone en tête de pont et entraîne la rupture de la liaison C1-C3 du [1.1.1]propellane **II.6**. En revanche, les temps de réaction varient et peuvent prendre jusqu'à 1 semaine. La réaction dépend fortement du réactif de Grignard additionné, et aucune méthode robuste et générale n'a encore été développée.

Lorsque des réactifs de Grignard d'alkyle (*t*-Bu, Cy, *i*Pr) ont été ajoutés au [1.1.1]propellane **II.6**, la formation des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques a nécessité 48 h de réaction à température ambiante (Schéma 132, éq. 1).<sup>226</sup> En revanche, pour former des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués par un phényle en C3, l'utilisation du 1,4-dioxane a été nécessaire impliquant une préparation du [1.1.1]propellane **II.6** et de PhMgBr dans ce solvant.<sup>227</sup> De plus, un temps de réaction de 6 jours a été requis pour obtenir une conversion complète de **II.6** en bicyclo[1.1.1]pentane **II.26** (Schéma 132, éq. 2).

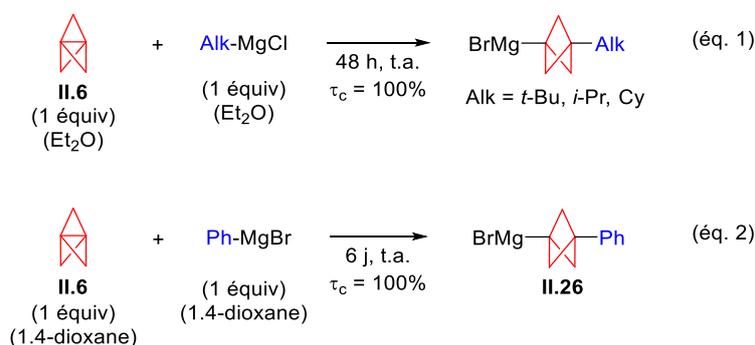


Schéma 132

D'autres travaux, concernant l'addition de réactifs de Grignard aromatiques sur le [1.1.1]propellane **II.6**, ont montré que les substituants en *para* du cycle aromatique influent sur le rendement en réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques.<sup>224</sup> Signalons que des solvants classiques pour réaliser la synthèse de magnésiens

<sup>226</sup> Rehm, J. D. D.; Ziemer, B.; Szeimies, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 2079–2085.

<sup>227</sup> Le *n*-pentane a été enlevé avec une seringue.

(Et<sub>2</sub>O ou THF) ont été utilisés. Le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **II.26**, correspondant à l'addition de PhMgBr sur le [1.1.1]propellane **II.6**, a été obtenu avec 80% de rendement (rendement obtenu après hydrolyse de l'organométallique) (Tableau 17, entrée 1). Le bromure de *para*-propylphénylmagnésium conduit quasiment quantitativement au réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **II.28**. En revanche, échanger le *n*-propyle par un *n*-butyle, mène à une chute du rendement du bicyclo[1.1.1]pentane **II.29** à 65% (Tableau 17, entrées 2 et 3). En présence d'un substituant électro-attracteur comme le fluor, le produit **II.30** obtenu après hydrolyse a été isolé avec un rendement de 60%, alors que l'addition du réactif de Grignard biphenylique a conduit au produit souhaité **II.13** avec un faible rendement de 13% (Tableau 17, entrées 4 et 5). Les auteurs expliquent les faibles rendements par une mauvaise solubilité des réactifs de Grignard dans l'Et<sub>2</sub>O et c'est pourquoi des réactifs de Grignard vinyliques et allyliques n'ont pas pu être utilisés.

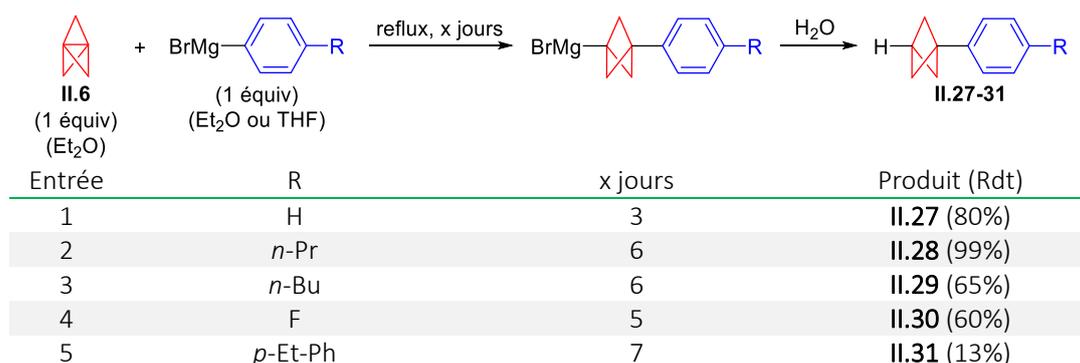
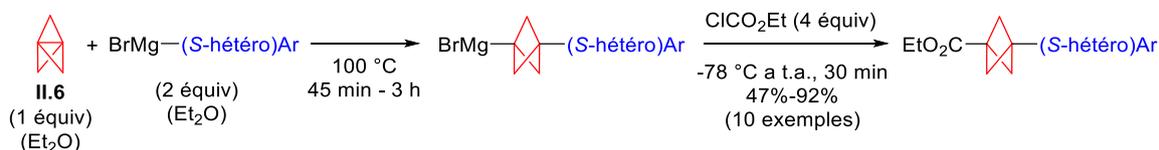


Tableau 17

Une synthèse alternative a été développée et des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques diversement substitués par des (*S*-hétéro)aromatiques en positions C3 ont été obtenus avec de bons rendements (47%-92%) et les temps de réaction sont courts (45 min ou 3 h).<sup>190</sup> Les auteurs ont utilisé une condensation du réactif de Grignard résultant sur l'éthylchloroformate (4 équiv) pour, d'une part quantifier le taux de réactif de Grignard formé et, d'autre part confirmer la possibilité de fonctionnaliser le metallabicyclopentane en ajoutant un électrophile au milieu réactionnel. La réaction tolère la présence de groupes électro-donneurs en position *ortho*, *mé*ta et *para*, tels qu'un méthyle, un méthoxy et un triméthylsilyle sur le réactif de Grignard intermédiaire (Tableau 18, entrées 2-4). Un alcyne est également toléré dans la réaction (Tableau 18, entrée 5). La présence de groupes électro-attracteurs (Cl, F, OCF<sub>3</sub>), a conduit à une baisse du rendement en produits bicyclo[1.1.1]pentaniques (47% à 61%) (Tableau 18, entrées 6 à 9). Un réactif de Grignard hétéroaromatique, le chlorure de thiophène-3-ylmagnésium a également été additionné sur le [1.1.1]propellane **II.6** pour fournir, après réaction avec le chloroformate, l'ester **II.41** incorporant un thiophène (84%) (Tableau 18, entrée 10).

L'addition d'une large diversité de réactif de Grignard sur le [1.1.1]propellane **II.6** est possible, ce qui conduit à une bibliothèque de réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques dans des temps de réaction relativement courts. Cette méthode repose toutefois sur des conditions dangereuses, une température de 100 °C dans l'Et<sub>2</sub>O doit être utilisée (tube scellé). Des précautions particulières doivent être prises et un matériel adapté doit être utilisé.



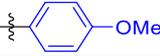
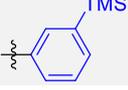
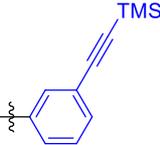
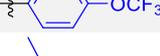
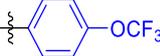
Entrée	(S-hétéro)Ar	Produit (Rdt)
1		<b>II.32</b> (89%)
2		<b>II.33</b> (92%)
3		<b>II.34</b> (78%)
4		<b>II.35</b> (74%)
5		<b>II.36</b> (84%)
6		<b>II.37</b> (60%)
7		<b>II.38</b> (47%)
8		<b>II.39</b> (61%)
9		<b>II.40</b> (60%)
10		<b>II.41</b> (84%)

Tableau 18

### III- FONCTIONNALISATION DE BICYCLO[1.1.1]PENTANES PAR COUPLAGES CROISÉS

La fonctionnalisation des bicyclo[1.1.1]pentanes par couplage croisé n'a jusqu'alors été que très peu exploitée. Deux approches peuvent être considérées (Schéma 133):

1) Le couplage croisé peut s'effectuer entre un halogénobicyclo[1.1.1]pentane et un dérivé organométallique. Cependant, les halogéno bicyclo[1.1.1]pentanes sont des (pseudo)halogénures d'alkyle tertiaires qui ne sont pas de bons partenaires dans les couplages croisés. En effet, lorsque ce type de substrat est utilisé, l'élimination réductrice permettant la libération du produit de couplage possède une barrière énergétique élevée, ralentissant considérablement le cycle catalytique.<sup>228</sup> A notre connaissance, seuls quelques exemples de couplages croisés entre des halogénures d'alkyle tertiaires et des réactifs de Grignard allyliques ou benzyliques existent et reposent sur une catalyse au cobalt<sup>229</sup> ou à l'argent.<sup>230</sup> De plus, les halogéno bicyclo[1.1.1]pentanes peuvent, par solvolysse, conduire aux cations bicyclo[1.1.1]pentaniques qui peuvent se réarranger en 3-méthylène cyclobutyles.<sup>186</sup> Les halogéno bicyclo[1.1.1]pentanes sont relativement instables ce qui les rend difficile à purifier et donc difficile à impliquer dans des couplages croisés.<sup>224,225</sup>

2) Le couplage peut aussi être réaliser entre des dérivés halogénés et des dérivés métalla-bicyclo[1.1.1]pentanes. Quelques exemples de métalla-bicyclo[1.1.1]pentanes impliqués dans des couplages croisés sont décrits dans la bibliographie. Cette seconde approche présente l'avantage de rendre possible l'introduction éventuellement tardive du motif bicyclo[1.1.1]pentane sur des molécules fonctionnalisées et, c'est à ce type de couplage auquel nous nous sommes intéressés.

<sup>228</sup> Cheung, M. S.; Sheong, F. K.; Marder, T. B.; Lin, Z. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7480–7488.

<sup>229</sup> (a) Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4137–4139. (b) Ohmiya, H.; Tsuji, T.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5640–5648.

<sup>230</sup> Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 969–971.

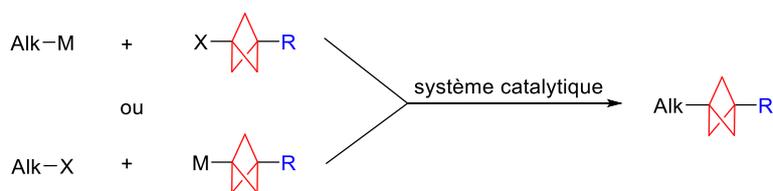


Schéma 133

L'étude bibliographique résumera les couplages croisés impliquant des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques et seul des catalyseurs à base de palladium ont été utilisés pour relever ce défi. Notre objectif a consisté à trouver une alternative au palladium pour réaliser des couplages impliquant des métalla-bicyclo[1.1.1]pentanes, c'est pourquoi les systèmes catalytiques décrits dans la bibliographie capables d'induire un couplage entre un alkyle Grignard tertiaire ou un alkylzincique tertiaire et un halogénure d'alkyle seront passés en revue. Une classification selon le métal utilisé a été choisie.

### III.1. Couplages croisés impliquant des métalla-bicyclo[1.1.1]pentanes

#### III.1.1. Réactifs de Grignard

En 1999, le premier couplage croisé entre des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques et des bromures (hétéro)aromatiques a été développé et utilisant une catalyse au palladium [PdCl<sub>2</sub>(dppf)].<sup>226</sup> La réaction a été réalisée dans le 1,4-dioxane, à température ambiante, pendant 48 h.<sup>231</sup> Signalons que les réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués par un groupement alkyle en position C3 ont été utilisés en solution dans l'Et<sub>2</sub>O alors que le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **II.26** comportant un phényle en C3 a été utilisé en solution dans le 1,4-dioxane. Le couplage tolère un grand nombre de groupes fonctionnels sur le partenaire bromé [CF<sub>3</sub> **II.42** (73%), TMS **II.44** (96%), Cl, OMe, furanyle **II.43** (56%), pyridyle] et conduit aux produits de couplage avec des rendements généralement supérieurs à 85% (Schéma 134). Il est également possible de coupler des dibromo- ou tribromo- (*N*-hétéro)aromatiques permettant d'obtenir les produits de couplage (hétéro)aromatiques substitués par 2 ou 3 bicyclo[1.1.1]pentanes avec d'excellents rendements (**II.45**, 98%). Cependant, le couplage du réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique avec tous les bromes présents sur l'(hétéro)aromatique, nécessite un excès du réactif de Grignard (environ 2 équiv par atome de brome). Les auteurs mentionnent que l'utilisation d'une catalyse au nickel n'a pas fourni les produits de couplage souhaités mais ne précisent pas les conditions exactes utilisées.

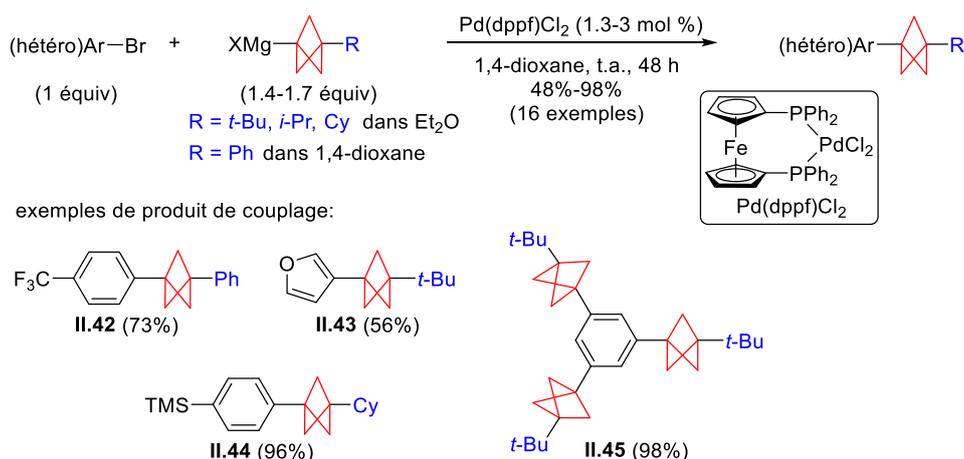
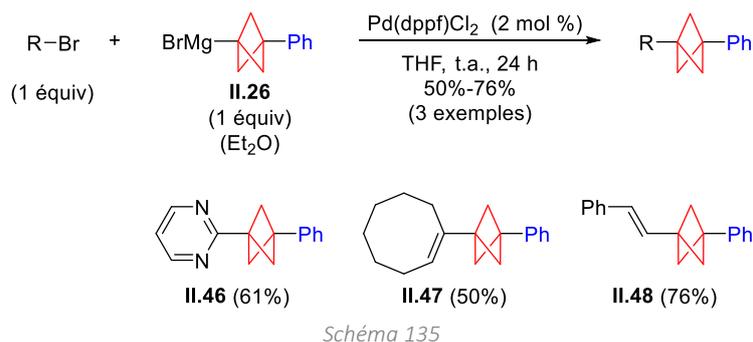


Schéma 134

Le même catalyseur, PdCl<sub>2</sub>(dppf), a été utilisé pour réaliser le couplage du réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **II.26** substitué par un phényle en C3 (synthétisé dans l'Et<sub>2</sub>O), avec la

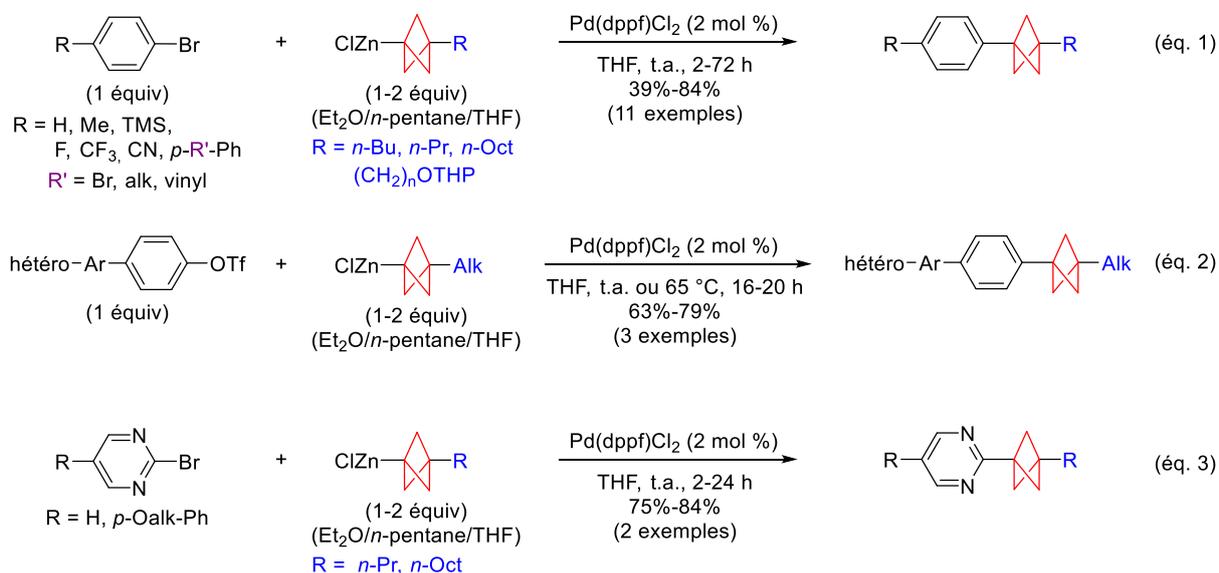
<sup>231</sup> Les auteurs partent du principe que les réactifs de Grignard ont été formés quantitativement à partir du [1.1.1]propellane **II.6** et que celui-ci a été obtenu à partir du tétrahalogénure cyclopropanique **II.17** avec un rendement estimé autour de 70%.

2-bromopyrimidine et avec deux bromures vinyliques (Schéma 135).<sup>224</sup> Signalons, que l'utilisation de la 3-iodopyridine n'a pas conduit au produit de couplage souhaité.<sup>232</sup>



### III.1.2. Organozinciques

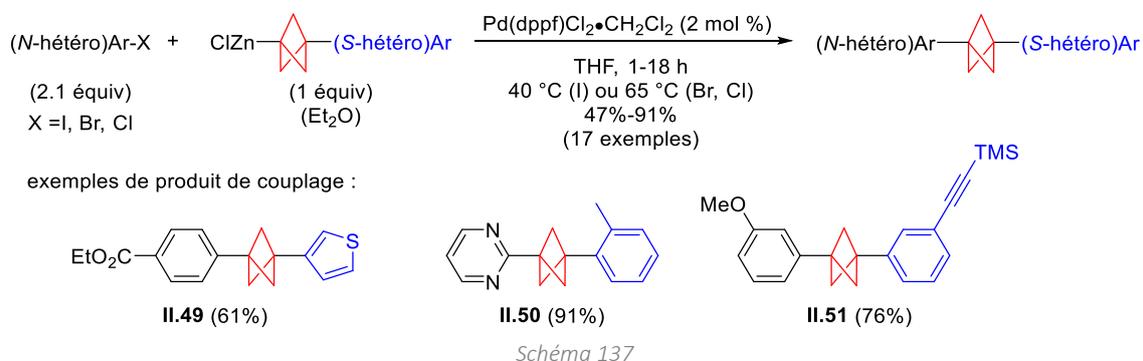
Pour améliorer la tolérance fonctionnelle du couplage, des zinciques du bicyclo[1.1.1]pentanes ont été utilisés. Grâce à l'utilisation de ces zinciques, la présence de substituants tels qu'un nitrile, un triméthylsilyle, un trifluorométhyle et un fluorure sur le bromure aromatique sont tolérées, ainsi que des groupements aryles (Schéma 136, éq. 1). Le couplage a été étendu à des bromures ou triflates pyridiniques (Schéma 136, éq. 2 et 3). Le plus grand inconvénient de ce couplage est la nécessité de former au préalable les zinciques du bicyclo[1.1.1]pentane en trois étapes à partir du [1.1.1]propellane II.6. Ce dernier est d'abord transformé en iodure qui, par échange halogène-métal avec le MeLi, permet d'accéder à l'organolithien correspondant et cet organolithien est ensuite transformé en organozincique par transmétallation avec ZnCl<sub>2</sub>. L'utilisation du MeLi réduit la diversité des groupes pouvant être présents en C3 sur le bicyclo[1.1.1]pentane. Des organozinciques substitués par des chaînes carbonées en C3 ont surtout été utilisés.



Des travaux complémentaires réalisés par l'équipe de Knochel en 2017, reposent également sur un couplage de type Negishi, entre des zinciques du bicyclo[1.1.1]pentanes substitués par des (S-hétéro)aromatiques et des halogénures (N-hétéro)aromatiques. Les auteurs mentionnent que le Pd(dppf)•CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> est le meilleur catalyseur mais ils ne donnent aucune autres informations quant aux autres systèmes étudiés. Les zinciques du bicyclo[1.1.1]pentanes n'ont pas été formés à partir des lithiens mais à partir des réactifs de Grignard

<sup>232</sup> Le Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et le NiCl<sub>2</sub>(dppf) ont fourni de moins bons résultats en raison de vitesses de réactions d'homocouplages trop élevées (formation du produit d'homocouplage du bromure aromatique mais également du réactif de Grignard II.26). A titre de comparaison le NiCl<sub>2</sub>(dppf) a conduit aux produits de couplage avec un rendement maximal de 41% avec la 3-iodopyridine.

correspondants par transmétallation avec  $\text{ZnCl}_2$ .<sup>233</sup> Des partenaires iodés, bromés et même chlorés possédant différents substituants (*N*-hétéro)aromatiques ont été couplés. Seuls quelques ajustements des conditions réactionnelles ont été requis (températures élevées pour les bromures et chlorures ainsi que pour les iodures (*N*-hétéro)aromatiques encombrés par une substitution en *ortho*). Des esters et nitriles sont compatibles avec les conditions réactionnelles. Par exemple **II.49**, dont le noyau aromatique est substitué par un ester, a été isolé avec 61% de rendement (Schéma 137).



Ainsi, assez peu d'exemples de couplage entre des (pseudo)halogénures et des métalla-bicyclo[1.1.1]pentanes ont été décrits dans la bibliographie. L'ensemble des couplages s'appuient sur une catalyse au palladium et aucun couplage impliquant des halogénures d'alkyle n'a été décrit.

L'objectif de ce travail de thèse était de mettre au point des conditions réactionnelles permettant d'introduire le bicyclo[1.1.1]pentane sur des molécules saturées et fonctionnalisées par couplage croisé de type Kumada-Corriu, impliquant des métalla-bicyclo[1.1.1]pentanes, en utilisant un système catalytique peu coûteux. Afin de trouver le meilleur système catalytique, une revue de la bibliographie concernant les couplages entre des (pseudo)halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard tertiaires a été réalisée.

### III.2. Couplages croisés entre des (pseudo)halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard d'alkyle tertiaires

Seuls quelques exemples de couplages croisés alkyle-alkyle utilisant des réactifs de Grignard tertiaires sont décrits dans la bibliographie. Les couplages catalysés par des sels de cobalt ou de cuivre sont présentés dans le paragraphe suivant.<sup>234</sup>

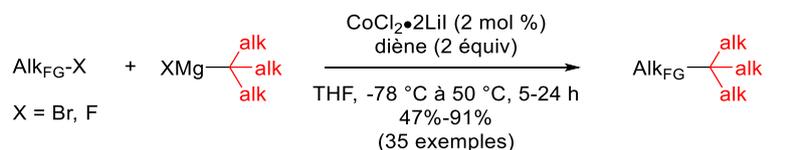
#### III.2.1. Catalyse au cobalt

L'équipe de Kambe a développé des couplages croisés alkyle-alkyle, catalysés par des sels de cobalt en utilisant un diène en tant que ligand (isoprène ou 1,3-butadiène).<sup>131,235</sup> Il a été montré que la présence de Lil était essentielle, bien que son rôle n'ait pas été élucidé. Les halogénures d'alkyle employés sont uniquement primaires, mais ils peuvent être substitués par un vaste panel de fonctions non affectées par le couplage [*N*-hétérocycle **II.52** (60%), thiophène **II.53** (86%), amide **II.54** (73%), ester **II.55** (72%), acétal **II.56** (91%), éther silylé, bromure aromatique et d'alkyle secondaire **II.57** (71%)]. La plupart des exemples implique des bromures d'alkyle mais le couplage a également été étendu à des fluorures d'alkyle, un halogénure qui en temps normal est inerte, en utilisant des temps de réactions longs (24 h). Des réactifs de Grignard d'alkyle tertiaires ont pu être couplés avec des halogénures et les produits résultant de ce couplage, possédant un centre quaternaire, ont été isolés avec des rendements allant de 47% à 91% (Schéma 138).

<sup>233</sup> Les réactifs de Grignard ont été formés dans l'Et<sub>2</sub>O à 100 °C pendant 45 min. Cf. paragraphe A-II.3.4.

<sup>234</sup> Les couplages impliquants des réactifs de Grignard d'alkyle tertiaires bicyclo[1.1.1]pentaniques ont été présentés précédemment et ne seront pas abordés de nouveau.

<sup>235</sup> (a) Iwasaki, T.; Takagawa, H.; Okamoto, K.; Singh, S.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Synthesis* **2014**, *46*, 1583–1592. (b) Iwasaki, T.; Yamashita, K.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3691–3694.



exemples de produit de couplage

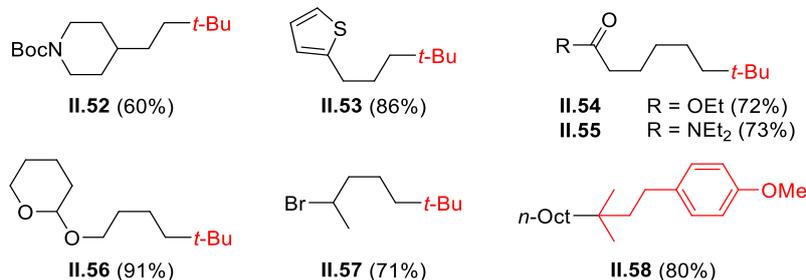


Schéma 138

### III.2.2. Catalyse au cuivre

#### III.2.2.1. (PSEUDO)HALOGÉNURES D'ALKYLE PRIMAIRES

La plupart des couplages alkyle-alkyle impliquant des réactifs de Grignard d'alkyle tertiaires repose sur une catalyse au cuivre. Un système catalytique composé de CuCl<sub>2</sub> et d'un ligand diénique ou alcynique a été utilisé pour réaliser un couplage entre des réactifs de Grignard d'alkyle et des halogénures d'alkyle.<sup>236</sup> Seul un exemple impliquant le chlorure de *tert*-butylmagnésium, **II.61**, a été décrit et, dans ce cas, c'est le 1-phényl-1-propyne qui a été utilisé comme ligand (Schéma 139).<sup>237</sup>

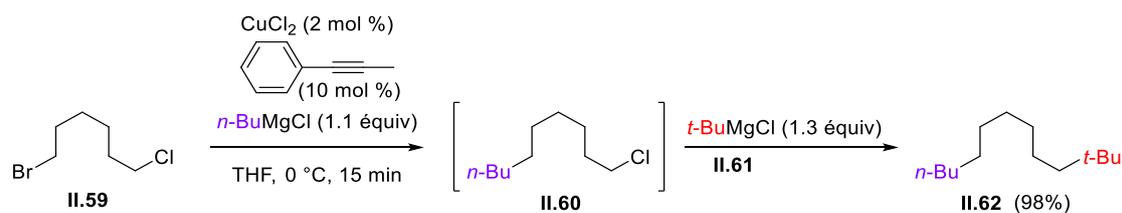


Schéma 139

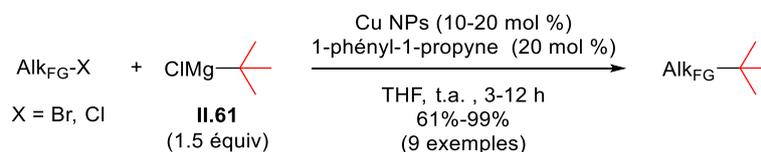
Le 1-phényl-1-propyne a également été associé avec des nanoparticules de cuivre pour réaliser des couplages entre des bromures et chlorures d'alkyle primaires et le réactif de Grignard *tert*-butylique **II.59**.<sup>238</sup> Signalons que les nanoparticules de cuivre sont commerciales et sont constituées de 75% de cuivre et de 25% de Cu<sub>2</sub>O. Le couplage tolère la présence de fonctions ester, alcool,<sup>239</sup> acétal [**II.63** (83%)], phtalimide [**II.64** (61%)], et amide[**II.65** (75%)] (Schéma 140). Les chlorures d'alkyle requièrent des temps de réactions plus longs (12 h) et des températures plus élevées (80 °C) que les bromures. Les nanoparticules peuvent être recyclées en fin de réaction et l'activité catalytique est maintenue après 5 cycles, une diminution étant cependant observée au bout du 6<sup>ème</sup> cycle. L'analyse des nanoparticules après couplage, par diffraction des rayons X, a montré que les nanoparticules contiennent 18% de Cu, 46% de Cu<sub>2</sub>O et 36% de CuO<sub>2</sub>. Cette dernière espèce pourrait être à l'origine de la diminution de la réactivité, mais la formation d'un film de MgO recouvrant les particules n'est pas à exclure pour expliquer sa désactivation.

<sup>236</sup> Iwasaki, T.; Imanishi, R.; Shimizu, R.; Kuniyasu, H.; Terao, J.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8522–8532.

<sup>237</sup> Terao, J.; Todo, H.; Begum, S. A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2086–2089.

<sup>238</sup> Kim, J. H.; Chung, Y. K. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11101.

<sup>239</sup> 2.5 équiv du réactif de Grignard.



exemples de produit de couplage

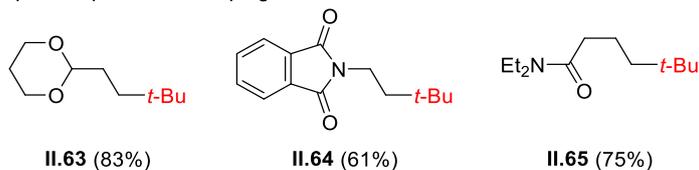
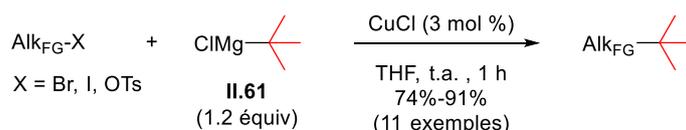


Schéma 140

Le CuCl (3 mol %) a été employé dans des couplages entre des bromures, des iodures et même des tosylates d'alkyle primaires et le chlorure de *tert*-butylmagnésium **II.61**.<sup>240</sup> Les conditions réactionnelles sont simples à mettre en œuvre, puisqu'aucun additif n'est nécessaire et la réaction a été réalisée dans le THF à t.a. pendant 1 h. Le couplage fonctionne avec diverses sources de cuivre, telles que CuCl<sub>2</sub>•H<sub>2</sub>O. De plus, la présence de groupes fonctionnels est tolérée sur le partenaire (pseudo)halogéné [nitrile **II.67** (75%), thiophène **II.68** (87%), acide,<sup>241</sup> alcool,<sup>241</sup> acétal]. La présence d'une cétone a cependant nécessité l'ajout de 4 équiv de *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) en tant qu'additif afin d'obtenir 75% de rendement en produit de couplage **II.66** au lieu de 50% en l'absence de NMP. Malgré l'affinité du cuivre pour l'azote de la pyridine, un substrat contenant une pyridine a été couplé avec succès sans empoisonnement du catalyseur [**II.69** (74%)] (Schéma 141).



exemples de produit de couplage

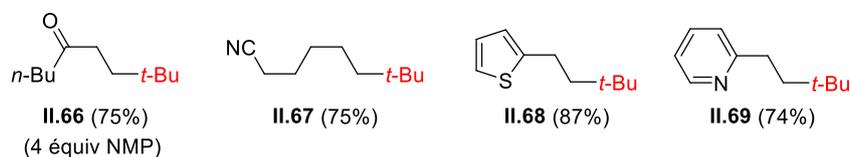


Schéma 141

Un autre exemple de couplage entre le bromure d'octyle et le réactif de Grignard *tert*-butylique a permis d'illustrer l'influence positive de l'ajout de NMP dans le milieu réactionnel.<sup>242</sup> Lorsque le sel de cuivre Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> a été utilisé dans le THF en absence de NMP, un rendement faible en produit de couplage **II.71** a été obtenu (8%). L'ajout de 4 équiv permet d'améliorer considérablement ce résultat, le produit de couplage **II.71** étant isolé avec un rendement de 85% (Schéma 142).

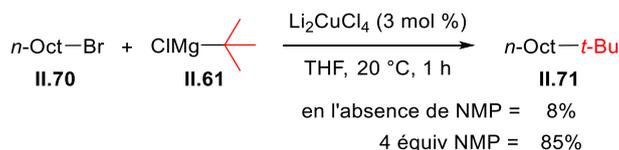


Schéma 142

Ainsi, le cuivre constitue un métal de choix pour coupler le chlorure de *tert*-butylmagnésium **II.61** avec des (pseudo)halogénures d'alkyle primaires. Il est également le seul métal employé pour réaliser un tel couplage avec un (pseudo)halogénure d'alkyle secondaire.

<sup>240</sup> Ren, P.; Stern, L.-A.; Hu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9110–9113.

<sup>241</sup> 2.2 équiv du réactif de Grignard.

<sup>242</sup> Cahiez, G.; Chaboche, C.; Jézéquel, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2733–2737.

### III.2.2.2. (PSEUDO)HALOGÉNURES D'ALKYLE SECONDAIRES

A notre connaissance, seul un exemple de couplage croisé entre un réactif de Grignard d'alkyle tertiaire et un (pseudo)halogénure secondaire a été recensé dans la bibliographie.<sup>243</sup> En présence de CuI, de TMEDA et de LiOMe, le tosylate secondaire **II.72** possédant un noyau aromatique substitué par un CF<sub>3</sub>, réagit avec le chlorure de *tert*-butylmagnésium **II.61** pour conduire au produit de couplage **II.73** avec un rendement modeste de 41% (Schéma 143). Ces conditions de couplage ont été développées pour le couplage entre des tosylates secondaires et des réactifs de Grignard d'alkyle secondaires (*i*Pr, Cy, *i*-Bu, cyclopentane). Il s'agit de l'unique exemple impliquant un réactif de Grignard tertiaire.

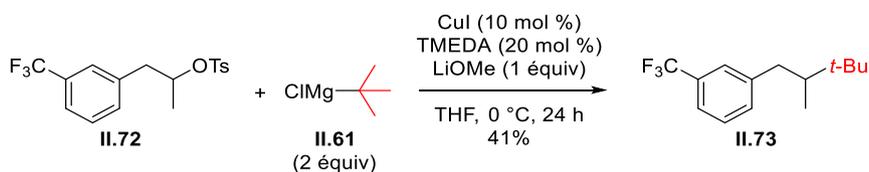


Schéma 143

### III.3. Bilan de l'étude bibliographique et objectifs

Seuls de rares exemples de couplage impliquant des métalla-bicyclo[1.1.1]pentanes ont été décrits dans la bibliographie. Tous reposent sur une catalyse au palladium et aucun d'entre eux utilise des halogénures d'alkyle. Une extension de ces couplages reposant sur un système catalytique peu toxique et peu coûteux serait donc particulièrement souhaitable. L'étude de l'état de l'art concernant les couplages impliquant des réactifs de Grignard tertiaires catalysés par des métaux a permis de montrer que des sels de cobalt et de cuivre étaient des catalyseurs de choix. Il a donc été envisagée de les utiliser pour réaliser des couplages entre des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques et des (pseudo)halogénures primaires et secondaires. (Schéma 144).

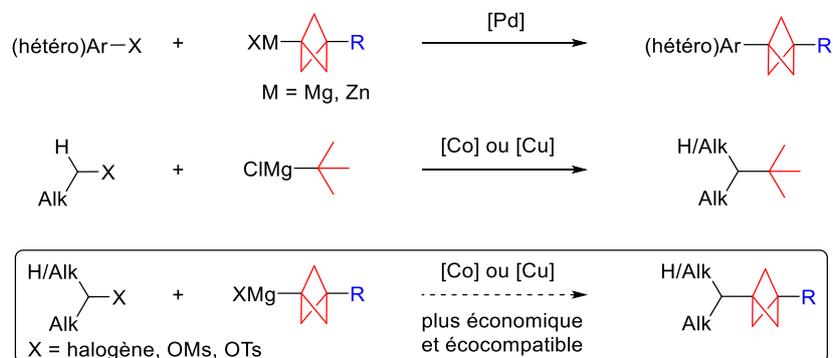


Schéma 144

<sup>243</sup> Yang, C.-T.; Zhang, Z.-Q.; Liang, J.; Liu, J.-H.; Lu, X.-Y.; Chen, H.-H.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11124–11127.

## RÉSULTATS

### B- COUPLAGES CROISÉS DE RÉACTIFS DE GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES

Après la description des synthèses des substrats et de la formation des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques utilisés dans les couplages croisés, les résultats préliminaires de couplages reposant sur une catalyse au cobalt, seront présentés.

Une catalyse au cuivre a ensuite été mise au point afin de mener à bien les couplages croisés. Les résultats seront classés selon le type de substrats (primaires puis secondaires). Une optimisation, dépendant du type de substrats impliqués dans le couplage, précédera la généralisation du couplage.

#### I- SYNTHÈSE DE (PSEUDO)HALOGÉNURES PRIMAIRES ET SECONDAIRES

Une partie des iodures primaires et secondaires, décrits dans le « Chapitre I », a été utilisée dans ce chapitre. Leur synthèse ne seront pas redécrites ici.

##### I.1. Synthèse d'ester sulfoniques primaires

Les mésylates et tosylates primaires **S.37**, **S.38** ont été synthétisés à partir de l'alcool **3** par utilisation du chlorure de mésyle (MsCl) ou du chlorure de tosylate (TsCl) en présence de Et<sub>3</sub>N dans le dichlorométhane avec d'excellents rendements (97% et 91% respectivement) (Schéma 25).

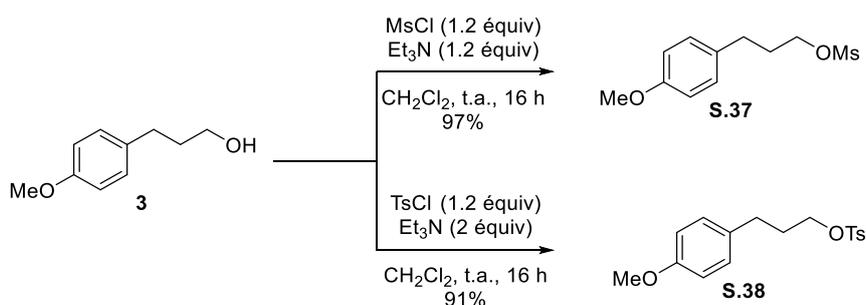


Schéma 145

Le mésylate **S.39** possédant un alcool protégé a été synthétisé à partir de l'alcool commercial **4** en une étape (MsCl, Et<sub>3</sub>N, t.a.) avec un excellent rendement de 97%. De même, le mésylate **S.40** comportant un dihydropyrane a été synthétisé par mésylation de l'alcool **105**, en revanche il a été isolé avec un rendement modeste (25%) (Schéma 146).

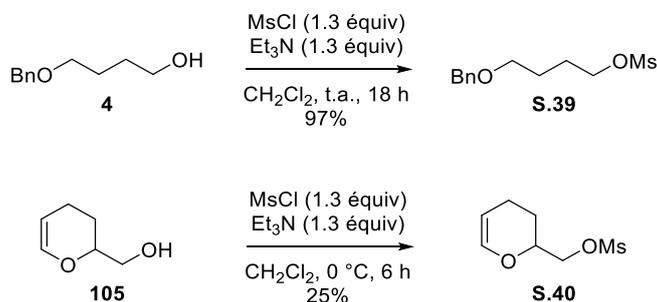


Schéma 146

Le mésylate **S.41** possédant un bromure aromatique a été synthétisé à partir de l'acide **14** par réduction de l'hydroxy-acide suivie d'une étape de mésylation et le mésylate **S.41** a été obtenu quantitativement (Schéma 147).

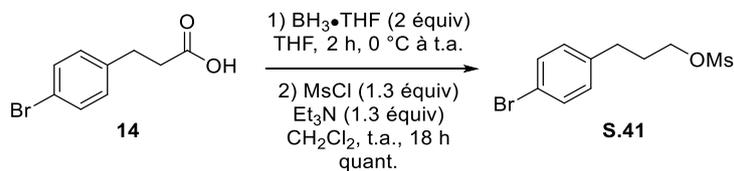


Schéma 147

Le mésylate **S.42** comportant un groupement ester a été synthétisé à partir de la lactone **106** en deux étapes. L'ouverture du cycle en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans le MeOH a conduit à l'alcool **107** qui a été isolé avec un faible rendement sûrement en raison de sa volatilité (point d'ébullition : 199.6 °C à 760 mmHg). En revanche, la transformation de **107** en **S.42** a été réalisée avec un bon rendement de 84% (Schéma 148).

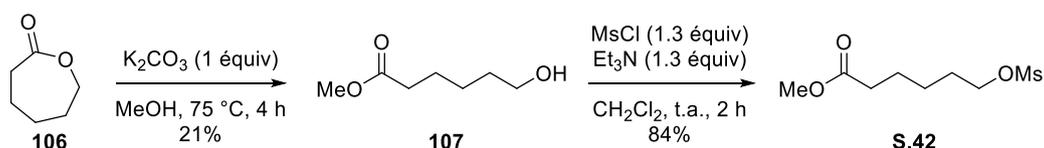


Schéma 148

## I.2. Synthèse de (pseudo)halogénures secondaires

### I.2.1. Esters sulfoniques

Plusieurs esters sulfoniques de la *N*-Boc-4-hydroxypipéridine ont été synthétisés. Le tosylate de la *N*-Boc-4-hydroxypipéridine **S.43** a été synthétisé à partir de l'alcool **51** correspondant par tosylation ( $\text{TsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , 82%). L'alcool **51** a également été transformé en ester sulfonique **S.44** en présence du chlorure d'*o*-toluènesulfonyl (1.5 équiv) et de  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 équiv) avec un rendement modeste de 44%. Malheureusement, le triflate **108**, dont la réaction a été réalisée à -20 °C ( $\text{Tf}_2\text{O}$ , py), s'est révélé être très instable à température ambiante et il s'est dégradé pour donner le produit d'élimination **95** (Schéma 149).

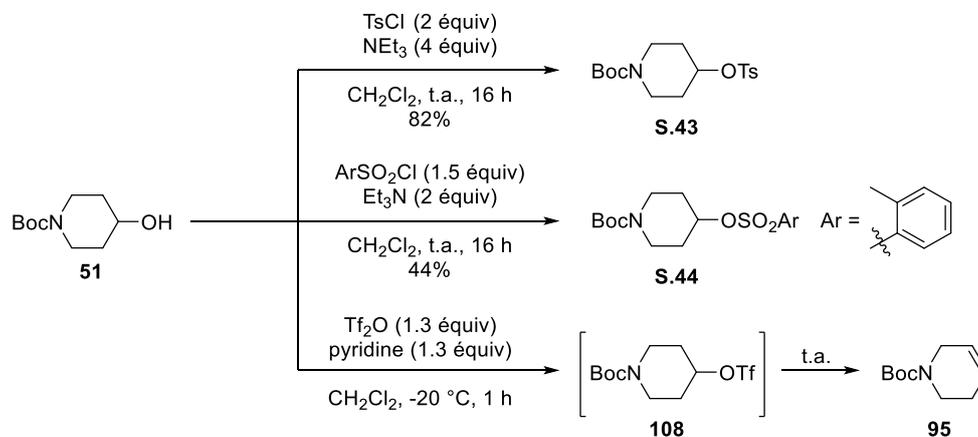


Schéma 149

La 3-hydroxy-*N*-Boc-pyrrolidine **49** a été transformée en tosylate **S.45** ( $\text{TsCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) avec un rendement modeste de 37% (Schéma 150).

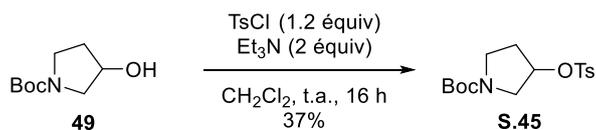
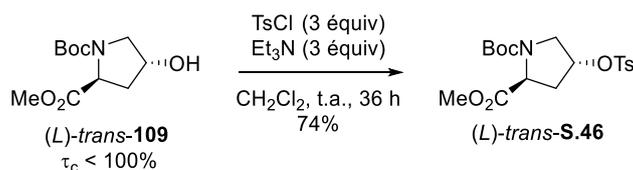


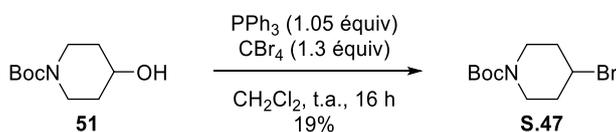
Schéma 150

Le tosylate (*L*)-*trans*-**S.46** a été préparé à partir de la *N*-Boc-3-hydroxy proline commerciale, (*L*)-*trans*-**109**, par tosylation (TsCl, Et<sub>3</sub>N, 74%). Des temps de réaction longs ainsi que des excès de réactifs (TsCl, Et<sub>3</sub>N) ont été nécessaires pour avoir une conversion supérieure à 50% de (*L*)-*trans*-**109** (Schéma 151).

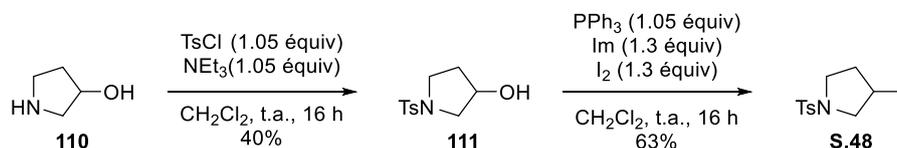


## I.2.2. Halogénures

La 4-bromo-*N*-Boc-pipéridine **S.47** a été synthétisée à partir de l'alcool **51** correspondant à l'aide d'une réaction d'Appel (PPh<sub>3</sub>, CBr<sub>4</sub>). Elle a toutefois été isolée avec un rendement faible de 19% en raison de la présence de sous-produits. Il est probable que des réactions parasites avec le carbamate aient eu lieu. L'utilisation de Br<sub>2</sub> ou de CBr<sub>3</sub>CN à la place de CBr<sub>4</sub> pourrait être envisagée pour améliorer ce résultat (Schéma 152).



La synthèse de la 3-iodo-*N*-tosyl-pyrrolidine **S.48** a été réalisée. Une première étape de protection de l'amine **110** (TsCl, Et<sub>3</sub>N) a permis d'obtenir **111** avec un rendement modeste de 40%,<sup>244</sup> puis une réaction d'Appel (PPh<sub>3</sub>, Im, I<sub>2</sub>) a permis d'isoler le produit **S.48** souhaité avec un rendement de 63% (Schéma 153).



## II- PRÉPARATION DES RÉACTIFS DE GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES

### II.1. Réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitué par un groupement *t*-Bu

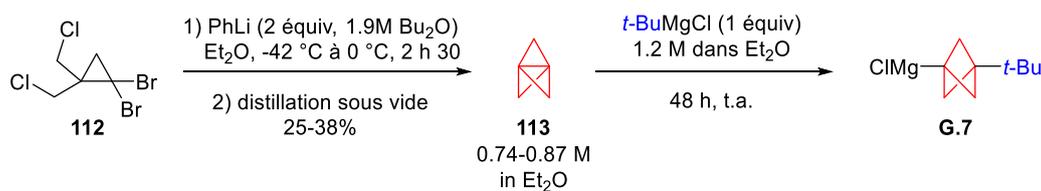
Le motif bicyclo[1.1.1]pentane substitué par un groupement *t*-Bu en tête de pont a déjà été incorporé dans de petits peptides linéaires et cycliques ayant des propriétés antimicrobiennes. La synthèse du peptides incorporant le motif bicyclo[1.1.1]pentane, a notamment été réalisé à partir du réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitué par un groupement *t*-Bu, **G.7**, formé en partant du [1.1.1]propellane **113**, et il a été condensé avec le CO<sub>2</sub> pour conduire à l'acide correspondant.<sup>245</sup> De plus la synthèse du réactif de Grignard **G.7** a l'avantage de ne nécessiter qu'un temps de réaction relativement court (48 h), des conditions douces (température ambiante) et de plus elle est quantitative. C'est pourquoi ce bicyclo[1.1.1]pentane **G.7** a été choisi pour réaliser l'optimisation du couplage.

#### II.1.1. Synthèse du réactif de Grignard **G.7**

<sup>244</sup> Un ajout du TsCl à 0 °C aurait dû être réalisée afin de minimiser la température dans le milieu réactionnel (réaction très exothermique) et ainsi éviter la perte de produit.

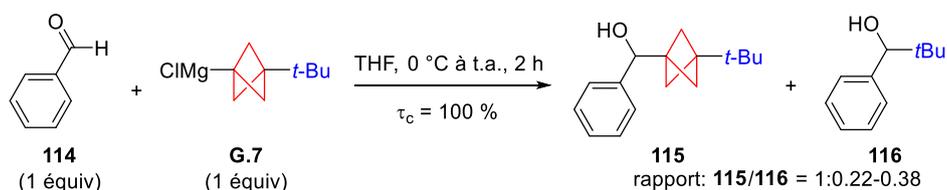
<sup>245</sup> Pritz, S.; Pätzelt, M.; Szeimies, G.; Dathe, M.; Bienert, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1789–1794.

Le réactif de Grignard **G.7** a été synthétisé en deux étapes à partir du tétrahalogéno cyclopropane **112**. Le traitement de **112** en solution dans l'Et<sub>2</sub>O par 2 équiv de PhLi (en solution à 1.9 M dans l'éther dibutylique) à -40 °C suivie d'une montée en température à 0 °C a permis d'obtenir une solution contenant le [1.1.1]propellane **113**. Une distillation sous vide a permis d'obtenir **113** en solution dans l'Et<sub>2</sub>O. Afin que celui-ci ne soit pas contaminé par le bromobenzène, formé au cours des échanges halogène-métal, un vide ne dépassant pas les 50 mbar a été utilisé. Ce vide, peu poussé, ne permet pas de récupérer l'intégralité du [1.1.1]propellane **113** formé, ce qui explique les rendements modestes obtenus (25% à 38%). L'addition du chlorure de *tert*-butylmagnésium en solution dans l'Et<sub>2</sub>O sur la solution du [1.1.1]propellane **113**, suivie d'une agitation à température ambiante dans un tube scellé, a permis d'obtenir le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.7** en 48 h.<sup>246</sup>



### II.1.2. Expériences de contrôle

Afin de s'assurer que le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.7** a bien été formé, son addition sur le benzaldéhyde **114** a été réalisée. Après 2 h de réaction, le benzaldéhyde **114** a été totalement consommé et un mélange de deux alcools, **115** et **116**, a été obtenu. Le composé **115** peut provenir de l'addition du réactif de Grignard **G.7**, et le composé **116** de l'addition du réactif de Grignard *tert*-butylique sur l'aldéhyde (rapport déterminé sur le spectre de la RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel **115/116** = 1:0.22-0,38). Seul le produit **115** a pu être isolé et caractérisé et la formation de **116** a été confirmée par des analyses comparatives avec les spectres RMN <sup>1</sup>H rapporté dans la bibliographie (Schéma 155). Il semblerait que le [1.1.1]propellane **113** n'a pas entièrement été transformé en réactif de Grignard **G.7** et qu'il reste du *t*-BuMgCl dans la solution utilisée.



Pour confirmer ce résultat, d'autres aldéhydes ont également été soumis à l'attaque nucléophile de **G.7**. Dans tous les cas, l'analyse du spectre de la RMN <sup>1</sup>H et des chromatogrammes GC/MS des bruts réactionnels a montré la présence d'un unique produit correspondant au produit d'addition du réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.7** sur l'aldéhyde. Aucune trace d'alcool résultant d'une addition de *t*-BuMgCl sur les aldéhydes utilisés n'a pu être détectée. Cependant, le rendement modeste de 51% n'est pas bien compris (Schéma 156).

<sup>246</sup> Utiliser un tube scellé permet d'assurer une bonne étanchéité et d'éviter toute hydrolyse du réactif de Grignard sur cette période longue.

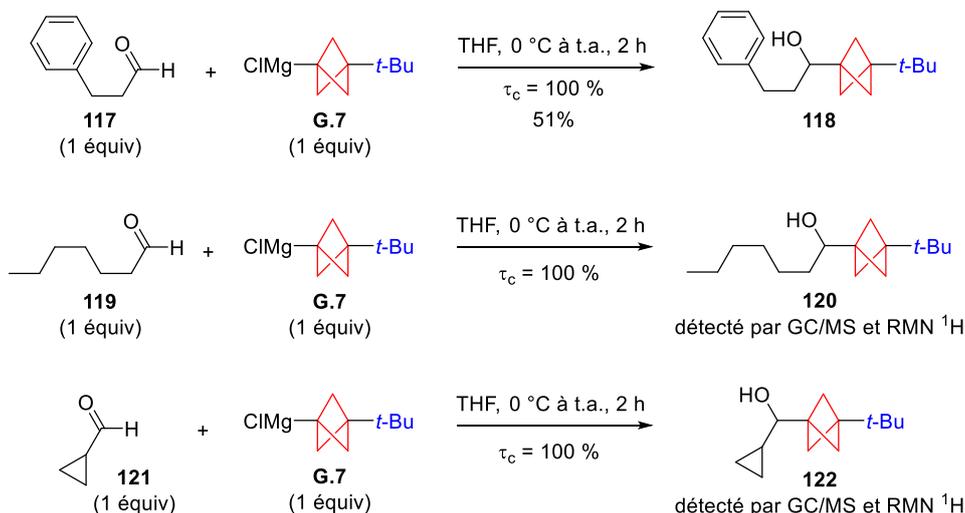


Schéma 156

Les aldéhydes aromatiques étant plus faciles à réduire que les aldéhydes aliphatiques, on peut penser que l'alcool **116** obtenu lors de la réaction entre le benzaldéhyde **114** et le réactif de Grignard **G.7**, il se pourrait qu'un transfert d'électrons puisse prendre place pour conduire aux radicaux **123** et **124**. Le radical  $t\text{-Bu}^\bullet$ , issu de la fragmentation du radical bicyclo[1.1.1]pentanique **124**, pourrait ensuite se coupler avec le radical **123** pour conduire à l'alcool **116** (Schéma 157).

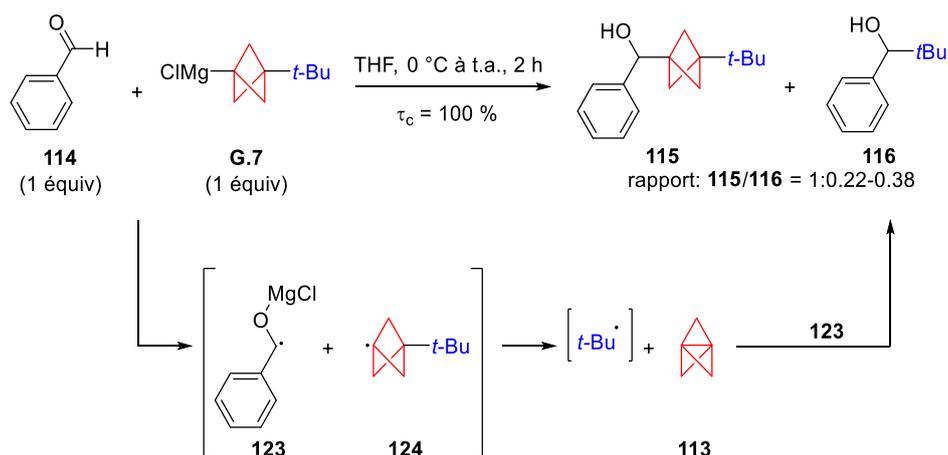


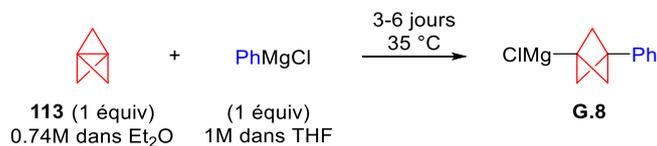
Schéma 157

## II.2. Réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués par des groupements aromatiques

Les motifs bi-aryliques sont très répandus en chimie médicinale. Remplacer un groupement aromatique par le bicyclo[1.1.1]pentane constituerait un bioisostère du motif bi-phényle. C'est pourquoi d'autres réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanes substitués par un aromatique situé en tête de pont ont été synthétisés.

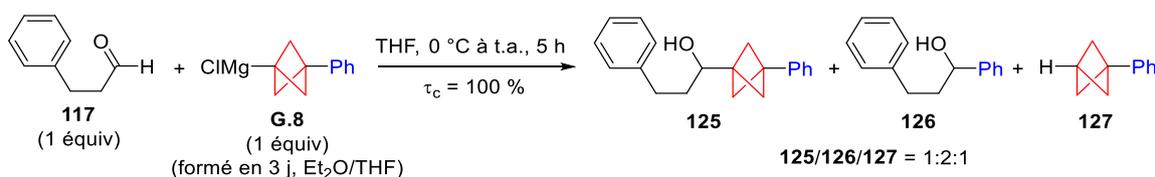
### II.2.1. Synthèse du Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique incorporant un phényle. Réaction de contrôle

Dans la bibliographie, la formation de réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués par des groupements aromatiques nécessite des temps de réaction longs et nécessite un chauffage à 35 °C, au reflux de l' $\text{Et}_2\text{O}$ .<sup>224,226</sup> La formation du réactif de Grignard **G.8** a été testée en traitant le [1.1.1]propellane **113** par 1 équivalent d'une solution de  $\text{PhMgCl}$  dans le THF à 35 °C pendant 3 à 6 jours (Schéma 158).



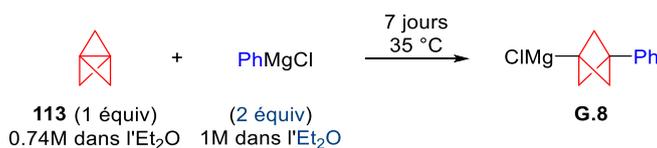
Sch\u00e9ma 158

Apr\u00e8s 3 jours, afin de v\u00e9rifier si le r\u00e9actif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique souhait\u00e9 **G.8** s'\u00e9tait form\u00e9, l'addition du milieu r\u00e9actionnel sur l'hydrocinnamald\u00e9hyde **117** a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 temp\u00e9rature ambiante et le m\u00e9lange a \u00e9t\u00e9 agit\u00e9 pendant 5 h. La formation de trois produits a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e : le produit souhait\u00e9 **125**, ainsi que le produit **126** r\u00e9sultant de l'addition du PhMgCl sur l'hydrocinnamald\u00e9hyde **117** et le produit **127** correspondant \u00e0 l'hydrolyse du r\u00e9actif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique ( $125/126/127 = 1:2:1$ ). La pr\u00e9sence de l'alcool **126** indique que la formation du r\u00e9actif de Grignard **G.8** n'a pas \u00e9t\u00e9 totale apr\u00e8s 3 jours (Sch\u00e9ma 159). La pr\u00e9sence de **127** pourrait provenir d'une faible r\u00e9activit\u00e9 du r\u00e9actif de Grignard **G.8** vis-\u00e0-vis de l'hydrocinnamald\u00e9hyde **117**. En comparant ces r\u00e9sultats avec les r\u00e9sultats obtenus auparavant avec le r\u00e9actif de Grignard substitu\u00e9 par un groupement *t*-Bu, **G.7**, il semble que la pr\u00e9sence d'un groupement ph\u00e9nyle diminue la nucl\u00e9ophilie de **G.8** par rapport \u00e0 **G.7**. Ceci pourrait s'expliquer par des interactions \u00e0 travers l'espace (l'effet « through space ») en raison de l'espace confin\u00e9 existant entre les carbones C1 et C3. Le groupement en C3 pourrait interagir avec le centre m\u00e9tallique en C1 et ainsi moduler la r\u00e9activit\u00e9 du r\u00e9actif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique. Signalons qu'aucune am\u00e9lioration n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e en augmentant le temps de formation de **G.8** de 3 jours \u00e0 6 jours.



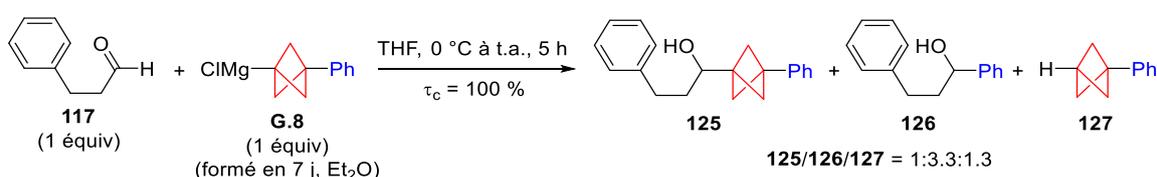
Sch\u00e9ma 159

Dans le but d'obtenir une conversion compl\u00e8te en [1.1.1]propellane **113** en r\u00e9actif de Grignard **G.8**, un exc\u00e8s de PhMgCl a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 (2 \u00e9quiv) et le milieu r\u00e9actionnel a \u00e9t\u00e9 agit\u00e9 pendant 7 jours \u00e0 35 \u00b0C. Signalons que PhMgCl en solution dans l'Et<sub>2</sub>O a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 au lieu du THF (Sch\u00e9ma 160).



Sch\u00e9ma 160

L'addition du r\u00e9actif de Grignard **G.8** sur l'hydrocinnamald\u00e9hyde **117** a ensuite \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e (11 h, t.a.). Cependant, un r\u00e9sultat similaire \u00e0 celui obtenu pr\u00e9c\u00e9demment a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9. En effet, un m\u00e9lange compos\u00e9 du produit souhait\u00e9, **125**, du compos\u00e9 **126** correspondant au produit d'addition de PhMgCl sur l'ald\u00e9hyde **117**, et du compos\u00e9 **127**, correspondant au produit d'hydrolyse du r\u00e9actif de Grignard **G.8**, a \u00e9t\u00e9 obtenu. La pr\u00e9sence largement majoritaire de l'alcool **126** ( $125/126/127 = 1:3.3:1.3$ ) peut s'expliquer par l'utilisation initiale d'un exc\u00e8s de PhMgCl lors de la pr\u00e9paration de **G.8** et de la nucl\u00e9ophilie plus importante de PhMgCl par rapport \u00e0 **G.8** (Sch\u00e9ma 161). Ces exp\u00e9riences n'ont donc pas permis d'\u00e9tablir la concentration exacte du r\u00e9actif de Grignard **G.8** apr\u00e8s addition de PhMgCl sur le [1.1.1]propellane **113**.

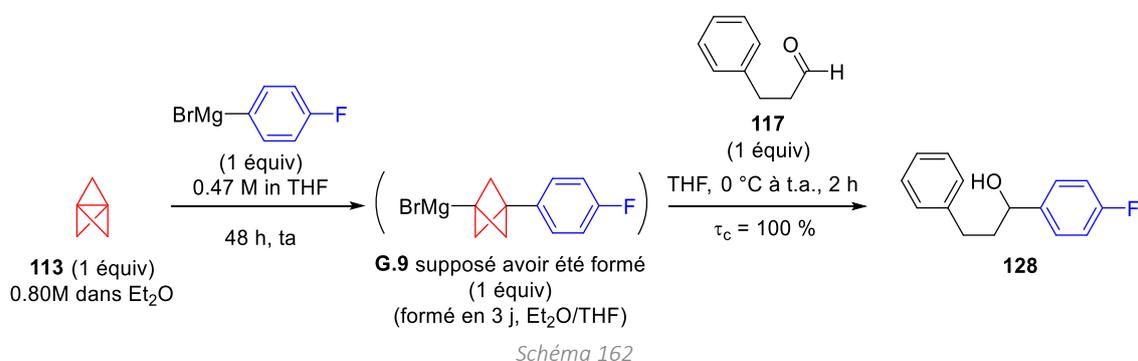


Sch\u00e9ma 161

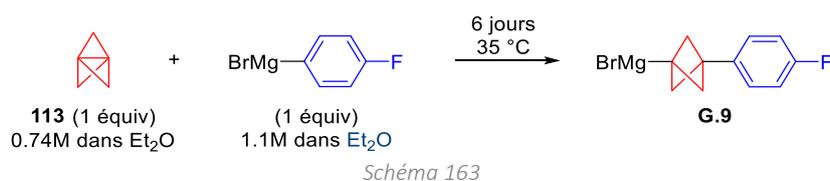
Les couplages impliquant **G.8** seront réalisés à partir du mélange obtenu après réaction entre le [1.1.1]propellane **113** et 2 équiv d'une solution de PhMgCl dans l'éther à 35 °C pendant 7 jours.

## II.2.2. Synthèse du Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique incorporant un *p*-F-phényle. Réaction de contrôle

Le *para*-fluoro phényle constitue un motif important pour les chimistes médicaux, puisque le fluor permet d'empêcher l'oxydation du phényle par le cytochrome P450. Cette oxydation entraîne la formation de composés électrophiles qui sont souvent à l'origine de la toxicité d'un médicament. La stabilité accrue des composés *p*-fluoro phényles provient du fait que la liaison C-F est très forte.<sup>247</sup> La synthèse du réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.9**, substitué en C3 par un motif *p*-F-phényle, a donc été entreprise. Cependant, le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitué par un fluorobenzène **G.9** n'a pas été obtenu après addition d'une solution du bromure de *p*-fluorophényle magnésium dans le THF sur le [1.1.1]propellane **113** (48 h, THF, t.a.). En effet, une addition du milieu réactionnel sur l'aldéhyde **117** a conduit exclusivement à l'alcool **128** résultant de la condensation du bromure de *p*-fluorophényle magnésium. L'utilisation du bromure de *p*-fluorophényle magnésium en solution dans le THF pourrait être à l'origine de ce résultat puisqu'une faible solubilité de l'organométallique dans ce solvant a été constatée (solution trouble).



Afin d'améliorer la formation du réactif de Grignard **G.9**, le [1.1.1]propellane **113** a été traité par 1 équivalent d'une solution du bromure de *para*-fluorophényle magnésium dans l'éther et le mélange réactionnel a été agité pendant 6 jours à 35 °C (Schéma 163).



L'addition du mélange réactionnel résultant sur l'hydrocinnamaldéhyde **117** a ensuite été réalisée et le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 5 h. L'analyse du spectre RMN <sup>19</sup>F du brut réactionnel montre la présence d'un grand nombre de produits fluorés. L'examen du spectre RMN <sup>1</sup>H montre que, dans le mélange complexe de composés formés, se trouvent le produit souhaité **129**, le produit d'addition du réactif de Grignard aromatique **128** ainsi que le produit d'hydrolyse **135**. Signalons que l'alcool **128**, issu de la condensation du *p*-F-PhMgBr sur l'aldéhyde **117**, est majoritaire (**129/128/130** = 1:1.3:0.9). La présence de **128** laisse supposer que la formation de **G.9** n'a pas été totale tandis que la formation de **130** semble indiquer que le réactif de Grignard **G.9** n'est pas très réactif vis-à-vis de l'aldéhyde **117** (Schéma 164).

<sup>247</sup> Energie de dissociation de H<sub>3</sub>C-F : ΔH<sub>C-F</sub> = 115 kcal/mol. A titre comparatif pour H<sub>3</sub>C-H ΔH<sub>C-H</sub> = 104.9 kcal/mol. Blanksby, S., J.; Ellison, B., G. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.

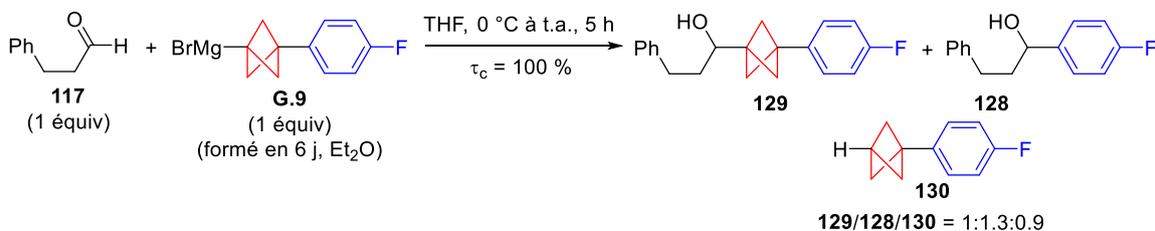


Schéma 164

Bien que le réactif de Grignard **G.9** n'ait pas été formé quantitativement, le mélange réactionnel, issu de la réaction entre le bromure de *para*-fluorophényle magnésium et le [1.1.1]propellane **113**, sera impliqué dans un couplage croisé.

### II.3. Réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitué par un groupement *iso*-propényle

Contrairement aux synthèses de réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués par un groupement aromatique en C3, aucune synthèse de réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitués par un groupement vinylique en C3 n'a été décrite dans la bibliographie. Un essai a été réalisé par addition de 2 équiv du réactif de Grignard vinylique **G.4** sur le [1.1.1]propellane **113** afin de former **G.10** (7 jours à 35 °C) (Schéma 165).

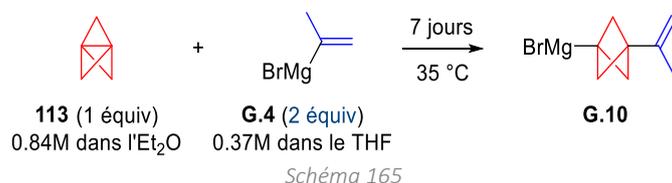


Schéma 165

L'addition du mélange réactionnel résultant sur l'hydrocinnamaldéhyde **117** a conduit uniquement au produit **131** correspondant à l'addition du réactif de Grignard vinylique **G.4** sur l'aldéhyde **117**, laissant supposer que **G.10** n'a pas été formé ou qu'il n'est pas réactif vis-à-vis de l'aldéhyde **117**. Notons que le produit qui résulterait de l'hydrolyse de **G.10** serait trop volatile pour pouvoir être isolé (Schéma 166).

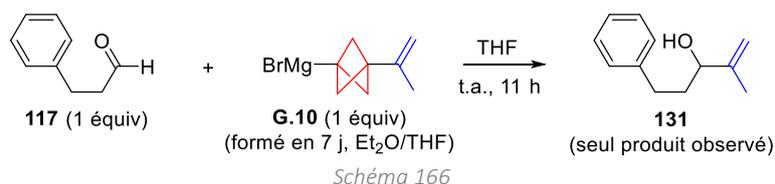


Schéma 166

## III- COUPLAGES CROISÉS IMPLIQUANT DES GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES CATALYSÉS PAR UN COMPLEXE DE COBALT

### III.1. Réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitué par un groupement *t*-Bu

Afin de s'assurer qu'un catalyseur métallique est nécessaire pour obtenir le produit de couplage **P.38** issu de l'iodure **S.1** et du réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.7**, la réaction en l'absence de catalyseur a été réalisée dans le THF, à température ambiante, pendant 24 h. Le produit **P.38** résultant d'une attaque nucléophile de l'iodure **S.1** par **G.7** a été observée, cependant la conversion de l'iodure **S.1** est faible ( $\tau_c \sim 26\%$ ) (Schéma 167).

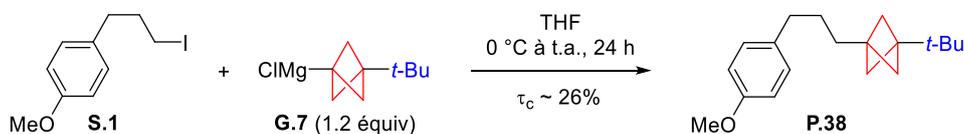
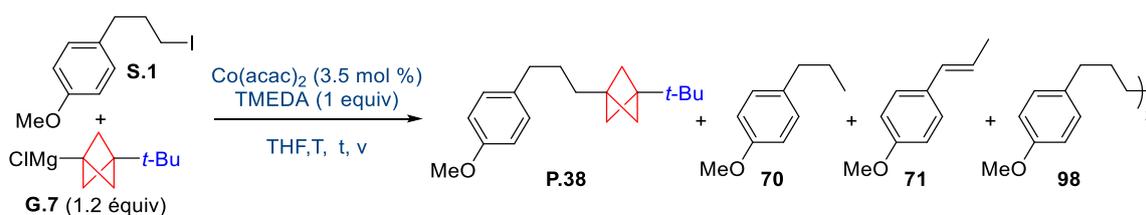


Schéma 167

L'iodure **S.1** a ensuite été traité par le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.7** en présence de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  dans les conditions de couplage préalablement optimisées lors de l'utilisation du réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** [ $\text{Co}(\text{acac})_2$  (3 mol %), TMEDA (1 équiv), THF, 0 °C, 0.52 mmol/h]. Après 1 h de réaction, aucune conversion du produit de départ **S.1** n'a été observée (Tableau 19, entrée 1). Augmenter la température à l'ambiante a permis, après 1 h, d'avoir une consommation partielle de **S.1**, en revanche le produit de déshalogénéation **70** ainsi que le produit d'homocouplage **98** ont été formés et aucune trace du produit de couplage **P.38** n'a été détectée (Tableau 19, entrée 2). En privilégiant une addition plus rapide du réactif de Grignard **G.7** (goutte-à-goutte manuel) et des temps de réaction long (16 h), à température ambiante, le produit de départ **S.1** a été entièrement consommé conduisant majoritairement au produit de déshalogénéation **70** en mélange avec le produit d'élimination isomérisé **71** et avec le produit d'homocouplage **98** (Tableau 19, entrée 3). Le même résultat a été obtenu avec une addition lente du réactif de Grignard **G.7** après 16 h à t.a. A une température de 50 °C, le substrat **S.1** est totalement consommé en 16 h, mais le produit de couplage n'a pas été observé, le mélange réactionnel n'est constitué que des produits de déshalogénéation ou d'homocouplage, quelle que soit la vitesse d'addition de **G.7** (Tableau 19, entrées 4 à 6). Quelles que soient les conditions utilisées, le produit de couplage **P.38** n'a jamais été observé. En comparant ces résultats au résultat obtenu sans catalyseur ci-dessus (Schéma 167), il semblerait qu'au lieu d'avoir un effet bénéfique sur le couplage, le cobalt inhibe complètement la formation du produit de couplage **P.38**. Au vu de ces résultats préliminaires peu encourageants et, en nous appuyant sur la bibliographie concernant l'utilisation des réactifs de Grignard tertiaires dans des couplages, nous nous sommes tournés vers une catalyse au cuivre.



Entrée	T	t (h)	$\nu$	$\tau_c$ (%)	<b>P.38</b>	<b>70</b>	<b>71</b>	<b>98</b>
1	0 °C	1	0.52 mmol/h	~0	-	-	-	-
2	t.a.	1	0.52 mmol/h	<100	-	majoritaire	0	présent
3	t.a.	16	goutte-à-goutte manuel	100	-	majoritaire	traces	présent
4	t.a.	16	0.52 mmol/h	100	-	majoritaire	traces	présent
5	50 °C	16	goutte-à-goutte manuel	100	-	majoritaire	traces	présent
6	50 °C	16	0.52 mmol/h	100	-	majoritaire	traces	présent

Tableau 19

## IV- COUPLAGES CROISÉS IMPLIQUANT DES GRIGNARD BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES CATALYSÉS PAR DU CUIVRE

### IV.1. Couplages croisés impliquant des (pseudo)halogénures primaires

#### IV.1.1. Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitué par un groupement *t*-Bu

##### IV.1.1.1. OPTIMISATION

En s'inspirant de systèmes catalytiques décrits dans la bibliographie un premier essai de couplage a été réalisé, entre l'iodure primaire **S.1** et le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.7**, en utilisant 6 mol % de  $\text{CuCl}$  dans le THF à t.a. pendant 1 h. Ces conditions ont permis d'obtenir un bon rendement de 88% en produit de couplage **P.38** sans être contaminé par d'autres produits. Le remplacement de l'iodure par un tosylate en tant que groupe partant a été réalisé. Lorsque le tosylate **S.38** a été traité par le réactif de Grignard **G.7** en présence de  $\text{CuCl}$ , une conversion complète du produit de départ **S.38** a été obtenue et le

produit de couplage **P.38** a été isolé avec un rendement amélioré par rapport à celui obtenu avec l'iodure **S.1** (99% versus 88%) (Schéma 168).

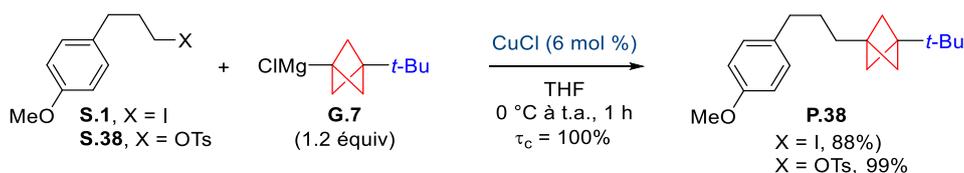


Schéma 168

Afin de s'assurer de la stabilité du réactif de Grignard **G.7** dans le temps, une solution de **G.7** dans l' $\text{Et}_2\text{O}$  a été conservée 12 jours dans un tube scellé sous argon à température ambiante et exposé à la lumière. Lorsque ce réactif de Grignard **G.7** a été utilisé pour réaliser le couplage du tosylate **S.38** avec **G.7** en présence de  $\text{CuCl}$ , aucune diminution de rendement n'a été constatée par rapport à une solution de réactif de Grignard **G.7** fraîchement préparée (Schéma 169).<sup>248</sup>

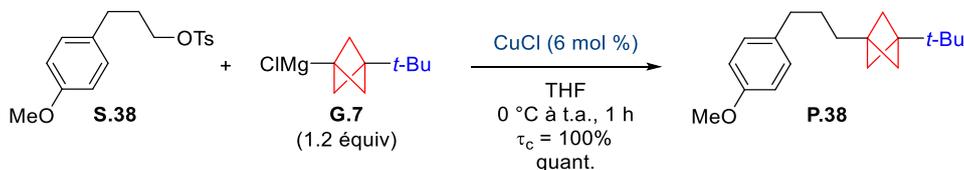


Schéma 169

Le sel de cuivre  $\text{CuCl}$  n'étant pas soluble dans le THF, sa préparation en solution n'est donc pas possible. Il est difficile de peser avec précision la quantité de  $\text{CuCl}$  nécessaire pour réaliser des couplages sur petite échelle. L'utilisation d'une solution commerciale de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (0.1 M dans le THF) permettrait de contourner ce problème. D'autre part, comme le mésylate relargue moins d'atomes lors du couplage que le tosylate lors du couplage (économies d'atomes), nous avons réalisé le couplage entre le mésylate **S.37** et **G.7**. Lorsque le mésylate **S.37** a été traité par **G.7** en présence de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (6 mol %), le produit de couplage **P.38** a été obtenu avec 94% de rendement. La charge catalytique minimum de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  nécessaire pour réaliser le couplage a ensuite été étudiée. Un rendement similaire de 93% a été obtenu en utilisant 3 mol % de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , mais une légère baisse du rendement (87%) a été observée en utilisant seulement 1 mol % de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (Schéma 170). Afin d'obtenir les meilleurs rendements en produit de couplage, la valeur de 3 mol % sera utilisée pour la suite de l'étude impliquant des mésylates primaires et le réactif de Grignard **G.7**.<sup>249</sup>

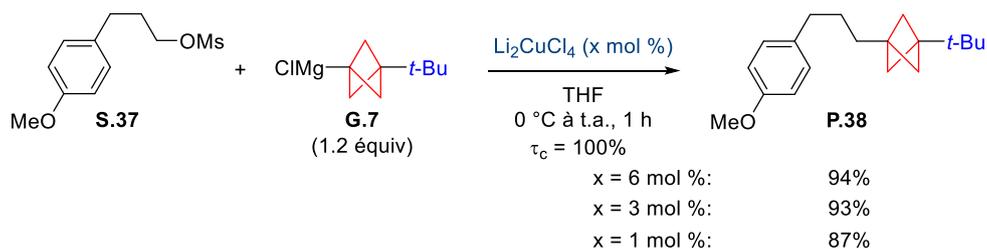


Schéma 170

#### IV.1.1.2. ÉTENDUE DU COUPLAGE

Comme les mésylates présentent l'avantage d'être facilement accessibles à partir des alcools correspondants, une diversité de mésylate a été traitée par une solution du réactif de Grignard **G.7** dans l' $\text{Et}_2\text{O}$  et dans les conditions de couplage mises au point ( $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , THF, t.a.).

<sup>248</sup> En revanche, un autre test réalisé avec un réactif de Grignard stocké de la même façon pendant 8 jours à conduit au produit de couplage **P.38** avec un rendement plus faible de 63%, contaminé par 25% du produit de substitution du OTs par un *t*-Bu.

<sup>249</sup> En l'absence de système catalytique, le traitement du mésylate **S.37** par le réactif de Grignard **G.6**, conduit uniquement à la formation de l'alcool **3** correspondant à la démésylation avec un rendement de 78%.

Lorsque le mésylate primaire **S.39** a été traité par le réactif de Grignard **G.7** en présence de 3 mol % de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , après 30 min à température ambiante, une conversion complète de **S.39** a été obtenue et le produit de couplage **P.39** a été isolé avec un rendement de 86%, attestant la chimiosélectivité des conditions de couplage vis-à-vis d'un éther de benzyle (Schéma 171).

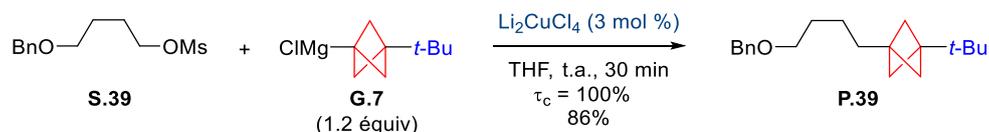


Schéma 171

Le mésylate primaire contenant un dihydropyrane **S.40** a été traité par **G.7**. Bien que des temps de réaction longs (21 h) aient été employés, la conversion du produit de départ **S.40** est incomplète. Afin d'expliquer cette faible réactivité, on peut supposer que la présence des deux atomes d'oxygène dans **S.40** entraîne une coordination du cuivre pour former un complexe inactif. Le produit de couplage souhaité **P.40** a été isolé avec un rendement de 40% et 23% du mésylate de départ **S.40** ont été récupérés, ce qui conduit à un rendement corrigé de 52% en **P.40** (Schéma 172).



Schéma 172

La chimiosélectivité du couplage vis-à-vis d'un bromure aromatique a été testée en traitant le mésylate **S.41** par **G.7**. La conversion complète de **S.41** a été constatée et le produit de couplage souhaité **P.41** a été isolé avec un rendement de 93%. Aucun produit issu du couplage sur le bromure, ni aucun produit de déshalogénéation n'ont été observés (Schéma 173).

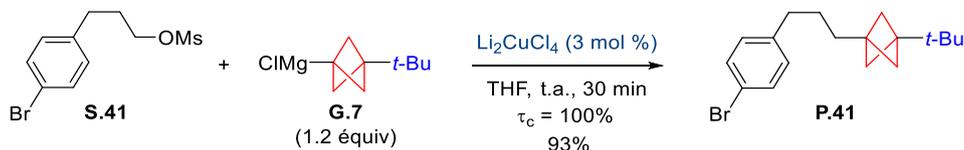
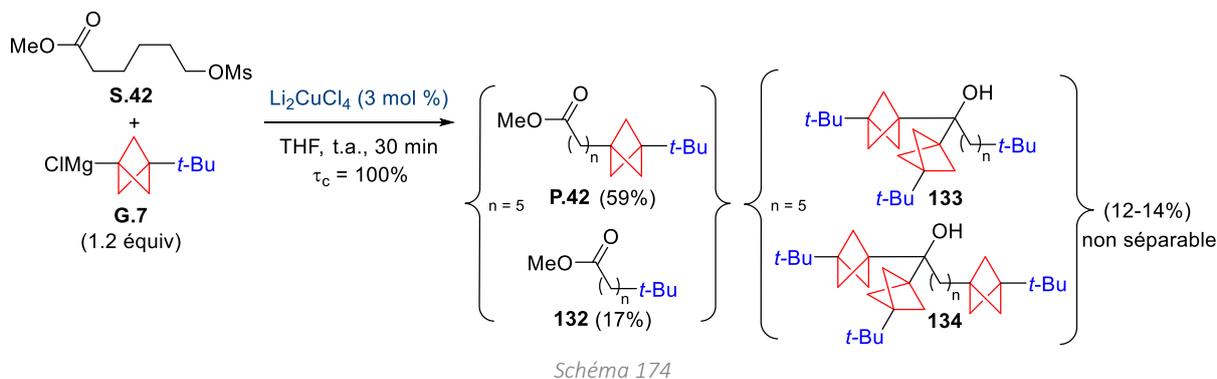


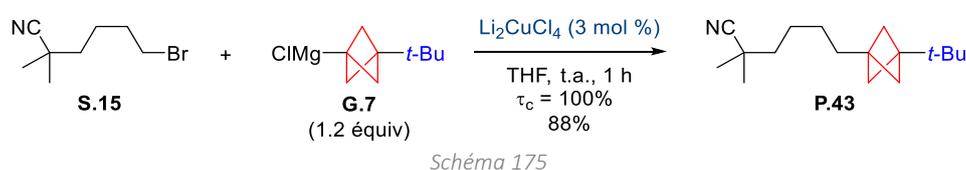
Schéma 173

Afin d'évaluer la chimiosélectivité du couplage vis-à-vis de fonctions électrophiles, le mésylate **S.42**, substitué par un ester, a été traité par le réactif de Grignard **G.7** dans les conditions optimisées. Après 30 min à température ambiante, le produit de couplage souhaité **P.42** a été isolé avec un rendement de 59% contaminé par le produit **132** issu de la substitution du mésylate par un groupement *t*-butyle. Une fraction contenant les alcools **133** et **134** issus de la condensation du réactif de Grignard **G.7** sur la fonction ester, a également été récupérée avec un rendement global d'environ 14% (Schéma 174). La formation des produits incorporant seulement un groupement *t*-butyle et non le motif bicyclo[1.1.1]pentane n'a pas été approfondie.<sup>250</sup>

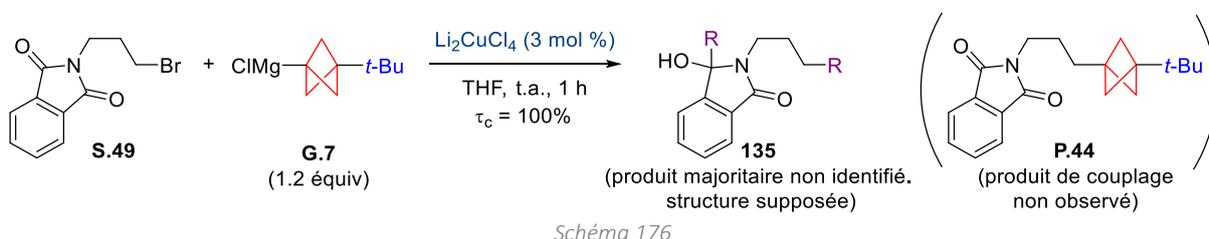
<sup>250</sup> Le même lot de réactif de Grignard a été utilisé le même jour afin de réaliser d'autres couplages, et les produits obtenus n'ont pas incorporé le groupement *t*-butyle seul.



Quelques bromures d'alkyle primaires comportant des groupes fonctionnels intéressants ont également été mis en réaction avec le réactif de Grignard **G.7**. Le bromure primaire **S.15**, commercial, contenant une fonction nitrile encombrée par un *gem*-diméthyle a été traité par le réactif de Grignard **G.7**. L'unique produit formé est le produit de couplage **P.43**, et celui-ci a été isolé avec un rendement de 88% après 1 h de réaction à température ambiante (Schéma 175).



Le couplage entre le bromure primaire commercial contenant une fonction phthalimide **S.49** et le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.7** a été réalisé en présence de 3 mol % de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , à température ambiante, pendant 1 h. Une conversion totale du bromure **S.49** a été obtenue mais le produit de couplage souhaité **P.44** n'a pas été formé. En revanche, un produit majoritaire **135** dont la structure n'a pas été confirmée ( $\text{R}$  = non identifié) a été observé (Schéma 176).



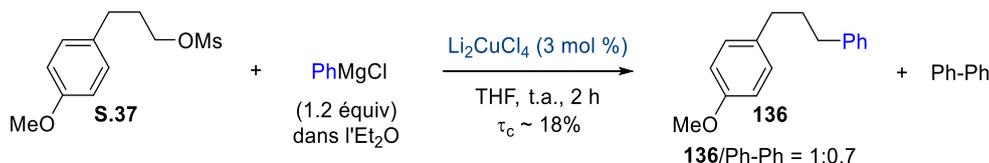
## IV.1.2. Réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués par des groupements aromatiques

### IV.1.2.1. GROUPEMENT PHÉNYLE

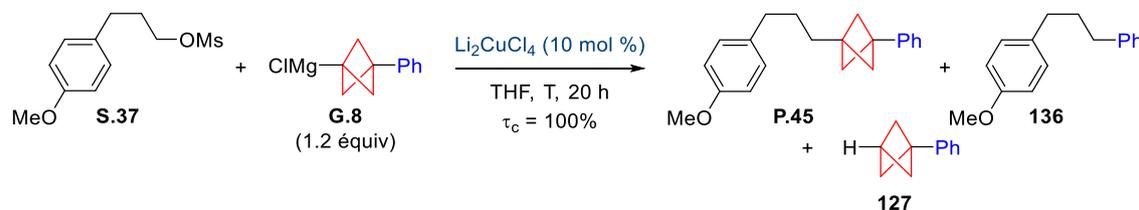
L'utilisation des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués par un noyau aromatique, pouvant être impliqués dans le couplage avec des (pseudo)halogénures d'alkyle primaires, a été envisagée. Rappelons toutefois que la préparation de ces organométalliques s'est avérée délicate et qu'ils ont été obtenus en mélange avec le réactif de Grignard aromatique utilisé lors de la transformation du [1.1.1]propellane **113** en bicyclo[1.1.1]pentane substitué **G.8**. Le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentane **G.8**, substitué par un groupement phényle, est donc contaminé par du  $\text{PhMgCl}$  qui a été utilisé en excès (2 équiv par rapport au [1.1.1]propellane **113**).

Afin d'évaluer la réactivité du  $\text{PhMgCl}$  dans les conditions optimisées du couplage utilisant  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  comme catalyseur (THF, t.a.), le mésoylate primaire **S.37** a été traité par  $\text{PhMgCl}$  en présence de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ . Après 2 h à température ambiante, une conversion incomplète du mésoylate **S.37** a été obtenue ( $\tau_c \sim 18\%$ ) et le produit de couplage **136** a été formé en mélange avec le produit d'homocouplage issu du réactif de Grignard, le biphenyle  $\text{Ph-Ph}$  (**136**/ $\text{Ph-Ph}$  = 1/0.7) (Schéma 177). Bien que moins réactif que le réactif de Grignard

bicyclo[1.1.1]pentanique **G.7** substitué par un groupement *t*-Bu, le PhMgCl peut poser un problème lors des couplages avec le mélange de réactif de Grignard constitué de **G.8** et de PhMgCl.



Le couplage entre le mésylate **S.37** et le réactif de Grignard **G.8** a été réalisé en présence de 10 mol % de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , pendant 20 h à deux températures différentes (t.a. et 40 °C) (Tableau 20).<sup>251</sup> Dans chaque cas, une conversion totale de **S.37** a été observée et le produit de couplage **P.45** a été obtenu en mélange avec des traces du produit **136**, issu de la réaction entre **S.37** et le chlorure de phénylmagnésium, et avec le bicyclo[1.1.1]pentane **127**, issu de l'hydrolyse du réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique (à t.a.  $\text{P.45}/\text{136}/\text{127} = 1:\text{traces}:0.6$  et à 40 °C  $\text{P.45}/\text{136}/\text{127} = 1:\text{traces}:0.4$ ). Un quatrième produit, qui n'a pas pu être identifié a également été observé en quantité non négligeable.<sup>252</sup> Bien que le réactif de Grignard **G.8** semble être plus réactif que le PhMgCl, il reste néanmoins peu réactif, vu la présence importante du bicyclo[1.1.1]pentane **127** et qui provient de l'hydrolyse du réactif de Grignard **G.8**.



Entrée	T	P.45 rapport	136 rapport	127 rapport
1	t.a.	1	traces	0.6
2	40 °C	1	traces	0.4

Tableau 20

Au vu de ces résultats avec le mésylate **S.37**, celui-ci a ensuite été remplacé par l'iodure primaire **S.1**, qui devrait être plus réactif vis-à-vis du couplage avec le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.8** [ $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (10 mol %), ta, 20 h]. De nouveau, une conversion totale de l'iodure **S.1** a été obtenue mais, comme avec le mésylate **S.37**, un mélange des produits de couplage **P.45** et **136** et d'hydrolyse **127** du réactif de Grignard **G.8** a été observé. L'iodure **S.1** semble cependant plus réactif que le mésylate vis-à-vis du réactif de Grignard **G.8** puisque seules des traces du bicyclo[1.1.1]pentane **127** issu de l'hydrolyse du réactif de Grignard **G.8** ont été observées (Schéma 178). Après chromatographie sur colonne de gel de silice, le produit de couplage **P.45** a été isolé avec un rendement estimé de 66% en mélange avec le produit **136** (36%), ces produits n'étant pas séparables.

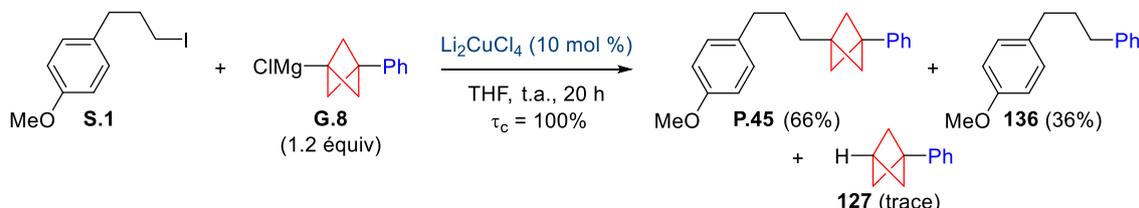


Schéma 178

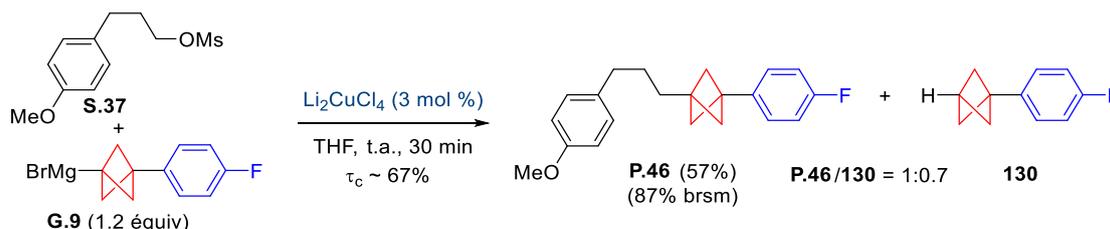
#### IV.1.2.2. GROUPEMENT *p*-FLUORO-PHÉNYLE

<sup>251</sup> Les conditions ont été volontairement forcées par rapport aux conditions optimisées avec le réactif de Grignard **G.6** afin d'espérer obtenir une conversion totale en mésylate **S.37**.

<sup>252</sup> Le mélange réactionnel n'a pas été purifié, bien qu'il aurait été intéressant de connaître les rendements.

Le couplage réalisé entre **S.37** et le réactif de Grignard **G.9**, contaminé par le réactif de Grignard aromatique, à savoir le *p*-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr, a été réalisé avec 3 mol % de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> dans le THF à température ambiante pendant 30 min. Une conversion incomplète en produit de départ **S.37** a été observée ( $\tau_c \sim 67\%$ ) et le produit de couplage **P.46** ainsi que le produit d'hydrolyse **130** du réactif de Grignard **G.9** ont été les seuls produits formés (**P.46/130** = 1:0.7). Le produit issu du couplage entre **S.37** et le bromure de *p*-fluorophényle magnésium n'a pas été détecté. Le produit de couplage **P.46** a été isolé avec un rendement de 57% cependant, 33% de produit de départ ont été récupérés, permettant d'avoir un rendement corrigé de **P.46** de 87% (Schéma 179).

Le couplage ci-dessus représente le seul couplage réalisé à ce jour avec **G.9**. Etant donné la quantité importante de **130** observé, augmenter le temps de réaction ou la température pourrait sûrement améliorer le résultat de la réaction. Faute de temps, nous n'avons pas pu vérifier cette hypothèse.



## IV.2. Couplages croisés impliquant des (pseudo)halogénures secondaires

### IV.2.1. Optimisation avec le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitué par un groupement *t*-Bu

Dans la bibliographie, aucun couplage impliquant des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques et des (pseudo)halogénures d'alkyle secondaires n'a été rapporté et une extension du couplage à des esters sulfoniques secondaires a donc été envisagée. Une première étude d'optimisation a été réalisée entre le mésylate **S.50** comportant une *N*-Boc-pipéridine<sup>253</sup> et le réactif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique **G.7** (1.4 équiv). Dans un premier temps, en l'absence de cuivre, à température ambiante, **S.50** a exclusivement été transformé en alcool **51** et aucune trace du produit de couplage **P.47** n'a été observée (Tableau 21, entrée 1). En se basant sur la bibliographie, plusieurs conditions réactionnelles utilisant des sels de cuivre (CuCl<sub>2</sub>, CuI, CuCl, CuCN, Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>) et des ligands tels que la TMEDA, l'isoprène ou le 1-phényl-1-propyne, ont ensuite été testées pour coupler le mésylate **S.50** avec **G.7**. Pour chaque système catalytique, deux températures ont été mises en oeuvre, t.a. et 40 °C mais, malheureusement, ces expériences ont conduit majoritairement à l'alcool **51**, et même si les produits de couplage **P.47** et d'élimination **95** sont généralement présents, ils le sont minoritairement (Tableau 21, entrées 2-7).<sup>254</sup> Le spectre RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel le plus encourageant a été obtenu en présence de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> et, après purification, le produit de couplage **P.47** a été obtenu avec un faible rendement de 18% contaminé par 6% du produit d'élimination **95**. Le rendement de l'alcool **51** majoritairement formé n'a pas été déterminé (Tableau 21, entrée 7).

<sup>253</sup> Le mésylate **S.50** a été synthétisé par le Dr. Laurine Gonnard.

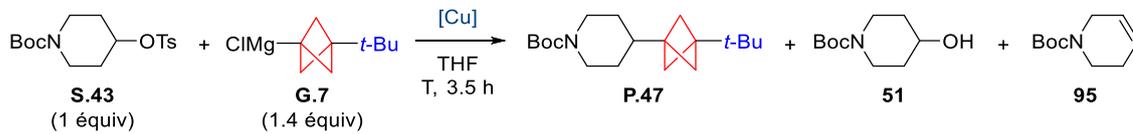
<sup>254</sup> En présence de CuCN, le produit de couplage **P.47** n'a pas été détecté (Tableau 21, entrée 6).

Entrée	Conditions	T	P.47	51	95
1	-	t.a.	-	unique	-
2	CuCl <sub>2</sub> (6 mol %) 1-phenyl-1-propyne (1 équiv)	t.a. ou 40 °C	présent	majoritaire	présent
3	CuI (6 mol %) TMEDA (1 équiv) LiOMe (1 équiv)	t.a. ou 40 °C	présent	majoritaire	présent
4	CuCl <sub>2</sub> (6 mol %) isoprène (1 équiv)	t.a. ou 40 °C	présent	majoritaire	présent
5	CuCl (6 mol %) TMEDA (1 équiv)	t.a. ou 40 °C	présent	majoritaire	présent
6	CuCN (6 mol %)	t.a. ou 40 °C	-	majoritaire	traces
7	Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> (6 mol %)	t.a. 40 °C	présent (18%)	majoritaire majoritaire	présent (6%)

Tableau 21

Afin d'augmenter la réactivité du partenaire électrophile, des tests ont été réalisés en remplaçant le mésylate **S.50** par le tosylate **S.43** en présence de 1.4 équiv du réactif de Grignard **G.7** et de divers systèmes catalytiques. Notons que seules de faibles quantités de l'alcool **51** ont été observées, quelles que soient les conditions utilisées, démontrant la robustesse accrue du tosylate par rapport au mésylate. En présence de 6 mol % de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>, à température ambiante, une conversion incomplète du tosylate **S.43** a été observée. Dans ce cas, le produit de couplage **P.47** est majoritairement formé en mélange avec le produit d'élimination **95** (**P.47/95** = 1:0.4) (Tableau 22, entrée 1). La conversion du tosylate **S.43** a été améliorée à 40 °C ( $\tau_c = 100\%$ ) et le composé souhaité a été isolé avec un rendement de l'ordre de 45% (Tableau 22, entrée 2). L'utilisation de CuCl à la place du Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> conduit à des résultats similaires que ce soit à température ambiante ou à 40 °C (Tableau 22, entrées 3 et 4).

L'influence de la présence d'un additif sur le couplage, effectué en présence de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> (6 mol %) à 40 °C, a ensuite été étudiée. Trois ligands ont été testés, la TMEDA, le 1-phényl-1-propyne et l'isoprène. Cependant, ces ligands n'ont pas permis d'améliorer le rapport entre le produit de couplage **P.47** et le produit d'élimination **95** laissant supposer que les ligands ne se lient pas au cuivre ou bien ils ont un effet négligeable sur la réactivité du catalyseur (**P.47/95** = 1:0.5-0.7) (Tableau 22, entrée 3-5).



Entrée	Conditions	T	$\tau_c$ (%)	P.47 rapport (Rdt) <sup>(a)</sup>	51 rapport (Rdt) <sup>(a)</sup>	95 rapport (Rdt) <sup>(a)</sup>
1		t.a. <sup>(b),(c)</sup>	~84	1	0.1	0.4
2	Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> (6 mol %)	40 °C	100	1 (42-50%)	0.1	0.5 (8-16%)
3		t.a. <sup>(b)</sup>	~60	1	0.1	0.4
4	CuCl (6 mol %)	40 °C	100	1 (50%)	-	0.4 (20%)
5	Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> (6 mol %) TMEDA (1 équiv)	40 °C	~95	1	0.1	0.6
6	Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> (6 mol %) 1-phényl-1-propyne (1 équiv)	40 °C	100	1	0.1	0.7
7	Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> (6 mol %) isoprène (1 équiv)	40 °C	~90	1	0.1	0.5

(a) Rapports calculés à partir des spectres RMN <sup>1</sup>H des bruts réactionnels (en noir) et rendements isolés (entre parenthèse).

(b) Conversion de **S.43** incomplète à t.a. et formation d'un sous-produit ressemblant à **S.43** a été formé.

(c) Additionner lentement (0.52 mmol/h) le réactif de Grignard **G.7** n'a pas amélioré l'issue de la réaction.

Tableau 22

Ayant constaté que le rendement en produit de couplage **P.47** était meilleur avec un tosylate qu'avec un mésylate (42-50% versus 18%, en présence de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> à 40 °C), l'influence de la nature du groupe partant a été étudiée. Le remplacement du groupe partant *para*-méthylbenzènesulfonate par un *ortho*-méthylbenzènesulfonate n'a pas eu d'influence positive sur le rendement en produit de couplage lorsque le réactif de Grignard **G.7** est utilisé en présence de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> ou de CuCl puisque le produit d'élimination **95** a été observé en grande quantité par rapport au produit de couplage souhaité **P.47** (**P.47/95** = 1:0.6-0.7). De plus, une conversion incomplète de **S.44** a été obtenue ( $\tau_c$  ~ 78%) (Schéma 180).

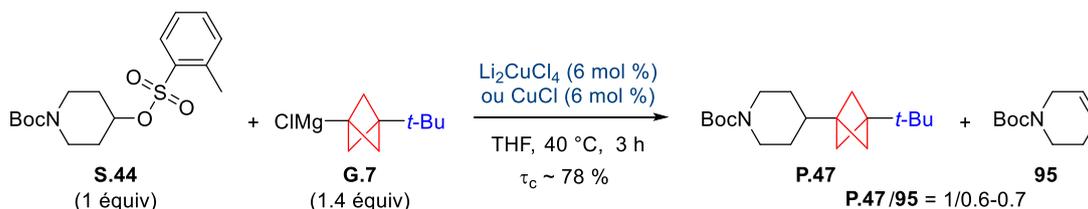


Schéma 180

La réactivité de la 4-bromopipéridine **S.47** a également été étudiée. Cependant, la bromopipéridine **S.47** n'a pas réagi, que ce soit en présence de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> ou de CuCl à 0 °C ou à t.a., le produit de départ **S.47** étant totalement récupéré après 1 h de réaction. Seules des traces du produit d'homocouplage **137** du réactif de Grignard ont été observées (Schéma 181).

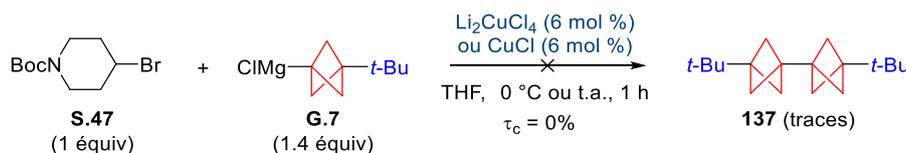
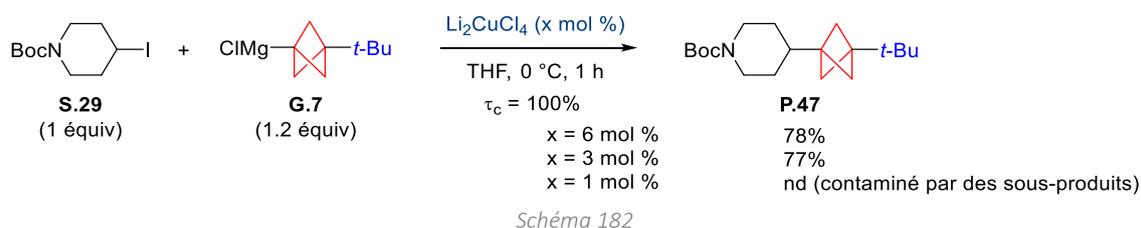


Schéma 181

En revanche, un bien meilleur résultat a été obtenu avec la *N*-Boc-4-iodopipéridine **S.29**. En effet, en présence de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> (6 mol %) et du réactif de Grignard **G.7** (1.2 équiv), une conversion complète en iodure **S.29** a été obtenue et le produit de couplage **P.47** a été isolé avec un bon rendement de 78%. Il a été montré qu'il était possible de diminuer la charge catalytique en cuivre de 6 mol % à 3 mol % alors que l'utilisation de

1 mol % de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  conduisait à un mélange comprenant un sous-produit dont la structure n'a pas été déterminée (Schéma 182). Pour la généralisation du couplage utilisant **G.7** et différents iodures d'alkyle secondaires, les conditions avec 3 mol % de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  seront utilisées.



## IV.2.2. Étendue du couplage

### IV.2.2.1. COUPLAGE AVEC DES IODURES ACYCLIQUES

Des iodures d'alkyle secondaires acycliques ont d'abord été impliqués dans le couplage avec **G.7**. L'iodure secondaire possédant un alcool silylé **S.18** a été traité par le réactif de Grignard **G.7** (1.2 équivalent) dans les conditions optimisées [ $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (3 mol %), THF, 0 °C, 1 h], cependant une conversion incomplète de **S.18** a été observée ( $\tau_c \sim 71\%$ ) (Tableau 23, entrée 1). Augmenter la quantité de réactif de Grignard **G.7** (1.5 équivalent au lieu de 1.2 équivalent) n'a pas permis d'atteindre une conversion complète de l'iodure **S.18** ( $\tau_c \sim 88\%$ ) et le produit de couplage **P.48** a été isolé avec un rendement de 54% (Tableau 23, entrée 2). En revanche, une augmentation de la température de 0 °C à t.a. a permis de convertir totalement l'iodure **S.18** après 1 h, délivrant le produit de couplage **P.48** avec un rendement modeste de 43% (Tableau 23, entrée 3). Un temps de réaction plus long de 6 h (0 °C), a conduit à un résultat comparable. Signalons que seul le produit de couplage **P.48** a pu être identifié et qu'aucune explication ne peut être fournie pour l'instant, pour justifier ces rendements modestes (Tableau 23, entrée 4).

Entrée	<b>G.7</b> (x équiv)	T	T (h)	$\tau_c$ (%)	<b>P.48</b> (Rdt)
1	1.2	0 °C	1	~71	-
2	1.5	0 °C	1	~88	54% (66% brsm)
3	1.2	t.a.	1	100	43%
4	1.2	0 °C	6	100	50%

Tableau 23

Lorsque l'iodure secondaire **S.19**, possédant une fonction amine doublement protégée par les groupements *N*-Boc et *N*-tosyle, a été impliqué dans le couplage en utilisant 1.2 équivalent de **G.7** à 0 °C pendant 1 h, une conversion incomplète de **S.19** ( $\tau_c \sim 85\%$ ) a été observée et le produit de couplage **P.49** a été isolé avec un rendement de 49% et 14% de produit de départ **S.19** ont été récupérés (Tableau 24, entrée 1). Lorsque la température est augmentée de 0 °C à t.a., une conversion totale de **S.19** a été obtenue après 1 h. En revanche, le produit de couplage **P.49** a été isolé avec un rendement de 30% et il est accompagné des produits d'élimination **90** (2%) et de déshalogénéation **138** (7%) (Tableau 24, entrée 2). Un temps de réaction plus long (6 h) à 0 °C a alors été privilégié permettant d'obtenir une conversion complète de **S.19** et un rendement correct de 53% en produit de couplage **P.49** en l'absence des produits d'élimination et de déshalogénéation (Tableau 24, entrée 3).

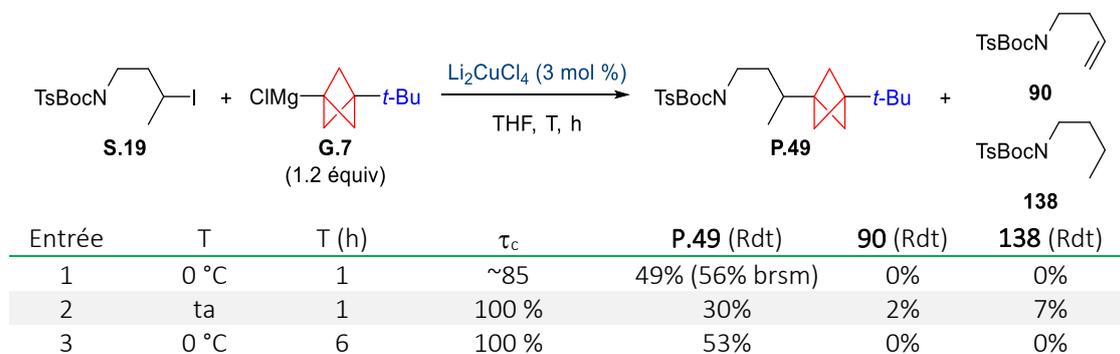


Tableau 24

#### IV.2.2.2. COUPLAGE AVEC DES (PSEUDO)HALOGÉNURES CYCLIQUES

Plusieurs iodures secondaires cycliques ont ensuite été traités par le réactif de Grignard **G.7**. Pour rappel, quand la *N*-Boc-4-iodopipéridine **S.29** a été traitée par le réactif de Grignard **G.7** en présence de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (3 mol %) à 0 °C pendant 1 h, elle a été transformée en produit de couplage **P.47** (77%, Schéma 182).

Afin de poursuivre la généralisation du couplage avec des *N*-hétérocycles, l'iodo-azétidine **S.27** a été traitée par le réactif de Grignard **G.7** en présence de 3 mol % de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  à 0 °C pendant 1 h et le produit de couplage **P.50** a été obtenu avec un rendement de 57%, une conversion totale du produit de départ **S.27** étant observé (Schéma 183).

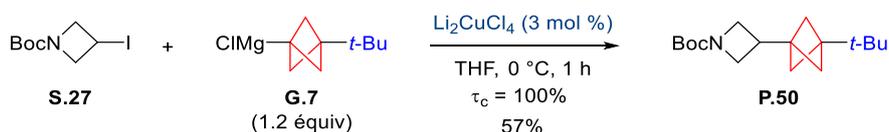


Schéma 183

Dans le cas de la *N*-Boc-3-iodopyrrolidine **S.28**, lorsque celle-ci a été traitée par **G.7** (1.2 équiv) en présence de  $\text{CuCl}$  à 0 °C, une conversion totale de l'iodure **S.28** a été obtenue mais le produit de couplage **P.51** (31%) a été accompagné du produit **139** résultant d'une ouverture du cycle à 5 chaînons (33%). Des traces de produit d'élimination **93** ont aussi été détectées (2%) (Tableau 25, entrée 1). Afin d'évaluer l'influence du groupe protecteur présent sur l'azote sur la formation des sous-produits, la *N*-Ts-iodo-pyrrolidine **S.48** a été traitée par **G.7** en présence de  $\text{CuCl}$  et de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ . Toutefois, dans les deux cas, seul le produit d'ouverture de cycle **140** a été formé (Tableau 25, entrée 4).

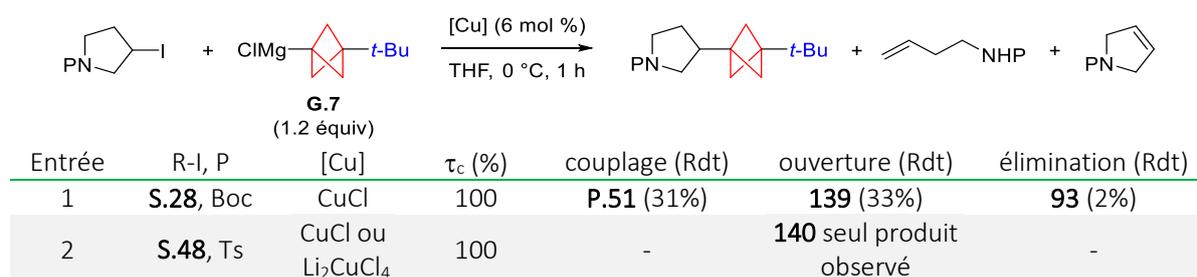


Tableau 25

Afin de diminuer la formation du produit d'ouverture de cycle, **139**, le tosylate **S.45** a été traité par **G.7** [ $\text{CuCl}$  (6 mol %), 0 °C] et le produit de couplage **P.51** a été formé majoritairement par rapport à **139** ( $\text{P.51}/139 = 10:0.9$  versus  $\text{P.51}/139 = 1:1$  quand l'iodure **S.28** ai utilisé). En revanche, une conversion incomplète du tosylate **S.45** ( $\tau_c \sim 50\%$ ) a conduit à un faible rendement en produit souhaité **P.51** (22%) (Tableau 26, entrée 1). En utilisant  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  à 40 °C, une conversion complète du tosylate **S.45** a été atteinte et le produit de couplage **P.51** a été isolé avec un rendement modeste de 46% (Tableau 26, entrée 2). Ainsi, dans le cas particulier d'une pyrrolidine (pseudo)halogénée, le meilleur résultat a été obtenu avec le tosylate

**S.45**, à 40 °C pendant 3 h, en présence de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> (6 mol %), en utilisant 1.4 équiv du réactif de Grignard **G.7** (46% de rendement en **P.51**).

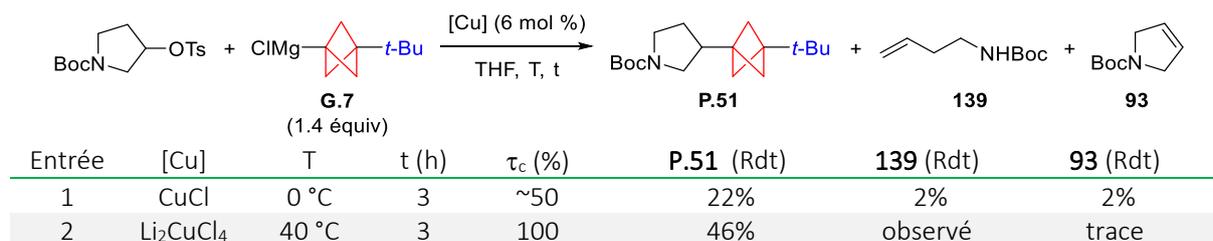


Tableau 26

Afin d'examiner la chimiosélectivité du couplage, le tosylate **S.46** de l'ester de l'hydroxyproline a été traité par **G.7** en utilisant Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> (6 mol %) à 40 °C. Une conversion incomplète de **S.46** a malheureusement été constatée et un mélange complexe de produits a été formé. Le produit de couplage souhaité n'a pas pu être isolé après chromatographie sur gel de silice (Schéma 184).

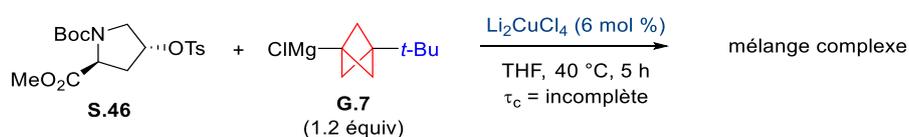


Schéma 184

Lorsque l'iodo-oxétane **S.51** commercial, a été traité par **G.7**, en présence de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>, il a été entièrement consommé mais aucun produit contenant le motif oxétane n'a été observé, laissant supposer que l'oxétane s'est dégradé au cours du couplage. Le seul produit obtenu correspond au produit d'homocouplage **137** du réactif de Grignard **G.7** (Schéma 185).

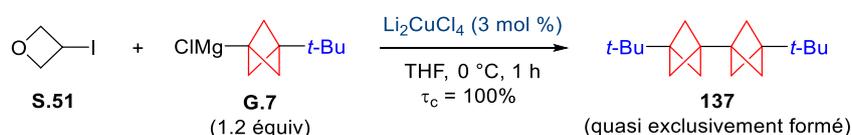
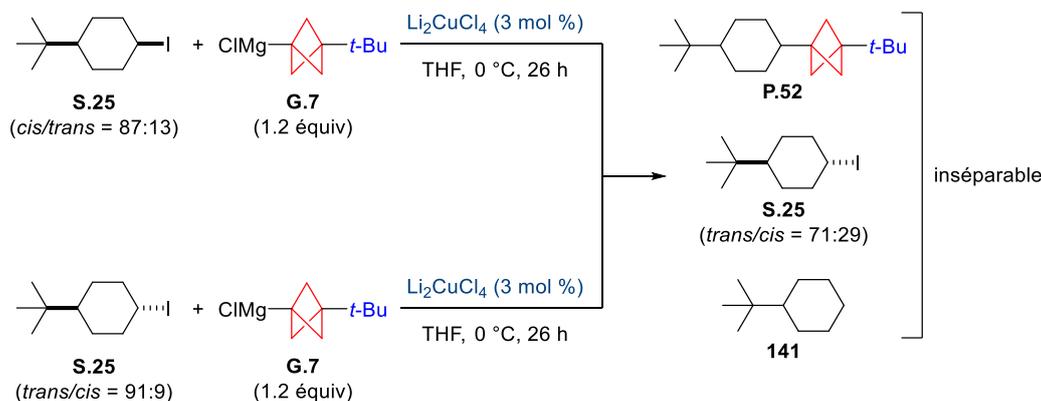


Schéma 185

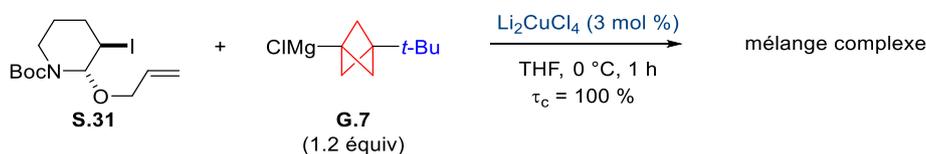
#### IV.2.2.3. ÉTUDES DU MÉCANISME

Afin d'étudier le mécanisme du couplage, les iodures secondaires cycliques *trans*-**S.25** et *cis*-**S.25** ont été mis en réaction avec **G.7** à 0 °C et en présence de Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub>. Quel que soit le rapport des diastéréoisomères *trans*-**S.25** et *cis*-**S.25**, une conversion incomplète de **S.25** a été obtenue, bien que les réactions aient été réalisées sur un temps relativement long (26 h). Le diastéréomère *cis*-**S.25** semble plus réactif que le diastéréomère *trans*-**S.25**, puisqu'après 26 h, l'iodure *trans*-**S.25** a été majoritairement récupéré (*trans/cis* = 71:29 obtenu quel que soit le mélange de diastéréoisomères initialement utilisé). L'encombrement stérique semble donc être un facteur limitant pour un couplage efficace. Le produit de déshalogénéation **141** a été identifié par GC/MS et le produit de couplage souhaité **P.52** a également été observé mais ni son rendement, ni la configuration relative des deux substituants en position 1,4 n'ont pu être déterminés, le produit **P.52** n'ayant pas pu être séparé du produit de départ **S.25** (Schéma 186). Ces expériences ne donnent, malheureusement, aucune information sur le mécanisme radicalaire ou non du couplage.



Sch\u00e9ma 186

Afin de mettre en \u00e9vidence l'\u00e9ventuelle formation de radicaux au cours du couplage, l'horloge radicalaire **S.31** a \u00e9t\u00e9 trait\u00e9e par le r\u00e9actif de Grignard **G.7** en pr\u00e9sence de  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ . Cependant, apr\u00e8s 1 h de r\u00e9action \u00e0 0 \u00b0C, si une conversion totale de **S.31** a \u00e9t\u00e9 obtenue, un m\u00e9lange complexe de produits non identifi\u00e9s a \u00e9t\u00e9 form\u00e9 (Sch\u00e9ma 187). De nouveau, aucune conclusion concernant le m\u00e9canisme du couplage n'a pu \u00eatre d\u00e9duite de cette exp\u00e9rience.



Sch\u00e9ma 187

Signalons que le couplage de (pseudo)halog\u00e9nures avec des r\u00e9actifs de Grignard, en pr\u00e9sence de sels de cuivre, s'effectue le plus souvent par des m\u00e9canismes de type  $\text{S}_{\text{N}}2$ , et quelques informations durant les optimisations et la g\u00e9n\u00e9ralisation du couplage tendent \u00e0 le confirmer.<sup>240,243</sup>

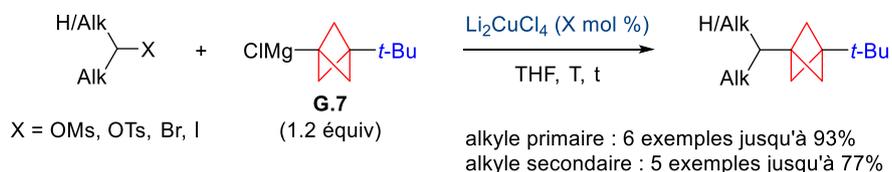
Tout d'abord des m\u00e9sylates primaires peuvent \u00eatre impliqu\u00e9s dans le couplage, alors que ceux-ci ne sont pas facilement r\u00e9duits par transfert mono-\u00e9lectronique. Des m\u00e9sylates secondaires en revanche, subissent une d\u00e9m\u00e9sylation avant de r\u00e9aliser le couplage, ce qui peut \u00eatre expliqu\u00e9 par une substitution nucl\u00e9ophile plus difficile sur un centre secondaire encombr\u00e9. Si un transfert mono-\u00e9lectronique intervient, le radical secondaire pourrait \u00eatre form\u00e9 facilement mais des produits d'\u00e9limination seront s\u00fbr\u00e9ment majoritaires, ce qui n'a pas \u00e9t\u00e9 observ\u00e9. De plus, le produit *cis*-**S.25** encombr\u00e9, n'est pas facilement consomm\u00e9 lors du couplage, ce qui tendrait \u00e0 conclure qu'un m\u00e9canisme de type  $\text{S}_{\text{N}}2$  intervient. Aucune preuve formelle n'a n\u00e9anmoins pu \u00eatre fournie pour l'instant. Si ce m\u00e9canisme prend place, l'utilisation d'iodures optiquement actifs pourrait notamment \u00eatre envisag\u00e9e pour acc\u00e9der \u00e0 des produits de couplage optiquement actifs.

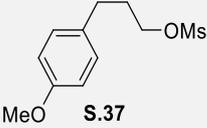
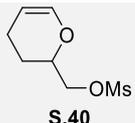
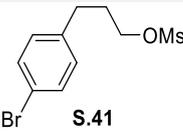
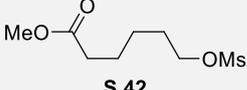
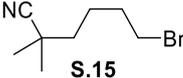
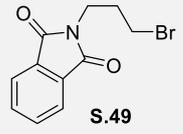
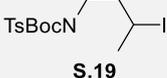
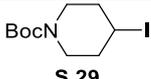
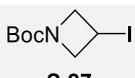
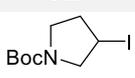
### IV.3. Bilan et perspectives

Un couplage crois\u00e9 entre des (pseudo)halog\u00e9nures d'alkyle primaires et secondaires comportant divers fonctions (alcool prot\u00e9g\u00e9, ester, h\u00e9t\u00e9rocycles azot\u00e9s, bromures aromatiques, nitrile) et un r\u00e9actif de Grignard bicyclo[1.1.1]pentanique substitu\u00e9 par un groupement *t*-butyle en t\u00eate de pont a \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9. Le couplage a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9 dans des conditions r\u00e9actionnelles simples, utilisant un sel de cuivre sans ligand et, \u00e0 des temp\u00e9ratures relativement douces (de 0 \u00b0C \u00e0 40 \u00b0C). Le sel de cuivre,  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , pr\u00e9sente l'avantage d'\u00eatre commercial et une solution de ce sel dans le THF peut \u00eatre utilis\u00e9e. Une faible charge catalytique de 3 mol % est n\u00e9cessaire pour r\u00e9aliser le couplage dans la majorit\u00e9 des cas. Le r\u00e9actif de Grignard **G.7** est facilement obtenu \u00e0 partir du [1.1.1]propellane **113** par addition du chlorure de *tert*-butylmagn\u00e9sium \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 48 h et peut \u00eatre stock\u00e9 sans d\u00e9gradation apparente pendant 1 semaine. Cependant, notons que **G.7** est obtenu en solution dans l' $\text{Et}_2\text{O}$ , un solvant peu recommand\u00e9 dans l'industrie. Des m\u00e9sylates d'alkyle primaires conduisent au produit de couplage, en revanche, les m\u00e9sylates d'alkyle secondaires ne peuvent pas \u00eatre utilis\u00e9s puisque la r\u00e9action parasite de d\u00e9m\u00e9sylation de l'alcool est plus

rapide que le couplage. Le remplacement des mésylates secondaires par des iodures est nécessaire et les produits de couplage sont alors obtenus avec des rendements modestes à bons (Tableau 27).

Des essais pour étendre le couplage à d'autres réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués par un noyau aromatique fonctionnalisé en tête de pont ont été réalisés. Ces réactifs de Grignard se sont révélés moins réactifs que celui substitué par un groupement *t*-Bu ce qui montre l'influence du substituant en C3 sur la réactivité des organométalliques bicyclo[1.1.1]pentaniques. Des résultats encourageants ont toutefois été obtenus. Notons que pour que ces couplages soient attractifs, une amélioration de la voie d'accès aux réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques substitués est souhaitable.



Substrat	Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> (X mol %)	<b>G.7</b> (équiv)	T	t (h)	τ <sub>c</sub>	Produit de couplage, (Rdt)
 <b>S.37</b>	3	1.2	t.a.	0.5	100%	<b>P.38</b> (93%)
 <b>S.39</b>	3	1.2	t.a.	0.5	100%	<b>P.39</b> (86%)
 <b>S.40</b>	3	1.2	t.a.	21	~77%	<b>P.40</b> (40%) (52% brsm)
 <b>S.41</b>	3	1.2	t.a.	0.5	100%	<b>P.41</b> (93%)
 <b>S.42</b>	3	1.2	t.a.	0.5	100%	<b>P.42</b> (59%)
 <b>S.15</b>	3	1.2	t.a.	1	100%	<b>P.43</b> (88%)
 <b>S.49</b>	3	1.2	t.a.	1	100%	-
 <b>S.18</b>	3	1.2	0 °C	6	100%	<b>P.48</b> (50%)
 <b>S.19</b>	3	1.2	0 °C	6	100%	<b>P.49</b> (53%)
 <b>S.29</b>	3	1.2	0 °C	1	100%	<b>P.47</b> (77%)
 <b>S.27</b>	3	1.2	0 °C	1	100%	<b>P.50</b> (57%)
 <b>S.28</b>	3	1.2	0 °C	1	100%	<b>P.51</b> (33%)

	6	1.4	40 °C	3	100%	<b>P.51</b> (46%)
	6	1.4	40 °C	5	incomplète	-
	3	1.2	0 °C	1	-	-
	3	1.2	0 °C	26	incomplète	<b>P.52</b> (nd)
<i>cis/trans</i> = 87:13						
	3	1.2	0 °C	26	incomplète	<b>P.52</b> (nd)
<i>trans/cis</i> = 91:9						
	3	1.2	0 °C	1	100%	-

Tableau 27

Entrée	X	R	Li <sub>2</sub> CuCl <sub>4</sub> (X mol %)	t	τ <sub>c</sub> (%)	produit de couplage (Rdt)
1	<b>S.1</b> , I	<b>G.8</b> , H	10	20 h	100	<b>P.45</b> (66%) <sup>(a)</sup>
2	<b>S.37</b> , OM <sub>s</sub>	<b>G.9</b> , F	3	30 min	<75	<b>P.46</b> (57%) (87% brsm)

(a) 34% du produit **136** issu du couplage entre **S.1** et du PhMgCl ont également été isolés.

Tableau 28

Une voie efficace, robuste et générale d'accès aux réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques reste encore à développer et pourrait grandement favoriser leur implication dans des couplages croisés. La bibliographie, et surtout les études décrites dans ce manuscrit, démontrent que les couplages croisés catalysés par des sels de cuivre, impliquant des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques constituent une voie de choix pour fonctionnaliser les bicyclo[1.1.1]pentanes en C1 et C3. La synthèse de [1.1.1]propellanes polyfonctionnalisés sur les carbones méthyléniques (les « ailes ») n'a été que très peu étudiée et permettrait l'ouverture vers des bicyclo[1.1.1]pentanes polysubstitués bioisostères de groupements aromatiques, non seulement de type *para* substitués mais également *ortho* substitués (Figure 33).<sup>191(e)</sup>

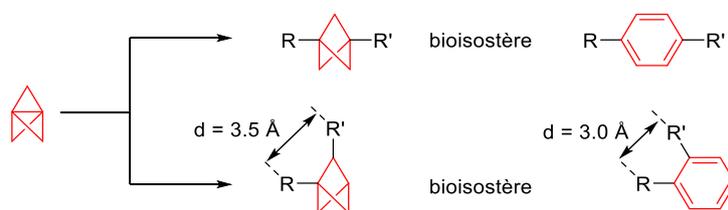


Figure 33

## CONCLUSION GÉNÉRALE

L'optimisation des propriétés physico-chimiques d'une molécule bioactive, la diminution de ses effets secondaires ou la recherche de la diversité moléculaire sont actuellement des défis importants en chimie médicinale. Si les noyaux aromatiques sont souvent essentiels aux interactions entre une molécule active et sa cible, leur présence en trop grand nombre, dans un candidat médicament, peut induire plusieurs problèmes tels qu'une diminution de la solubilité et de la biodisponibilité ou une augmentation de la toxicité. Il est donc important de remplacer certains de ces aromatiques par des bioisostères et, un intérêt particulier a été porté sur l'introduction de cycles contraints comme le cyclopropane, le cyclobutane ou le bicyclo[1.1.1]pentane. Des résultats prometteurs concernant l'amélioration des propriétés d'analogues bioactifs incorporant ces motifs ont été constatés. Afin de pouvoir introduire ces cycles contraints sur des molécules, il est souhaitable de pouvoir disposer de méthodes synthétiques efficaces. Ces méthodes doivent répondre à un cahier des charges précis en terme de robustesse, de faible coût et de facilité de mise en œuvre et elles doivent être chimiosélectives afin d'être compatibles avec l'introduction tardive de ces cycles contraints sur des molécules polyfonctionnelles. L'objectif de ce travail de thèse, réalisée en collaboration avec la société Sanofi, était de mettre au point des réactions de couplage entre des (pseudo)halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard présentant un cycle tendu. Le système catalytique devait être simple, éco-compatible et peu onéreux.

Dans un premier temps, un couplage entre des iodures d'alkyle et le bromure de cyclopropylmagnésium a été développé en utilisant comme catalyseur un complexe de cobalt stable et commercialement disponible, le  $\text{Co}(\text{acac})_2$ , associé à un ligand diaminé également commercial, la TMEDA. La réaction est générale et une diversité d'iodures d'alkyle primaires et secondaires, présentant des groupes fonctionnels (éther silylé, éther de benzyle, ester, nitrile, carbamate, bromure aromatique), a pu être couplée avec succès au bromure de cyclopropylmagnésium. Le couplage a ensuite été étendu au bromure de cyclobutylmagnésium ainsi qu'à des réactifs de Grignard vinyliques. Avec ces derniers réactifs, la présence d'une oléfine après couplage a été mise à profit pour introduire des cyclopropanes substitués après une réaction de type Simmons-Smith. Pour rationaliser les résultats obtenus, des études mécanistiques ont pu mettre en évidence la présence d'intermédiaires radicalaires, en revanche, les espèces de cobalt actives dans le cycle catalytique n'ont pas pu être clairement mise en évidence.

Dans un second temps, une réaction entre des (pseudo)-halogénures d'alkyle primaires et secondaires et des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques catalysée par un sel de cuivre commercial,  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ , a été mise au point. Aucun additif n'est nécessaire pour réaliser ce couplage, ce qui permet d'avoir un système catalytique particulièrement simple et peu onéreux. De plus, une grande tolérance fonctionnelle a été constatée. Le mécanisme de la réaction n'a pas pu être clairement établi mais un passage par une substitution nucléophile d'ordre 2 est supposé intervenir lors du couplage.

Ainsi, ce travail a permis de développer deux méthodes permettant l'introduction de cycles tendus sur des molécules fonctionnalisées. La robustesse, la simplicité et le faible coût des catalyseurs, font de ces couplages, des outils synthétiques prometteurs en chimie médicinale tant pour la synthèse d'analogues de molécules bioactives dont un groupement aryle est remplacé par un cycle contraint, que pour la conception de bibliothèques de molécules à la structure originale (Schéma 188).

## Résumé des couplages réalisés

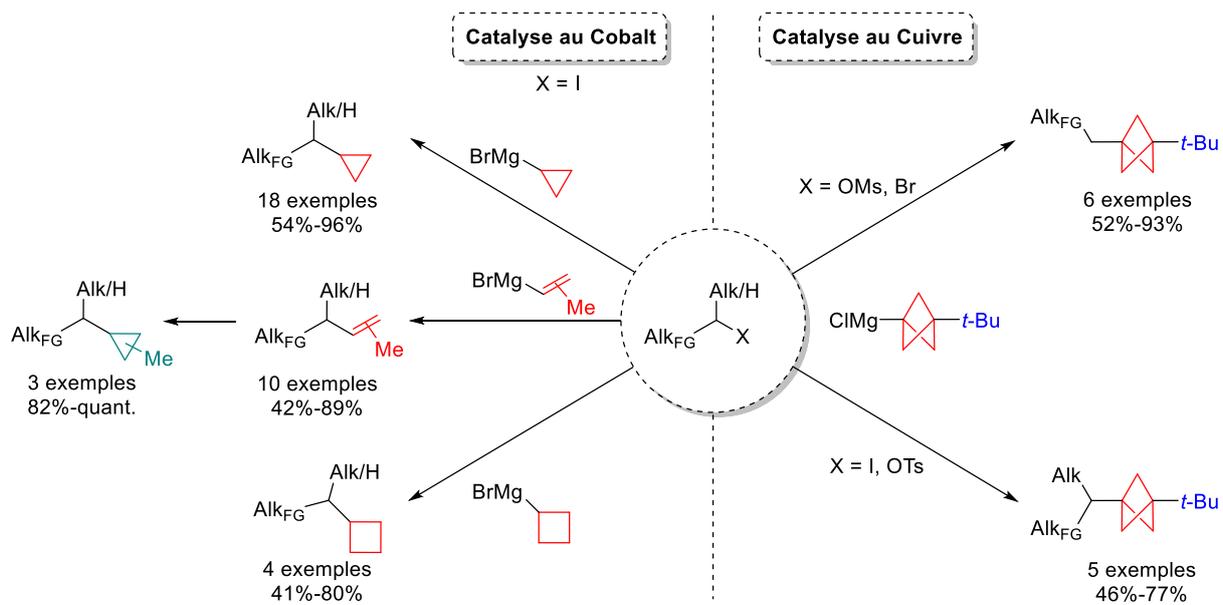


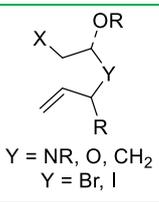
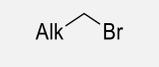
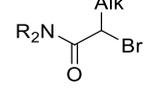
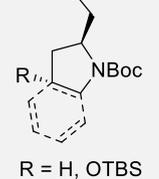
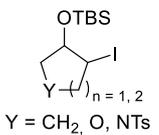
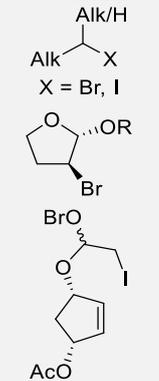
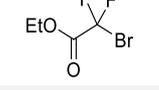
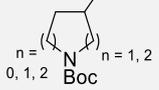
Schéma 188



# ANNEXES

## (A) COUPLAGES CROISES ENTRE DES HALOGENURES D'ALKYLE NON ACTIVES ET DES ORGANOMÉTALLIQUES CATALYSÉ PAR DES SELS DE COBALT

### • Organométalliques aromatiques

Alk-X + Ar-M $\xrightarrow{[Co]}$ Alk-Ar					
Alk-X	Système catalytique	Ar-M/Conditions	Remarques	Réf	
Couplage de type Kumada-Corriu					
1	 Y = NR, O, CH <sub>2</sub> Y = Br, I	CoCl <sub>2</sub> (dppe) (10 mol %)	Ar-MgBr (2.2 équiv) THF, 0 °C, 30 min	Faible diastéréosélectivité R = chaîne carbonée Ar-MgBr (2-thienyl, 3-CF <sub>3</sub> -Ph, 4-MeO-Ph, Ph)	170
2		CoCl <sub>2</sub> (10 mol %) dppp (12 mol %)	Ar-MgBr (3.0 équiv) THF, -15 °C, 30 min	Tolère ester, acétal et chloro Ar-MgBr (2-thienyl, Ph, 4-MeO-Ph)	170 (b)
3		CoCl <sub>2</sub> (10 mol %) Xantphos (10 mol %)	Ar-MgBr (2 équiv) THF, 0 °C à ta	Ar-MgBr (OMe, Me, NMe <sub>2</sub> , CF <sub>3</sub> , F)	117
4	 R = H, OTBS	CoCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol %) TMEDA (5 mol %)	Ar-MgBr (1.3 équiv) THF, ta, 1 h	Ar-MgBr (encombré, riche et pauvre en électrons)	157
5	 Y = CH <sub>2</sub> , O, NTs	CoCl <sub>2</sub> •2LiCl (0.85 équiv) TMEDA (0.85 équiv)	Ar-MgBr (1.7 équiv) THF, -50 °C à ta, 10 h	Ar-MgBr (encombré, Me, OMe, SF <sub>5</sub> , acétal, CN, F) et N ou S-hétéroaromatique Couplage diastéréosélectif (produits <i>trans</i> obtenus)	177
6		CoCl <sub>2</sub> (5 mol %) TMCD (6 mol %)	Ar-MgBr (1.2 équiv) THF, ta, 15 min	Tolère ester, acétal Ar-MgBr (2-thienyl, Ph, 2-Me-Ph) Arylation stéréosélective de tétrahydrofurane optiquement pur Cyclisation avec iodure possédant une insaturation	255
7		CoCl <sub>2</sub> (5 mol %) TMCD (6 mol %)	Ar-ZnCl•TMEDA (2 équiv) THF, ta, 4-24 h	Ar-M (PhO, MeO, F, CF <sub>3</sub> , Br, Cl, SMe, acétal, Ph)	256
8	 n = 0, 1, 2	CoCl <sub>2</sub> (5 mol %) TMCD (6 mol %)	Ar-MgBr (1.2 équiv) THF, 0 °C à ta, 2-3 h	Ar-MgBr (Me, NMe <sub>2</sub> , F, CF <sub>3</sub> , OBoc) et 3-pyridine-MgBr	116

<sup>255</sup> Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1886–1889.

<sup>256</sup> Araki, K.; Inoue, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3913–3918.

9		Co(acac) <sub>3</sub> (5 mol %) TMEDA (5 mol %)	Ar-MgBr (1.1 équiv) addition lente (40 min) THF, 0 °C, 40 min	Ar-MgBr (encombré, Me, OMe) Alk <sub>FG</sub> (chloro, acétate, ester, amide, cétone)	257
10		Co(acac) <sub>3</sub> (5 mol %) TMEDA (5 mol %)	Ar-MgBr (1.5 équiv) (2 ml/min) THF, 0 °C à ta,	Ar-MgBr (OMe, Ph, F) Meilleure sélectivité avec mannose et galactose qu'avec glucose	258 259
11		Co(acac) <sub>3</sub> (10 mol %) TMEDA (50 mol %) HMTA (50 mol %)	Ar-MgBr (2 équiv) MeTHF, 0 °C à ta, 2 h	<i>p</i> -F-Ph-MgBr diastéréosélectif	260
Couplage de type Kumada-Corriu et Negishi					
12		CoCl <sub>2</sub> ou CoI <sub>2</sub> (10 mol %) bisoxazoline chirale (12 mol %)	Ar-MgBr ou Ar-ZnBr (1.4-2 équiv) THF, -80 °C ou -25 °C, 5- 24 h	Grande tolérance fonctionnelle Couplage asymétrique	261 262
Couplage de type Negishi					
13		CoCl <sub>2</sub> •2LiCl (20 mol %) TMEDA (30 mol %)	Ar <sub>2</sub> Zn	Ar <sub>2</sub> Zn (encombré, F, CO <sub>2</sub> Et) et <i>N</i> ou <i>S</i> -hétéroaromatique Tolère nitrile, éther silylé, <i>N</i> -Boc-pipéridine	263
Couplage avec un organomanganate					
14		CoCl <sub>2</sub> •2LiCl (20 mol %)	Ar <sub>2</sub> Mn (0.7 équiv) THF, -20 °C à ta, 8 h	Ar <sub>2</sub> Mn (OR, Me, CF <sub>3</sub> ) Tolère éther silylé, <i>N</i> -Ts-pyrrolidine, THP	158

Tableau 29

<sup>257</sup> Cahiez, G.; Chaboche, C.; Duplais, C.; Moyeux, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 277–280.

<sup>258</sup> Nicolas, L.; Angibaud, P.; Stansfield, I.; Bonnet, P.; Meerpoel, L.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11101–11104.

<sup>259</sup> Nicolas, L.; Izquierdo, E.; Angibaud, P.; Stansfield, I.; Meerpoel, L.; Reymond, S.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11807–11814.

<sup>260</sup> Despiau, C. F.; Dominey, A. P.; Harrowven, D. C.; Linclau, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 4335–4341.

<sup>261</sup> Mao, J.; Liu, F.; Wang, M.; Wu, L.; Zheng, B.; Liu, S.; Zhong, J.; Bian, Q.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17662–17668.

<sup>262</sup> Liu, F.; Zhong, J.; Zhou, Y.; Gao, Z.; Walsh, P. J.; Wang, X.; Ma, S.; Hou, S.; Liu, S.; Wang, M.; Wang, M.; Bian, Q. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 2059–2064.

<sup>263</sup> Hammann, J. M.; Haas, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4478–4481.

• Organométalliques vinyliques

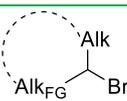
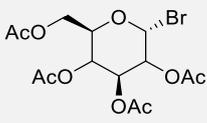
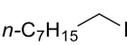
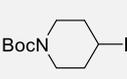
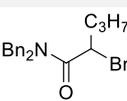
		Alk-X + Vinyl-MgBr $\xrightarrow{[Co]}$ Alk-Vinyl			
	R-X	Système catalytique	Ar-M/Conditions	Tolérance fonctionnelle	Réf
1		Co(acac) <sub>3</sub> (40 mol %)	vinyl-MgBr (4 équiv) TMEDA, ta, 15 min	1-(triméthylsilyl)éthényl-MgBr	264
2		Co(acac) <sub>3</sub> (5 mol %) TMEDA (5 mol %)	Vinyl-MgBr (1.5 équiv) (2 ml/min) THF, 0 °C à ta,	vinyl-MgBr (Me) Meilleure diastéréosélectivité avec mannose et galactose qu'avec glucose	258
3		CoCl <sub>2</sub> (10 mol %) TMCD (36 mol %)	vinyl-MgBr (1.2 équiv) THF, ta, 15 min	1-phénylvinyl-MgBr	255
4		CoCl <sub>2</sub> (5 mol %) TMCD (6 mol %)	Vinyl-MgBr (1.2 équiv) THF, 0 °C à ta ou -10 °C, 3 h	vinyl-MgBr (Me)	116(b)
5		CoCl <sub>2</sub> (10 mol %) Xantphos (10 mol %)	Vinyl-MgBr (2 équiv) THF, 0 °C à ta	vinyl-MgBr (Me)	117

Tableau 30

• Organométalliques d'alkyle

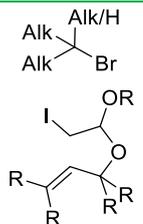
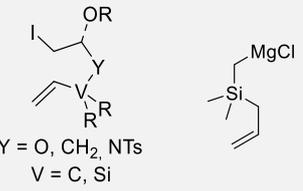
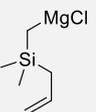
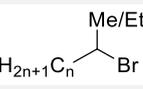
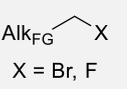
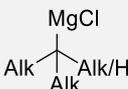
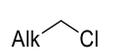
		Alk-X + Alk-M $\xrightarrow{[Co]}$ Alk-Alk				
	R-X	Alk-M	Système catalytique	Ar-M/Conditions	Remarques	Réf
1		allyle ou benzyle- MgBr	CoCl <sub>2</sub> (10 mol %) dppp (12 mol %)	Allyl-MgBr (3 équiv) THF, -40 °C ou -20 °C ou 0 °C, 2 h	peu de groupes fonctionnels à part éthers	229
2			CoCl <sub>2</sub> (5 mol %) SiEt <sub>3</sub> HCl (5 mol %) (ligand NHC)	Alk-MgBr (3 équiv) dioxane, ta, 30 min	-	265 266
3			CoCl <sub>2</sub> •2LiI (5 mol %) TMEDA (20 mol %)	Alk-MgBr (1.1 équiv) THF, 10 °C, 1 h	1 exemple avec un ester	267
4			CoCl <sub>2</sub> •2LiI (2 mol %) diène (2 équiv)	Alk-MgBr (1.2-1.5 équiv) THF, -78 °C à 50 °C, 5-24 h	grande tolérance fonctionnelle	131 235
5		<i>n</i> -Oct-MgBr	Co/Zr cat. (5 mol %) TMEDA (30 mol %)	<i>n</i> -Oct-MgBr (1.2 équiv) (2 mL/h) THF, ta	Aucun groupe fonctionnel	272(a)

Tableau 31

<sup>264</sup> Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3093–3096.

<sup>265</sup> Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1565–1567.

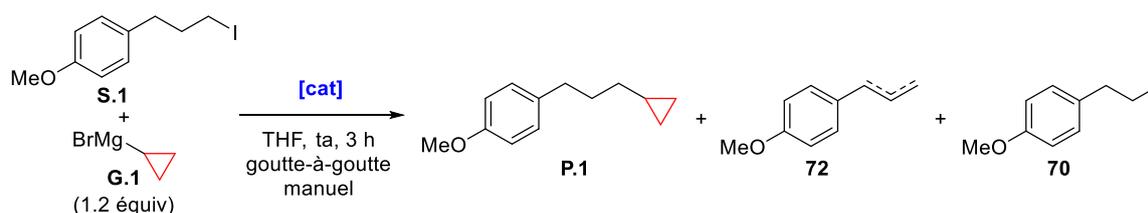
<sup>266</sup> Someya, H.; Ohmiya, H.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8609–8618.

<sup>267</sup> Cahiez, G.; Chaboche, C.; Duplais, C.; Giulliani, A.; Moyeux, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1484–1488.

## (B) LE FER PEUT-IL CONCURRENCER LE COBALT ?

Etant donné la faible toxicité et la grande abondance du fer, il a été important de vérifier sa réactivité dans un couplage entre l'iodure d'alkyle primaire **S.1** et le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1**.

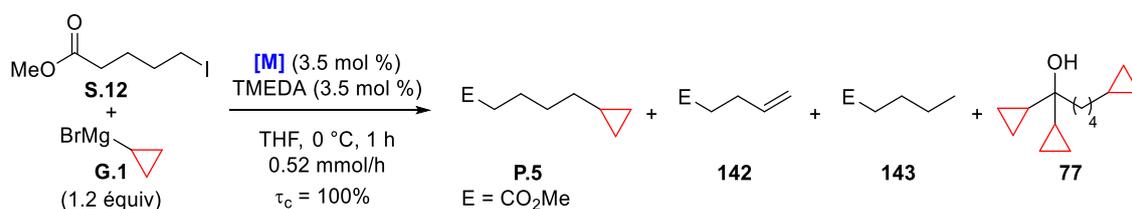
Tout d'abord, le chlorure de fer,  $\text{FeCl}_3$  (10 mol %), a été utilisé en présence de TMEDA (20 mol %).<sup>268</sup> Une conversion complète de l'iodure **S.1** a été obtenue après 3 h et, le produit de couplage **P.1** a été obtenu avec un rendement de 32%. Cependant, un taux élevé de produit d'élimination **72** (21%) et de déshalogénéation **70** (15%) a également été obtenu (Tableau 32, entrée 1). En préformant le catalyseur  $[(\text{FeCl}_3)_2(\text{TMEDA})_3]$ ,<sup>64</sup> une conversion incomplète de l'iodure **S.1** a été observée et le rendement en produit de couplage **P.1** a diminué (23% *versus* 32%). Les produits d'élimination **72** et de déshalogénéation **70** sont également présents en grande quantité (19%) (Tableau 32, entrée 2). A titre comparatif, le système  $\text{CoCl}_2/\text{TMEDA}$ , permet de réaliser le couplage entre l'iodure primaire **S.1** et le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1**, avec un rendement de 56% en produit de couplage **P.1**. Celui-ci est contaminé par les produits d'élimination **72** (17%) et de déshalogénéation **70** (3%) (Tableau 32, entrée 3).



Entrée	Système catalytique	$\tau_c$ (%)	P.1, rapport (Rdt)	72, rapport (Rdt)	70, rapport (Rdt)
1	$\text{FeCl}_3$ (10 mol %) TMEDA (20 mol %)	100	10 (32%)	6.5 (21%)	4.7 (15%)
2	$(\text{FeCl}_3)_2(\text{TMEDA})_3$ (10 mol %)	~74%	10 (23%)	7.1 (11%)	5 (8%)
3	$\text{CoCl}_2$ (10 mol %) TMEDA (20 mol %)	100	10 (56%)	3 (17%)	1.5 (3%)

Tableau 32

Des conditions au fer ont également été testées sur l'iodo-ester **S.12**. Le système catalytique  $[\text{Co}(\text{acac})_2]$  (3.5 mol %), TMEDA (3.5 mol %), THF, 0 °C, 0.52 mmol/h a été utilisé en remplaçant le cobalt par le fer ( $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeCl}_2$  ou  $\text{Fe}(\text{acac})_2$ ). L'alcool **77** issu de l'addition nucléophile de **G.1** sur la fonction ester a toujours été formé et les produits d'élimination **142** et de déshalogénéation **143** ont également été formés en quantité non négligeables (Tableau 33, entrées 2-4).



Entrée	[M]	P.5, rapport (Rdt)	142, rapport (Rdt)	143, rapport (Rdt)	77, rapport (Rdt)
1	$\text{Co}(\text{acac})_2$	10 (39%)	t (0%)	0	4.5 (19%)
2	$\text{FeCl}_3$ <sup>[a]</sup>	10	11.6	3.7	5.3
3	$\text{FeCl}_2$	10	33.3	6.7	33.3
4	$\text{Fe}(\text{acac})_3$	10	14.6	3.8	7.7

Tableau 33

<sup>268</sup> Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6521–6524.

### (C) L'INFLUENCE D'ADDITIF SUR DES HALOGÉNURE D'ALKYLE POSSÉDANT UNE FONCTION ÉLECTROPHILE

Durant la généralisation du couplage reposant sur les conditions [Co(acac)<sub>2</sub> (3.5 mol %), TMEDA (3.5 mol %), 0 °C, 0.52 mmol/h], il avait été constaté que la présence de fonctions électrophiles subissait une attaque nucléophile du réactif de Grignard **G.1**. L'efficacité de l'ajout de sels comme Lil ou MgI<sub>2</sub> en tant que promoteur de couplage de type sp<sub>3</sub>-sp<sub>3</sub> reposant sur une catalyse au cobalt, pour des substrats contenant des fonctions électrophiles, a déjà été démontrée.<sup>131</sup> L'effet de sels sur le couplage entre le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** et l'iodo-ester **S.12** a ainsi été étudié.

En l'absence de sels, le couplage entre le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** et l'iodoester **S.12** a conduit au produit de couplage **P.5** avec un rendement faible de 32%, et le produit **77** issu de l'addition de **G.1** sur l'ester a également été obtenu (19%). En revanche, les produits d'élimination **142** et de déshalogénéation **143** n'ont quasiment pas été formés (Tableau 34, entrée 1). L'ajout de 7 mol % de Lil (99.999%) a inhibé l'addition nucléophile de **G.1** sur la fonction ester et a augmenté le rendement global en produit de couplage **P.5** (71%) (Tableau 34, entrée 2). Signalons que, la qualité du Lil est cruciale pour observer cet inhibition, et que Lil est très instable à l'air.<sup>269</sup>

Nous nous sommes donc tournés vers d'autres sels plus stables. L'utilisation de LiCl (7 mol %) a conduit à une conversion incomplète de l'iodoester **S.12** ( $\tau_c = 48\%$ ) (Tableau 34, entrée 3). En revanche, en utilisant le LiCl à hauteur d'un équivalent, une conversion complète de **S.12** a été observée et des résultats légèrement améliorés par rapport au couplage en l'absence de sels ont été obtenus (45% de rendement en produit de couplage **P.5** et 5% de rendement en l'alcool **77**) (Tableau 34, entrée 4).

L'utilisation de MgI<sub>2</sub> (7 mol %), n'a conduit à aucune réaction (Tableau 34, entrée 5). En augmentant la charge de MgI<sub>2</sub> de 7 mol % à un équivalent, une conversion quasiment complète du produit de départ **S.12** a été observée mais, le produit de couplage **P.5** n'est obtenu qu'avec un rendement faible de 12% aux côtés de 19% de l'alcool **77** (Tableau 34, entrée 6).

Quand MgBr<sub>2</sub> (7 mol % ou 1 équivalent) a été utilisé, le produit de couplage **P.5** a été isolé avec un rendement modeste de 53% et seulement 3-5% de l'alcool **77** ont été observés (Tableau 34, entrée 7-8).

Lil est le sel le plus puissant pour inhiber l'addition nucléophile du réactif de Grignard **G.1** sur la fonction ester et pour augmenter le rendement en produit de couplage **P.5**.<sup>270</sup>

Entrée	Sel (X)	$\tau_c$ (%)	<b>P.5</b> , rapport (Rdt)	<b>142</b> , rapport (Rdt)	<b>143</b> , rapport (Rdt)	<b>77</b> , rapport (Rdt)
1	-	100	10 (39%)	t (0%)	0	4.5 (19%)
2	Lil (7mol %)	100	10 (71%)	0	0	0
3	LiCl (7 mol %)	~47	10	t	0	0.5
4	LiCl (1 equiv)	100	10 (45%)	1.2 (2%)	t (1%)	2.3 (5%)
5	MgI <sub>2</sub> (7 mol %)	<10	t	-	-	t
6	MgI <sub>2</sub> (1 equiv)	~93	10 (12%)	t (0%)	t (0%)	3.7 (17%)
7	MgBr <sub>2</sub> (7 mol %)	~100	10 (52%)	t (0%)	t (0%)	0.5 (5%)
8	MgBr <sub>2</sub> (1 equiv)	~100	10 (53%)	t (0%)	t (0%)	1.1 (3%)

Tableau 34

<sup>269</sup> Sécher Lil sous vide à 100 °C permet de récupérer la couleur blanche originale cependant, les effets bénéfiques de son utilisation dans le couplage avec l'iodoester **S.12** ne s'appliquent plus.

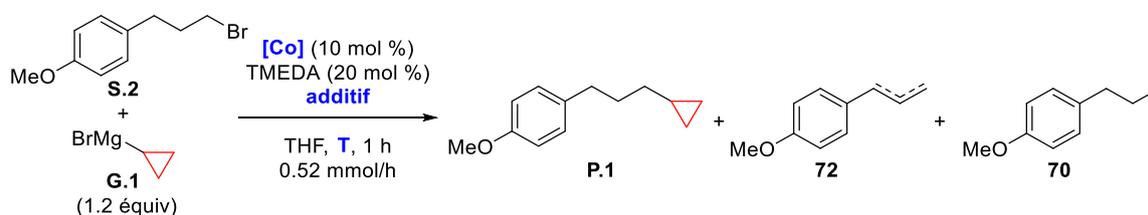
<sup>270</sup> Notons que dans des études préliminaires, les effets bénéfiques de l'ajout de 7 mol % de Lil n'ont a priori pas été observés avec l'iodure primaire **S.7** comportant une fonction nitrile aromatique.

## (D) UTILISATION D'UN BROMURE PRIMAIRE DANS LE COUPLAGE CATALYSÉ PAR LE COBALT

Dû à leur coût élevé, à leur instabilité, et à une perte de masse importante, les iodures ne sont généralement pas des partenaires de choix. C'est pourquoi le remplacement de l'iodure **S.1** par le bromure primaire **S.2** a été envisagée et plusieurs systèmes catalytiques ont été testés pour réaliser le couplage de **S.2** avec le réactif de Grignard **G.1**.

Dans un premier temps, le couplage a été réalisé en présence de 10 mol % de  $\text{CoCl}_2$  et de 20 mol % de TMEDA avec un ajout du réactif de Grignard **G.1** au pousse-seringue ( $0.52 \text{ mmol}\cdot\text{h}^{-1}$ ). A  $0^\circ\text{C}$ , une conversion totale de **S.2** a été observée mais une faible sélectivité en faveur du produit de couplage **P.1** a été obtenue conduisant à un rendement estimé de 51% en **P.1**, contaminé par 44% des produits d'élimination **72** et de déshalogénéation **70** (rapport : **P.1/72/70** = 10:6.5:3.2) (Tableau 35, entrée 1). En diminuant la température à  $-10^\circ\text{C}$ , la formation du produit de couplage **P.1** est minoritaire par rapport aux produits indésirables et une conversion incomplète du bromure **S.2** a été observée ( $\tau_c \sim 89\%$ ) (Tableau 35, entrée 2). Le bromure **S.2** est un moins bon substrat que l'iodure **S.1** pour obtenir le produit de couplage **P.1**.

Afin de former l'iodure **S.1** *in situ* à partir du bromure **S.2**, différentes sources d'ions iodure ont été introduites dans le mélange réactionnel précédant l'ajout du réactif de Grignard **G.1**. Quand 1.2 équiv de NaI ont été utilisés en présence de  $\text{CoCl}_2$  (10 mol %) et de TMEDA (20 mol %) à  $0^\circ\text{C}$ , une très faible conversion du produit de départ **S.2** a été observée ( $\tau_c \sim 24\%$ ) (Tableau 35, entrée 3). Au vu des changements de couleurs avec et sans NaI, il est possible que les sels de cobalt  $\text{CoCl}_2$  réagissent avec NaI pour former un complexe  $\text{CoI}_2$  peu réactif dans le couplage.<sup>271</sup> Suite à ce résultat, le couplage du bromure **S.2** en présence de 1.2 équiv de NaI, mais catalysé par le  $\text{Co}(\text{acac})_2$  a été réalisé, puisque la formation de  $\text{CoI}_2$  ne devrait pas avoir lieu à partir de  $\text{Co}(\text{acac})_2$ . Bien que la conversion du produit de départ **S.2** ne soit pas totale ( $\tau_c \sim 19\%$ ), seul le produit de couplage **P.1** a été formé (Tableau 35, entrée 4). En diminuant la quantité de NaI (10 mol %) afin d'éviter d'empoisonner le catalyseur, un résultat comparable à celui observé en l'absence de NaI a été obtenu, néanmoins avec une conversion du bromure **S.2** légèrement inférieure (Tableau 35, entrée 5). Réaliser le couplage entre le bromure d'alkyle primaire **S.2** et le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** reste ainsi actuellement un défi synthétique qui demandera une étude d'optimisation.



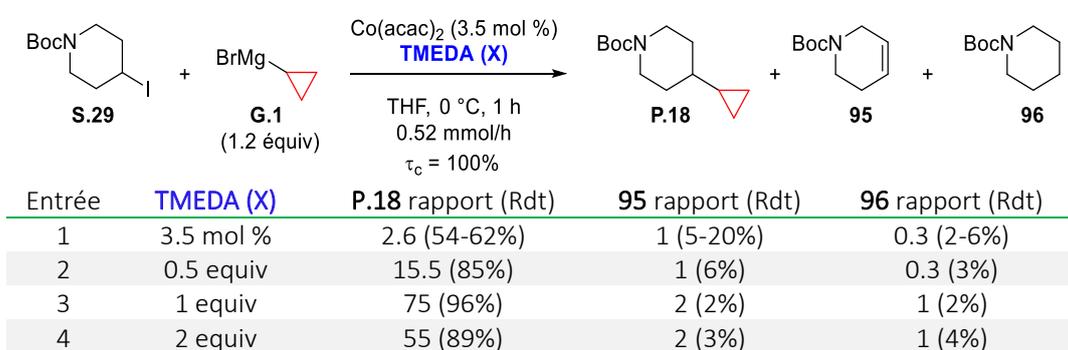
Entrée	[Co]	additif	T	$\tau_c$ (%)	P.1 rapport (Rdt)	72 rapport (Rdt)	70 rapport (Rdt)
1	$\text{CoCl}_2$	-	$0^\circ\text{C}$	100	10 (51%)	6.5 (30%)	3.2 (14%)
2	$\text{CoCl}_2$	-	$-10^\circ\text{C}$	$\sim 89$	10	21.3	8.8
3	$\text{CoCl}_2$	NaI (1.2 equiv)	$0^\circ\text{C}$	$\sim 24$	10	4.3	2
4	$\text{Co}(\text{acac})_2$	NaI (1.2 equiv)	$0^\circ\text{C}$	$\sim 19$	10	0	t
5	$\text{Co}(\text{acac})_2$	NaI (10 mol %)	$0^\circ\text{C}$	$\sim 90$	10 (43%)	4.9 (20%)	2.1 (8%)

Tableau 35

<sup>271</sup> Le couplage avec  $\text{CoI}_2$  n'a pas été testé, en raison de sa faible stabilité.

## (E) INFLUENCE DE LA QUANTITE DE TMEDA SUR LE COUPLAGE CATALYSÉ PAR LE COBALT, ET IMPLIQUANT UN IODURE SECONDAIRE

Afin de voir si les conditions établies précédemment pour l'iodure primaire **S.1** pouvaient être utilisés dans le cas d'un iodure secondaire, le couplage a été réalisée entre la 4-iodopipéridine **S.29** et le réactif de Grignard **G.1**. Un rendement modeste en produit de couplage **P.18** a alors été obtenu (54-62%) dû à la formation importante des produits d'élimination **95** et de déshalogénéation **96** (jusqu'à 26%) (Tableau 36, entrée 1). Dans la bibliographie, il est rapporté que l'emploi de la TMEDA en excès par rapport au catalyseur ou même au substrat, peut avoir des effets bénéfiques sur les couplages croisés.<sup>272</sup> La quantité de TMEDA utilisée dans le couplage a donc été augmentée progressivement jusqu'à 2 équiv. En employant 0.5 équiv de TMEDA, la sélectivité en faveur du produit de couplage **P.18** par rapport aux produits indésirables a augmenté considérablement (85% de rendement en **P.18** contre seulement 9% en produit d'élimination **95** et de déshalogénéation **96**) (Tableau 36, entrée 2). En présence d'un équiv de TMEDA, le rendement en **P.18** a encore été amélioré (96%) mais il diminue légèrement lorsque deux équiv de TMEDA sont utilisés (85%) (Tableau 36, entrées 3 et 4).<sup>273</sup>



Cette même tendance a été observée avec la 3-iodo-pyrrolidine **S.28**

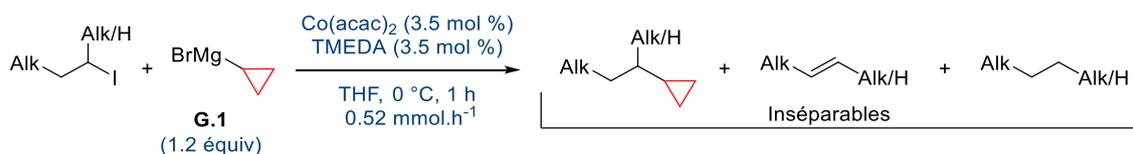
Tableau 36

<sup>272</sup> D'autres couplages croisés développés dans la bibliographie ont nécessité des quantités importantes de TMEDA. Cf. (a) Zhou, W.; Napoline, J. W.; Thomas, C. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 2011, 2029–2033. (b) Noda, D.; Sunada, Y.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6078–6079. (c) Denmark, S. E.; Cresswell, A. J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12593–12628.

Le rôle de la TMEDA reste encore mal compris, mais il est possible d'envisager que la TMEDA casse les agrégats de réactifs de Grignard et solubilise les sels de magnésiums. Cf. (d) Allan, J. F.; Clegg, W.; Henderson, K. W.; Horsburgh, L.; Kennedy, A. R. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *559*, 173–179.

<sup>273</sup> Le couplage entre la 4-iodopipéridine **S.29** et le réactif de Grignard **G.1** en présence d'un équivalent de TMEDA mais en l'absence de source de cobalt a conduit à une conversion nulle en iodure **S.29** et aucun produit de couplage **P.18** ni de produit indésirables n'ont été observés. L'iodure de départ **S.29** a été récupéré avec un rendement de 85%.

(F) GÉNÉRALISATION DU COUPLAGE UTILISANT 3.5 MOL % DE TMEDA ET 3.5 MOL % DE Co(acac)<sub>2</sub>



R-I	$\tau_c$ (%)	Produit de couplage (Rdt)	Produit d'élimination et de déshalogénéation (Rdt)		Autre (Rdt)
	<b>S.1</b> 99 (98) <sup>(a)</sup>	<b>P.1</b> (80%) (71%) <sup>(a)</sup>	<b>72</b> (4-7%) (6%) <sup>(a)</sup>	<b>70</b> (1-2%) (2%) <sup>(a)</sup>	-
	<b>S.3</b> 100	<b>P.2</b> (69%)	<b>73</b> (9%)	-	-
	<b>S.4</b> 99	<b>P.3</b> (51%)	<b>75</b> (13%)	<b>144</b> (4%)	-
	<b>S.10</b> ~70 <sup>(b)</sup>	<b>P.53</b> (32%)	<b>145</b> (21%)	<b>146</b> (11%)	-
	<b>S.9</b> ~33 <sup>(b)</sup>	<b>P.54</b> (nd) <sup>(c)</sup>	(nd)	(nd)	(nd)
	<b>S.12</b> 100 100	<b>P.5</b> (39%) <b>P.5</b> (71%) <sup>(e)</sup>	-	-	<b>77</b> (19%) <sup>(d)</sup> -
	<b>S.6</b> 68	<b>P.6</b> présent <sup>(f)</sup>	<b>78</b> présent <sup>(f)</sup>	<b>79</b> présent <sup>(f)</sup>	<b>80</b> présent <sup>(f)</sup>
	<b>S.7</b> <100	<b>P.55</b> (11%)	<b>147</b> (1%)	<b>148</b> (2%)	(nd) <sup>(g)</sup>
	<b>S.36</b> 100	<b>P.56</b> (10%)	-	-	(15) <sup>(h)</sup>
	<b>S.29</b> 100	<b>P.18</b> (54-62%)	<b>95</b> (5-20%)	<b>96</b> (2-6%)	-
	<b>S.28</b> 100	<b>P.17</b> (40-48%)	<b>93</b> (8-15%)	<b>94</b> (2-7%)	-
	<b>S.23</b> 100	<b>P.57</b> (~33%) <sup>(i)</sup>	<b>149</b> (~54%) <sup>(i)</sup>	-	-
	<b>S.21</b> 100	<b>P.10</b> (32%)	<b>85</b> (29%)	<b>86</b> (20%)	-

(a) Rendements entre parenthèses : réaction menée sur 1 mmol (276 mg) de produit de départ.

(b) 2.2-2.4 équiv de **G.1**.

(c) Rapport entre le produit de couplage et le produit de départ **P.54/S.9** = 0.5:1.

(d) Le produit résultant de la bis-addition du réactif de Grignard **G.1** sur l'ester et du couplage **77** est également formé (19%).

(e) Addition de 7 mol % de LiI.

(f) Un mélange complexe a été obtenu et n'a pas été purifié.

(g) Des produits résultants de l'addition du réactif de Grignard **G.1** sur le nitrile ont également été obtenus (avec ou sans couplage). L'iodure de départ **S.7** est séparable du produit de couplage.

(h) En mélange avec des impuretés non identifiées. La polymérisation a potentiellement eu lieu.

(i) Rendements estimés dus à la difficulté d'attribuer avec précision le produit de couplage et le produit d'élimination après purification sur gel de silice.

Tableau 37

(G) OBTENTION DU PRODUIT *TRANS*-4-CYCLOPROPYL-1-*TERT*-BUTYLCYCLOHEXANE **P.35**

Afin de confirmer la stéréochimie *trans* de **P.35**, obtenu à partir du couplage entre le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** et les iodures **S.25** et **S.25'** enrichi en diastéréoisomère *trans* ou *cis*, les couplages ont également été réalisés avec le bromure 4-méthoxyphénylmagnésium **G.11**, les produits de couplage résultants étant décrits dans la bibliographie.<sup>274</sup> Dans les conditions de couplage [Co(acac)<sub>2</sub>, TMEDA, 0 °C, 0.52 mmol/h] le produit de couplage *trans* **P.58** a été obtenu majoritairement (*trans/cis* = 72/28), quel que soit le rapport diastéréoisomérique de l'iodure de départ. Par analogie, on en déduit que le produit formé diastéréosélectivement au cours du couplage avec le réactif de Grignard cyclopropanique **G.1** est le diastéréoisomère *trans*.

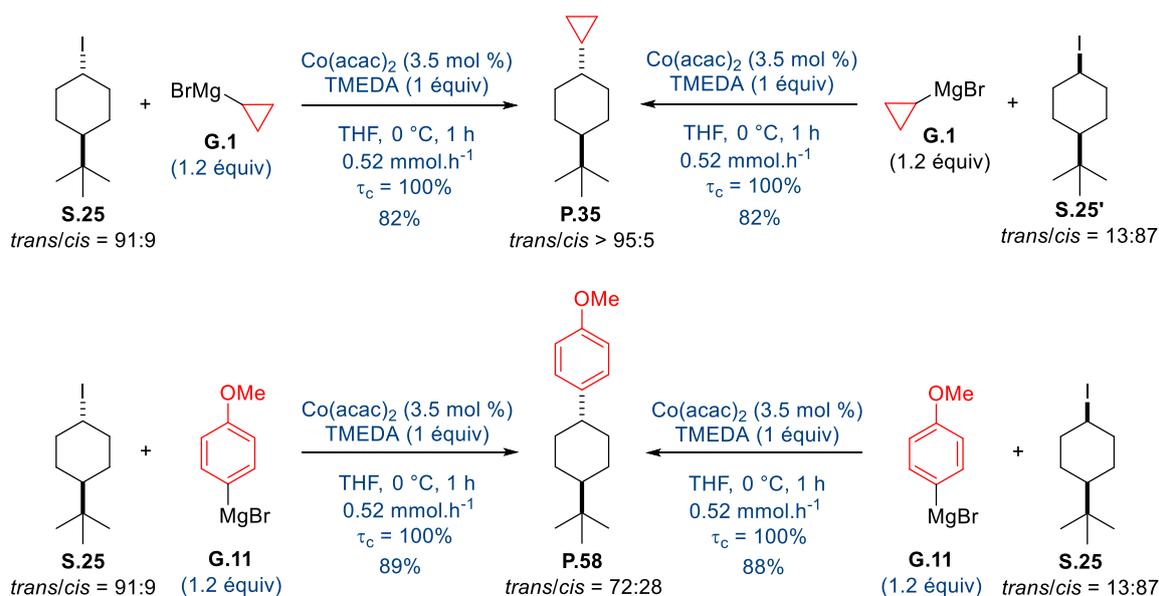


Schéma 189

<sup>274</sup> Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3686-3687.

## (H) INTRODUCTION A LA VOLTAMPÉROMÉTRIE CYCLIQUE

Pour réaliser des études par électrochimie, une cellule électrochimique doit être employée, composée de trois électrodes : une électrode de référence (E.R.) au calomel, saturée de chlorure de potassium, une contre électrode (électrode auxiliaire, E.A.) de platine et une électrode de travail (E.T.) (Figure 34). Dans nos études, une électrode de carbone (glassy carbon) de 3 mm a été utilisée. Une électrode d'or d'un mm a également été utilisée, mais la fenêtre de potentiel étant plus large avec l'électrode de carbone, cette dernière a été privilégiée. Afin d'assurer le passage de courant dans la solution dans laquelle les électrodes plongent, un électrolyte doit être ajouté, tel que le  $n\text{-Bu}_4\text{NBF}_4$ . Aucune trace d'oxygène n'est tolérée dans les études par électrochimie, une attention particulière sur le dégazage de la cellule et du solvant a ainsi été requise. Il est également important de noter que les résultats sont comparables entre eux seulement si tous les paramètres sont égaux (mêmes électrodes de travail, même vitesse de balayage, même solvant, même concentration et même électrolyte).

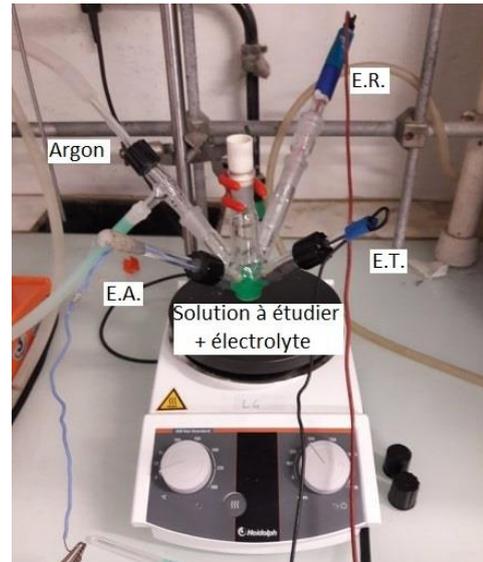


Figure 34

La voltampérométrie cyclique est une méthode d'analyse électrochimique qui permet d'étudier des couples oxydant/réducteur. L'enregistrement d'un courant en réponse à un balayage en potentiel, effectué sur un intervalle de potentiels, permet d'obtenir des courbes  $i = f(E)$ , appelées voltampérogrammes. A partir de ces voltampérogrammes, les potentiels de pics de réduction,  $E_{p,red}$  et d'oxydation  $E_{p,ox}$ , d'un couple oxydant/réducteur peuvent être déterminés. Signalons qu'au cours de l'analyse, des espèces sont électrogénérées à l'électrode et peuvent éventuellement réagir dans une réaction chimique ou être réduites ou oxydées lors du balayage de retour. Si aucune réaction chimique n'a lieu et que le transfert d'électron est réversible, les courants  $i_{p,red}$  et  $i_{p,ox}$  sont être identiques.

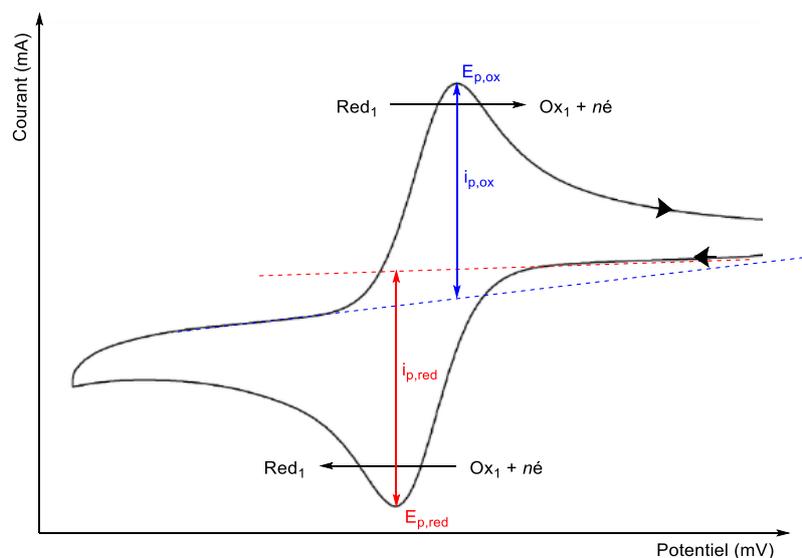
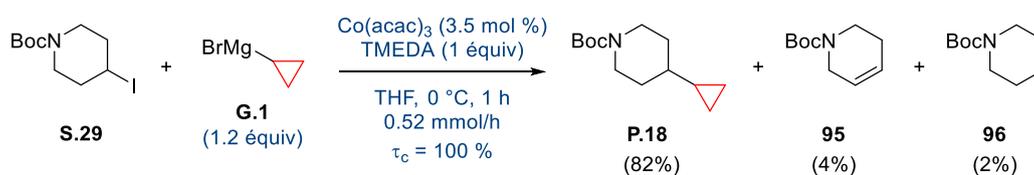


Figure 35

## (I) ÉTUDES MÉCANISTIQUES IMPLIQUANT LE $\text{Co}(\text{acac})_3$

Lors des études de voltampérométrie cyclique, les expériences ont été réalisées avec le  $\text{Co}(\text{acac})_3$ . Afin de confirmer que ce complexe de cobalt(III) est capable de catalyser le couplage, celui-ci a été impliqué dans le couplage entre la 4-iodopipéridine **S.29** et le réactif de Grignard **G.1** en présence d'un équivalent de TMEDA. Le produit de couplage **P.18** a été obtenu avec un rendement estimé à 82% contaminé par le produit d'élimination **95** (4%) et de déshalogénéation **96** (2%) (contre 96% et 2%/2% de rendement avec le  $\text{Co}(\text{acac})_2$ ). Le complexe de Co(III) est donc également un bon catalyseur pour réaliser le couplage entre **S.29** et **G.1**. L'étude du couplage catalysé par  $\text{Co}(\text{acac})_3$  en voltampérométrie cyclique pourra nous donner des informations concernant le mécanisme de réaction.

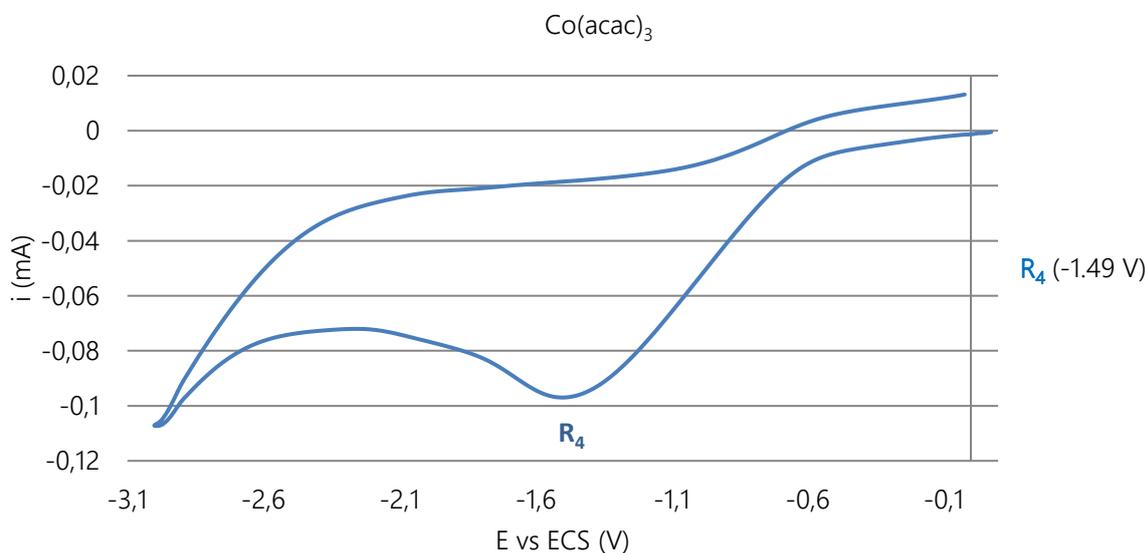


### ÉTUDE ÉLECTROCHIMIQUE DU SYSTÈME $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}]$

- Voltampérogrammes de  $\text{Co}(\text{acac})_3$  seul

- réduction du  $\text{Co}(\text{acac})_3$  seul

Le voltampérogramme de  $\text{Co}(\text{acac})_3$  permet de montrer que le complexe est réduit à un potentiel de -1.49 V ( $\text{R}_4$ ) pour donner un complexe de Co(II) de structure hypothétique  $\text{Co}(\text{acac})_3^-$  (Figure 36). Ce complexe anionique riche en électrons n'est pas réduit sur la plage de potentiels utilisés. De plus, on peut exclure la formation de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  qui serait accompagné de la libération d'un  $\text{acac}^-$ , aucune vague de réduction de  $\text{Co}(\text{acac})_2$  (attendue vers -2.31 V d'après notre étude précédente) n'étant observée.<sup>181,275</sup> L'espèce électro-réduite au potentiel de -1.49 V ( $\text{R}_4$ ) est ensuite oxydée à un potentiel de +0.88 V ( $\text{O}_6$ ) (Figure 37).



<sup>275</sup> D'autres travaux réalisés dans l'acétonitrile ont montré que la réduction de  $\text{Co}(\text{acac})_3$  pouvait donner lieu à  $\text{Co}(\text{acac})_2$  qui part la suite oligomérisé. Ref Tocher, J. H.; Fackler, J. P. *Inorganica Chimica Acta* **1985**, *102*, 211–215.

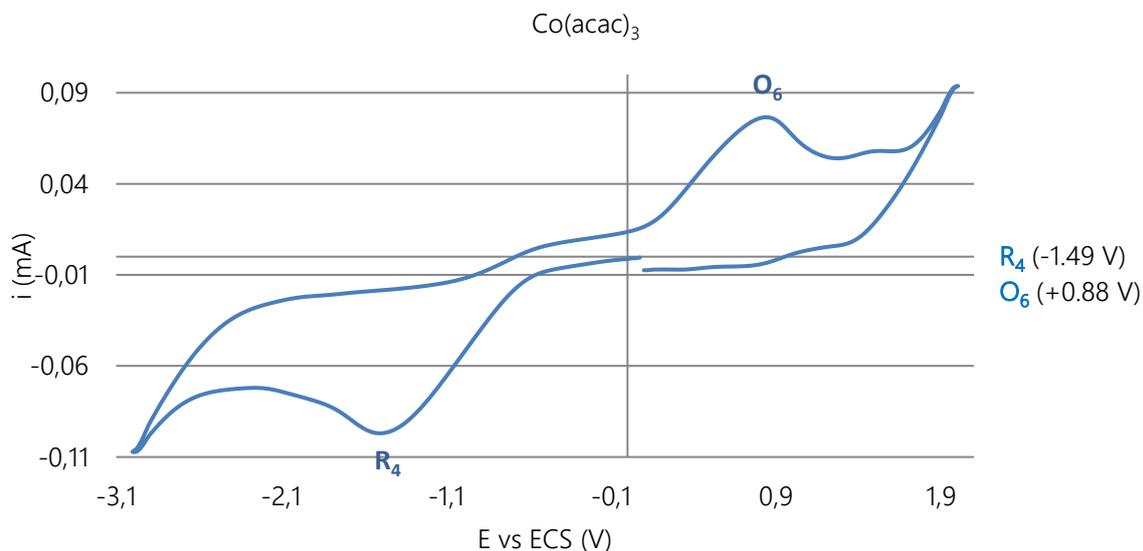


Figure 37

- Voltampérogrammes de  $\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}$

- réduction du système  $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}]$

L'ajout d'un équivalent de TMEDA à  $\text{Co}(\text{acac})_3$  ne modifie pas l'allure du voltampérogramme, la même vague de réduction étant observée à -1.49 V (Figure 38). Ce résultat permet de montrer que, contrairement à ce qui était observé avec  $\text{Co}(\text{acac})_2$ , la TMEDA ne semble pas former de complexe avec  $\text{Co}(\text{acac})_3$ .

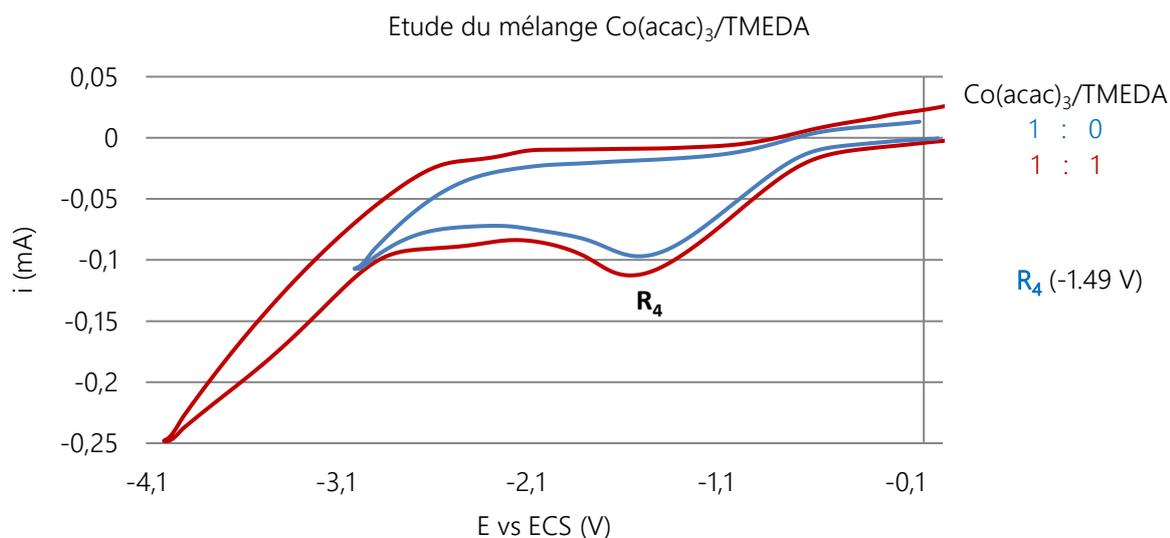


Figure 38

- oxydation du système  $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}]$

L'absence de réaction entre  $\text{Co}(\text{acac})_3$  et la TMEDA est confirmée par le voltampérogramme enregistré sur une plage de potentiel allant de 0.0 V à +2.0 V sur lequel une vague correspondant à l'oxydation de la TMEDA libre apparaît clairement (Figure 39).

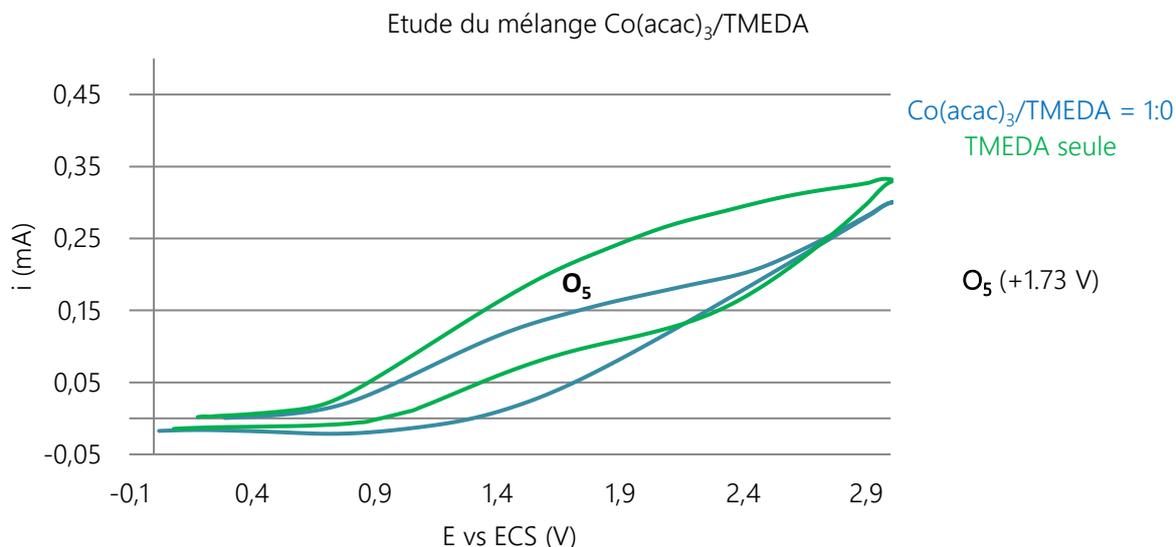


Figure 39

- Voltampérogrammes de  $\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I}$

L'effet de l'ajout de 10 équiv de la *N*-Boc-4-iodopipéridine **S.29** notée *R'*I au mélange  $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}]$  a ensuite été étudié. Notons que les voltampérogrammes suivants ont été réalisés avec une vitesse de balayage de 0.1V/s au lieu de 0.5V/s. Les potentiels de réduction et d'oxydation observés peuvent donc varier par rapport à ceux déterminés précédemment.

- réduction du système  $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I} = 1:3:10]$

Par réduction, l'ajout du dérivé iodé *R'*I au mélange  $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA} = 1:3]$  ne modifie pas le voltampérogramme observé en absence de *R'*I. Avec la vitesse de balayage de 0.1V/s, le  $\text{Co}(\text{acac})_3$  est réduit à un potentiel de -1.19 V ( $\text{R}_4$ ) et l'espèce électrogénérée résultante est oxydée à un potentiel de +0.64 V ( $\text{O}_6$ ) (Figure 40, voltampérogramme rouge et bleu). Ces résultats semblent indiquer que ni la TMEDA ni le dérivé iodé ne réagissent avec le  $\text{Co}(\text{acac})_3$ .

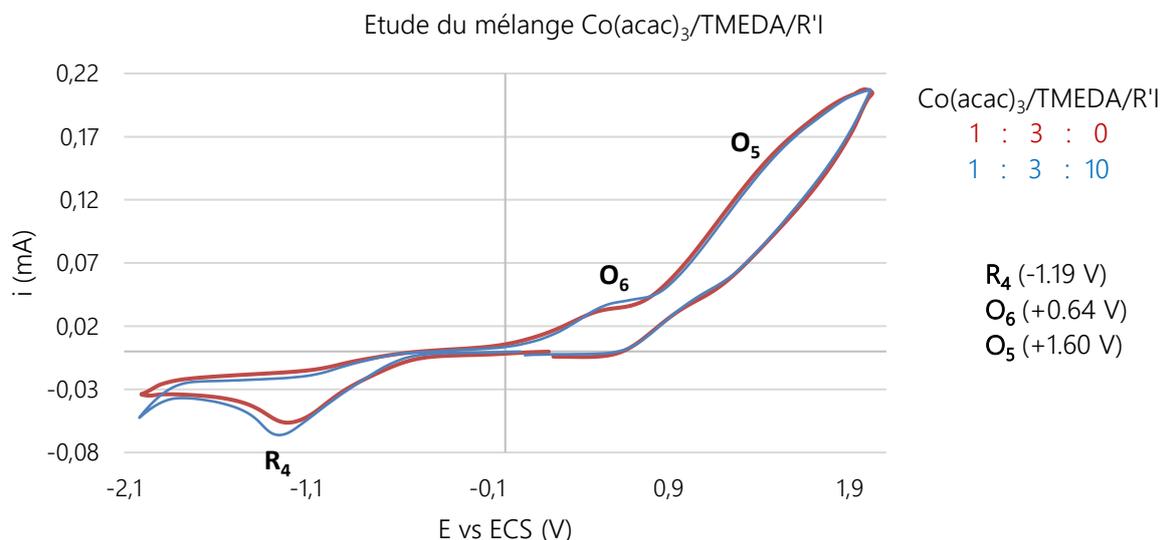


Figure 40

- Voltampérogrammes de  $\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I}/\text{RMgBr}$

- réduction du système  $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I} = 1:3:10/\text{RMgBr} (x \text{ équiv})]$

Le bromure de cyclopropylmagnésium **G.1** a ensuite été ajouté progressivement au mélange  $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I} = 1:3:10]$  et un balayage de 0.0 V à -2.0 V a été réalisé. A des fins de comparaison le

voltampérogramme précédemment enregistré en l'absence de RMgBr (Figure 41, voltampérogramme bleu) est superposé. L'ajout de 0.4 équiv de RMgBr (Figure 41, voltampérogramme orange) entraîne un élargissement de la vague de réduction, laissant supposer l'existence d'un mélange d'espèces. En présence de 1.2 équiv du réactif de Grignard (Figure 41, voltampérogramme vert), une vague unique de réduction  $R_5$  déplacée vers un potentiel de -1.09 V (par rapport à -1.19 V en l'absence du réactif de Grignard) est observée. Ce déplacement traduit la formation d'une nouvelle espèce de cobalt en présence du réactif de Grignard, plus facile à réduire que le  $\text{Co}(\text{acac})_3$ . Etant donné la présence conjointe du R'I, plusieurs hypothèses peuvent être formulées. Il est possible qu'en présence du réactif de Grignard **G.1**, une espèce de Co(III) de type  $\text{RCo}(\text{acac})_2$ ,  $\text{R}_2\text{Co}(\text{acac})$  ou  $\text{R}_3\text{Co}$ , plus facile à réduire que le  $\text{Co}(\text{acac})_3$ , se forme par échange de ligands. Il est également envisageable que le réactif de Grignard soit capable de réduire le  $\text{Co}(\text{acac})_3$  pour donner une espèce capable de réagir avec le dérivé iodé entraînant la formation d'une nouvelle espèce réduite à un potentiel inférieur à celui du  $\text{Co}(\text{acac})_3$ .

Une expérience sans R'I aurait peut-être pu permettre de trancher entre ces hypothèses différentes, mais nous ne l'avons pas encore réalisée.

En présence d'un excès du réactif de Grignard (Figure 41, voltampérogramme rouge), aucune vague de réduction n'est observée, certainement en raison d'une réduction complète du Co(III) en Co(0).

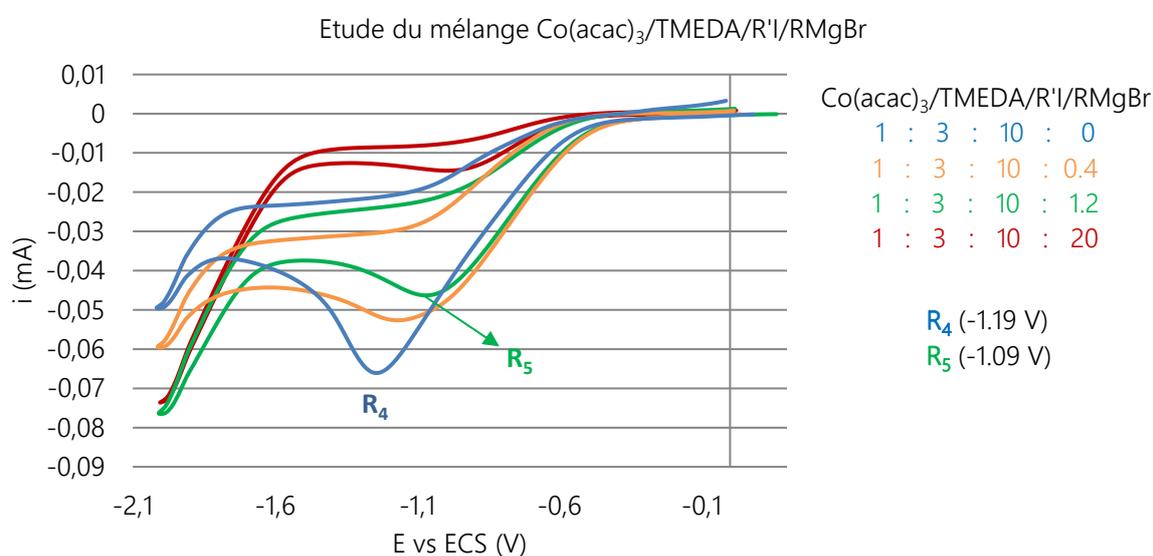


Figure 41

- oxydation du système  $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I} = 1:3:10/\text{RMgBr}]$

Par balayage sur une plage de potentiels de 0.0 V à +2.0 V, lorsque 0.4 ou 1.2 équiv du réactif de Grignard sont ajoutés au mélange  $[\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I} = 1:3:10]$ , aucune vague d'oxydation n'est observée (Figure 42, voltampérogrammes orange et vert), exceptée la vague d'oxydation caractéristique de la présence de la TMEDA libre. Ce résultat peut s'expliquer par l'absence d'espèce oxydable dans cette plage de potentiel ou éventuellement par la présence de TMEDA libre pouvant masquer des vagues d'oxydation potentiels d'espèces de cobalt. En présence d'un excès du réactif de Grignard (Figure 42, voltampérogramme rouge), une vague d'oxydation  $O_6$  à +0.73 V est détectée mais il est difficile d'émettre une hypothèse pour expliquer son origine.

### Etude du mélange $\text{Co}(\text{acac})_3/\text{TMEDA}/\text{R}'\text{I}/\text{RMgBr}$

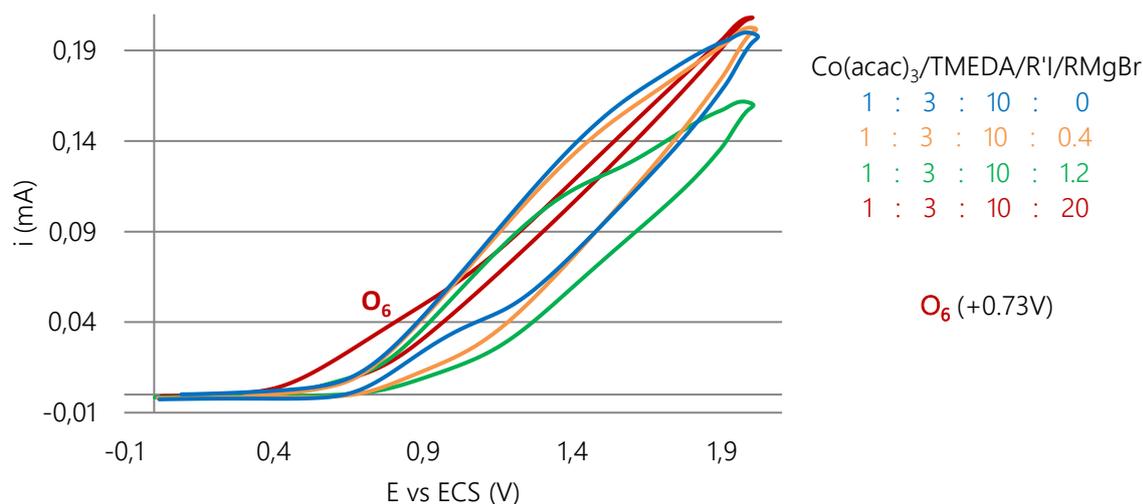
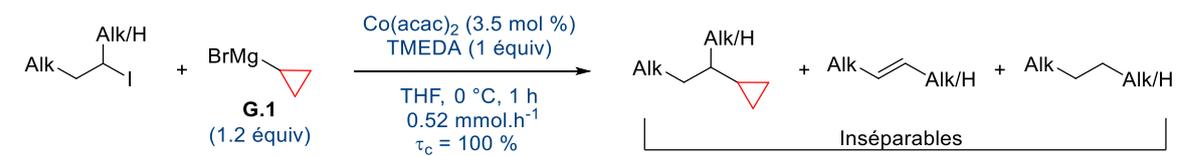
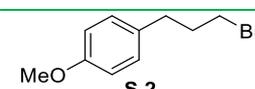
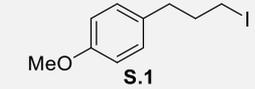
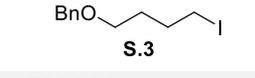
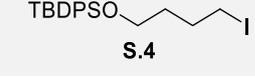
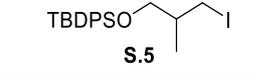
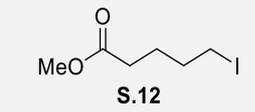
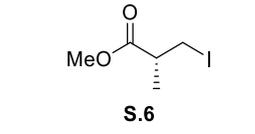
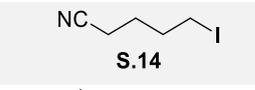
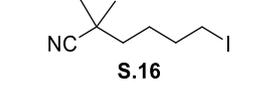
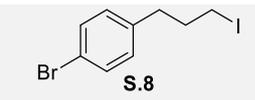
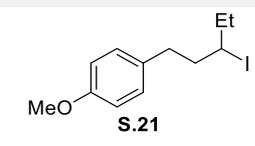
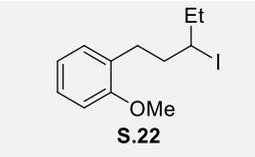
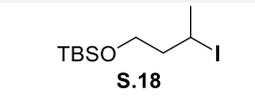
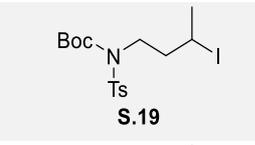
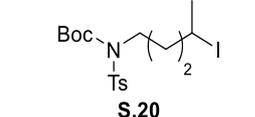


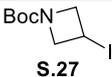
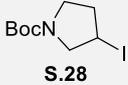
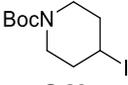
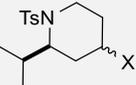
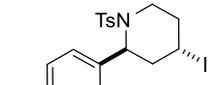
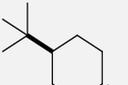
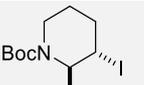
Figure 42

L'étude par électrochimie du système reposant sur l'utilisation de  $\text{Co}(\text{acac})_3$  permet d'avancer les hypothèses suivantes :

- Le  $\text{Co}(\text{acac})_3$  ne forme pas de complexe avec la TMEDA.
- L'ajout du dérivé halogéné au mélange  $\text{Co}(\text{acac})_3$  et TMEDA n'entraîne pas de modification des voltampérogrammes, indiquant l'absence de réaction entre ces espèces.
- L'ajout du réactif de Grignard, en présence du dérivé iodé entraîne l'apparition d'une nouvelle espèce, plus facilement réduite que le  $\text{Co}(\text{acac})_3$ . Cette espèce pourrait être un complexe de  $\text{Co}(\text{III})$  résultant d'un échange de ligand acac/cyclopropyle plus facile à réduire que le  $\text{Co}(\text{acac})_3$ . Il pourrait également s'agir d'un complexe de  $\text{Co}(\text{III})$  résultant d'une addition oxydante dans la liaison C-I d'un complexe de  $\text{Co}(\text{I})$  obtenu par réduction préalable du  $\text{Co}(\text{acac})_3$  par le réactif de Grignard.

(J) RÉCAPITULATIF DES COUPLAGES CROISÉS UTILISANT Co(acac)<sub>2</sub>/TMEDA (3.5 mol %/1 ÉQUIV)

Halogénure	Produit de couplage (Rdt)	Produit d'élimination (Rdt)	Produits de déshalogénéation (Rdt)	autre, (Rdt)
				
 S.2	P.1 (45%) <sup>(a)</sup>	72 (25%)	70 (7%)	-
 S.1	P.1 (83-88%)	72 (4-5%)	70 (1%)	-
 S.3	P.2 (86%)	73 (6%)	74 (1%)	-
 S.4	P.3 (89%)	75 (7%)	-	-
 S.5	P.4 (71%)	-	76 (14%)	-
 S.12	P.5 (56%)	-	-	77 (5%) <sup>(b)</sup>
 S.6	P.6 (nd)	78 (nd)	79 (nd)	80 (nd)
 S.14	P.7 (31%)	-	-	81 (10%) <sup>(c)</sup>
 S.16	P.8 (81%)	82 (2%)	-	-
 S.8	P.9 (78%)	83 (3%)	84 (2%)	-
 S.21	P.10 (54%)	85 (16%)	86 (22%)	-
 S.22	P.11 (40%) <sup>(d)</sup>	87 (12%)	-	88 (12%) <sup>(e)</sup>
 S.18	P.12 (73%)	89 (2%)	-	-
 S.19	P.13 (71-84%)	90 (3-5%)	-	-
 S.20	P.14 (72%)	91 (4%)	-	-

 <b>S.24</b>	<b>P.15</b> (4%) <sup>(f)</sup> (max 40%) <sup>(d)</sup>	-	<b>92</b> (nd)	-
 <b>S.27</b>	<b>P.16</b> (91%)	-	-	-
 <b>S.28</b>	<b>P.17</b> (88%)	<b>93</b> (3%)	<b>94</b> (1%)	-
 <b>S.29</b>	<b>P.18</b> (96%)	<b>95</b> (2%)	<b>96</b> (2%)	-
 <i>trans-32/cis-32/trans-61</i> 76:14:10	<b>P.19</b> (85%) (brsm I) ( <i>trans/cis</i> > 95:5)	-	-	-
 <b>S.33</b> <i>trans/cis</i> > 95/5	<b>P.20</b> (81%) ( <i>trans/cis</i> > 95:5)	<b>97</b> traces	-	-
 <b>S.25</b>	<b>P.35</b> (82%) ( <i>trans/cis</i> > 95:5)	-	-	-
 <b>S.26</b>	<b>P.36</b> (70%) <sup>(g)</sup> ( <i>trans/cis</i> = 1:1)	<b>103</b> traces	<b>104</b> (5%)	-
 <b>S.31</b>	<b>P.37c</b> (54%) (produit bicyclique)	-	-	-

- (a) Couplage effectué à ta et non à 0 °C pour maximiser la conversion (96%).  
 (b) Formation de 5% de l'alcool suite à l'addition nucléophile de **G.1** sur la fonction ester.  
 (c) Formation de 10% de la cétone suite à l'addition nucléophile de **G.1** sur la fonction nitrile.  
 (d) Résultat obtenu à ta et non à 0 °C pour avoir une conversion complète de l'iodure.  
 (e) Formation de 10 % du produit d'homocouplage.  
 (f) Conversion de 18%.  
 (g) 40 mol % de Co(acac)<sub>2</sub> ont été utilisés.

Tableau 38

$$\text{Alk-CH}_2\text{-CH(I)-Alk/H} + \text{BrMg-R} \xrightarrow[\text{THF, 0 °C, 1 h}]{\text{Co(acac)}_2 \text{ (3.5 mol \%), TMEDA (1 \text{ \text{equiv}})} \quad \tau_c = 100 \%}$$

$$\text{Alk-CH}_2\text{-CH(Alk/H)-R} + \text{Alk-CH=CH-Alk/H} + \text{Alk-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Alk/H}$$

(1.2 \text{ \text{equiv}})      Inséparables

Substrat	R	Produit de couplage (Rdt)	Produit d'élimination (Rdt)	Produit de déshalogénéation (Rdt)	Produit d'homocouplage (Rdt)
 <b>S.1</b>		<b>P.21</b> (72%) <sup>(a)</sup>	<b>72</b> (1%)	<b>70</b> (2%)	-
		<b>P.22</b> (62%)	<b>72</b> (2%)	<b>70</b> (1%)	<b>98</b> (36%)
		<b>P.23</b> (42-49%)	<b>72</b> (5-17%)	<b>70</b> (4-5%)	<b>98</b> (32-36%)
 <b>S.16</b>		<b>P.24</b> (42%) <sup>(a)</sup>	-	-	-
 <b>S.18</b>		<b>P.25</b> , (89%)	-	-	-
 <b>S.29</b>		<b>P.26</b> (83%) <sup>(a)</sup>	<b>95</b> (2%)	<b>96</b> (3%)	-
 <b>S.27</b>		<b>P.27</b> (80%) <sup>(a)</sup>	-	-	-
 <b>S.28</b>		<b>P.28</b> , (81%) <sup>(a)</sup>	<b>93</b> (2%)	-	-
		<b>P.29</b> (5((6%))	<b>93</b> (7%)	<b>94</b> (2%)	-
		<b>P.30</b> (66%)	<b>93</b> (3%)	-	-

(a) Résultats obtenus à ta et non à 0 °C.

Tableau 39

$$\text{Alk-CH}_2\text{-CH(I)-Alk/H} + \text{BrMg-G.2} \xrightarrow[\text{THF, 0 °C, 1 h}]{\text{Co(acac)}_2 \text{ (3.5 mol \%), TMEDA (1 \text{ \text{equiv}})} \quad \tau_c = 100 \%}$$

$$\text{Alk-CH}_2\text{-CH(Alk/H)-G.2} + \text{Alk-CH=CH-Alk/H} + \text{Alk-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Alk/H}$$

(1.2 \text{ \text{equiv}})      Inséparables

Entrée	Substrat	Produit de couplage (Rdt)	Produit d'élimination (Rdt)	Produit de déshalogénéation (Rdt)	Produit d'homocouplage (Rdt)
1	 <b>S.1</b>	<b>P.31</b> (80%)	<b>72</b> (1%)	<b>70</b> (2%)	<b>98</b> (7%)
2	 <b>S.18</b>	<b>P.32</b> (41%)	-	-	-
3	 <b>S.27</b>	<b>P.33</b> (59%)	-	-	-
4	 <b>S.28</b>	<b>P.34</b> (64%)	<b>93</b> (4%)	-	-

Tableau 40

(K) REACTIFS DE GRIGNARD TESTÉS DANS LE COUPLAGE CATALYSÉ PAR LE  $\text{Co}(\text{acac})_2$

$$\text{Alk-CH}_2\text{-CH(Alk/H)-I} + \text{XMg-R} \xrightarrow[\text{THF, 0 °C, 1 h, 0.52 mmol.h}^{-1}]{\text{Co(acac)}_2 \text{ (3.5 mol \%), TMEDA (1 équiv)}} \text{Alk-CH}_2\text{-CH(Alk/H)-R} + \text{Alk-CH=CH-Alk/H} + \text{Alk-CH}_2\text{-CH}_2\text{-Alk/H}$$

+ homocouplage  
 Produit d'élimination et de déshalogénéation (Rdt)  
 Inséparables  
 Produit d'homocouplage (Rdt)

R-I	R-MgX	$\tau_c$ (%)	Produit de couplage (Rdt)	Produit d'élimination et de déshalogénéation (Rdt)		Produit d'homocouplage (Rdt)
 <b>S.25</b> <i>trans/cis</i> = 91:9 ou <i>trans/cis</i> = 13:87	 <b>G.11</b>	100	<b>P.58</b> (88%) <i>trans/cis</i> = 72:28	-	-	-
 <b>S.29</b>	 <b>G.12</b>	100	<b>P.59</b> (95%)	trace	-	-
	 <b>G.13</b> X = Cl, Br	100	<b>136</b> (92-95%)	-	-	-
	 <b>G.14</b>	54	<b>P.61</b> (9%)	<b>72</b> (7%)	<b>70</b> (5%)	<b>98</b> (16%)
 <b>S.1</b>	 <b>G.15</b>	100	<b>P.62</b> (46%)	<b>72</b> (5%)	<b>70</b> (10%)	<b>98</b> (13%)
		40 <sup>(a)</sup>	<b>P.62</b> (22%)	<b>72</b> (2%)	<b>70</b> (2%)	-
	 <b>G.16</b>	20 <sup>(b)</sup>	<b>P.63</b> (20%)	-	-	-
	 <b>G.17</b>	100	<b>P.64</b> (19%)	-	<b>70</b> (4%)	<b>98</b> (42%)
	 <b>G.18</b>	100	<b>P.65</b> (27%)	<b>72</b> (1%)	<b>70</b> (1%)	<b>98</b> , (58%)

(a) Couplage réalisé à -20 °C.

(b) Formation importante du produit d'homocouplage du réactif de Grignard (Bn-Bn)

Tableau 41

## (L) SYNTHÈSE ALTERNATIVE DE DÉRIVÉS BICYCLO[1.1.1]PENTANIQUES

La première synthèse du [1.1.1]propellane **II.6** a été réalisée à partir d'un dérivé bicyclo[1.1.0]butane. Cette stratégie a été utilisée à deux reprises dans un brevet de 2016,<sup>276</sup> et dans la synthèse de l'inhibiteur **II.5** de la LpPLA<sub>2</sub> en 2017 décrite sur le Schéma 191.<sup>191(d)</sup> De nouveau, la seule étape conduisant à un faible rendement (38%) correspond à l'étape clé nécessaire pour former le motif bicyclo[1.1.1]pentane (Schéma 191, en violet).

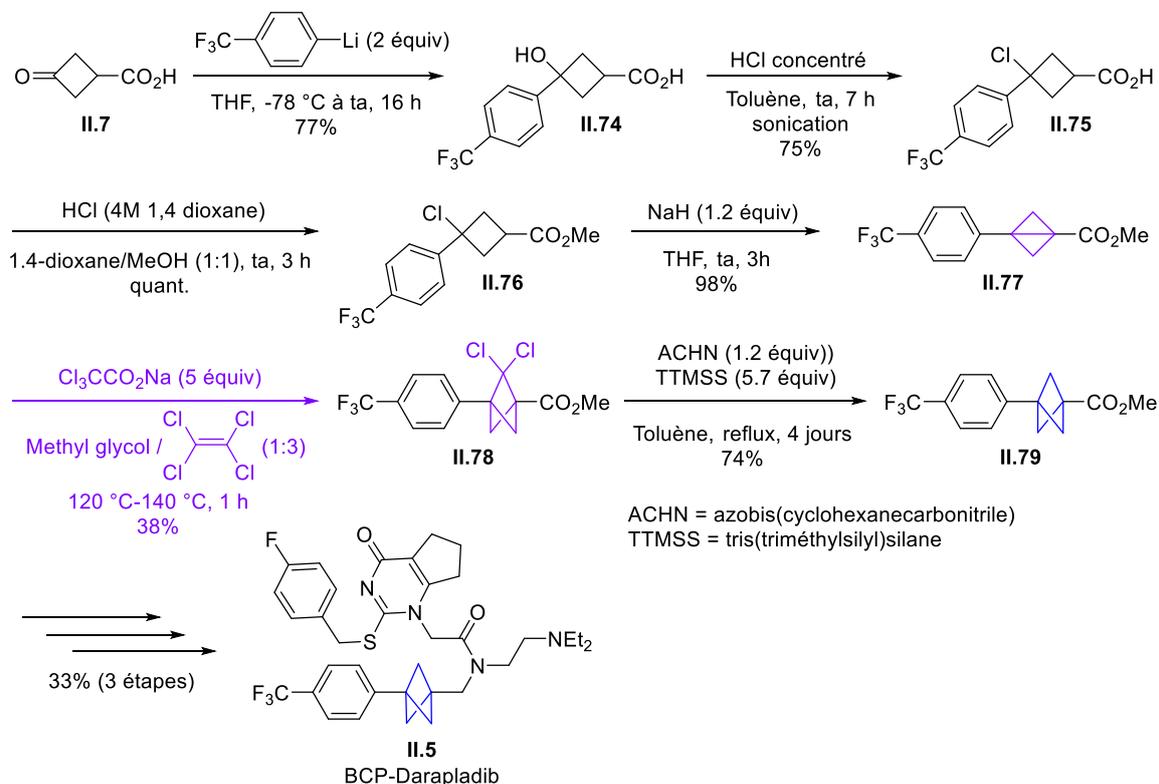
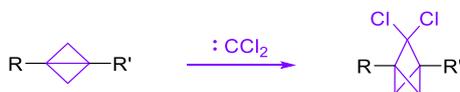


Schéma 191

Les travaux pionniers concernant l'insertion de carbène dans la liaison centrale de bicyclo[1.1.0]butanes sont synthétisés dans le tableau ci-dessous. Très peu de substituants R et R' ont permis d'obtenir les bicyclo[1.1.1]pentanes souhaités, de plus avec des rendements très faibles. Signalons que si R et R' correspondent tous deux à un groupe électro attracteur (ester ou nitrile), la réaction n'a pas lieu. Également si R ou R' correspond à un proton aucun produit bicyclo[1.1.1]pentanique n'a été observé.<sup>197,203(a),277</sup>



Entrée	R	R'	bicyclo[1.1.1]pentane (%)
1	Ph	CO <sub>2</sub> Me	46
2	Ph	CN	16
3	Me	CO <sub>2</sub> Me	20

Tableau 42

<sup>276</sup> WO2016/11930, 2016, A1. p.170

<sup>277</sup> Applequist, D. E.; Renken, T. L.; Wheeler, J. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4985–4995.

## (M) SYNTHÈSES ALTERNATIVES DE [1.1.1]PROPELLANES (POLY)SUBSTITUÉS

Plusieurs [1.1.1]propellanes (poly)substitués ont été synthétisés à partir de procarbènes cyclobutaniques.<sup>278,279</sup> Une diversité de substituants R et R' a été tolérée. En revanche, les 2 carbones en 1,3 du cyclobutane ont forcément été reliés entre eux par une chaîne carbonée (Schéma 192).

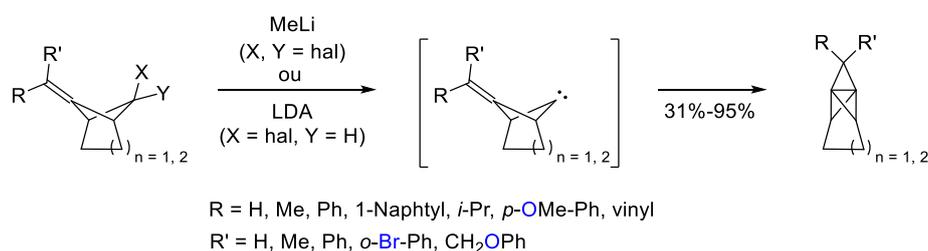


Schéma 192

Des bicyclo[1.1.0]butanes substitué par un bromure en tête de pont et un chlorure en  $\alpha$  peuvent conduire aux bicyclo[1.1.1]pentanes correspondants par échange halogène-métal et d'une substitution nucléophile. En revanche seul des bicyclo[1.1.0]butanes contraints dans une géométrie favorable à la formation de bicyclo[1.1.1]pentanes ont été utilisés. De plus les substituants R ne présentent aucune fonction autre que des chaînes carbonées (Schéma 193).<sup>205,206(a)</sup>

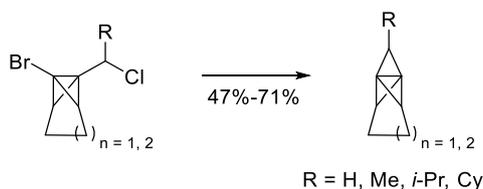


Schéma 193

La synthèse du [1.1.1]propellanes **II.6** à partir du tétrahalogéno cyclopropane **II.17** a été étendue à des cyclopropanes monosubstitués afin d'obtenir des [1.1.1]propellanes substitués. Une grande majorité des exemples décrits dans la bibliographie présentent seulement des substitutions par des chaînes carbonées linéaires ou branchées,<sup>280</sup> mais quelques rares cas reportent la présence d'alcools protégés (méthoxy, éther méthoxyméthyle, éther silylé).<sup>280(b),281</sup>

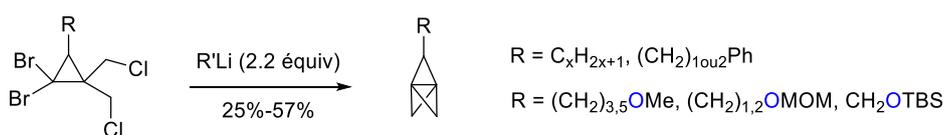


Schéma 194

L'optimisation de ces synthèses pourrait permettre par la suite d'accéder à des bicyclo[1.1.1] (poly)substitués par rupture de la liaison centrale. Ceux-ci constitueraient des bioisostères d'*ortho*-phényle.<sup>191(e)</sup>

<sup>278</sup> Belzner, J.; Gareiß, B.; Polborn, K.; Schmid, W.; Semmler, K.; Szeimies, G. *Chemische Berichte* **1989**, *122*, 1509–1529.

<sup>279</sup> Kottirsch, Georg.; Polborn, Kurt.; Szeimies, Guenter. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5588–5590.

<sup>280</sup> (a) Werner, M.; Stephenson, D. S.; Szeimies, G. *Liebigs Annalen* **1996**, *1996*, 1705–1715. (b) Bothe, H.; Üter, A.-D. S. *Chemische Berichte* **1991**, *124*, 587–590.

<sup>281</sup> (a) Freudenberger, R.; Lamer, W.; Schlueter, A. D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6497–6498. (b) Klopsch, R.; Schlüter, A.-D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10491–10496.



## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### General Information

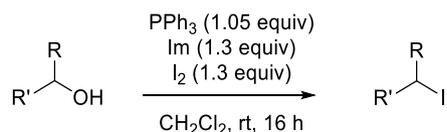
All commercially available products were used as received without any purification. All commercially available Grignard reagents (cyclopropylmagnesium bromide, isopropenylmagnesium bromide, 1-propenylmagnesium bromide, 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide, vinylmagnesium bromide, allylmagnesium bromide, phenylmagnesium bromide, phenylmagnesium chloride, benzylmagnesium chloride, cyclopentylmagnesium bromide, isopropylmagnesium chloride) were titrated.<sup>282</sup> 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide was used after the addition of lithium chloride (1:1). The commercially available cyclopropylmagnesium bromide reagent was used on regular basis but has also been synthesized using standard magnesium insertion techniques. Non-commercially available Grignard reagents (cyclobutylmagnesium bromide) were synthesized using standard magnesium insertion techniques. All synthesized iodides were dried by azeotrope removal of H<sub>2</sub>O utilizing toluene and stored in a round bottom flask concealed by aluminium foil at -18°C prior to use. All reactions were performed under an argon atmosphere using easy balloon techniques (tubes or round bottom flasks with rubber septum purged with Ar balloon via needles through the septum). TLC were performed on silica gel plates and visualized either with a UV lamp (254 nm) or using a staining solution (*p*-anisaldehyde or KMnO<sub>4</sub>). Flash chromatography was performed on silica gel (Merck-Kieselgel 60, 230-400 mesh). <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 400 MHz and data are reported as follows: chemical shifts in ppm with the solvent peak as internal standard (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  7.26 ppm), multiplicity (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintuplet, hex = hexuplet, hept = heptuplet, m = multiplet or overlap of non-equivalent resonances, br = broad). <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 at 100 MHz and data are reported as follows: chemical shifts in ppm with the solvent peak as internal standard (CDCl<sub>3</sub> at 77.1 ppm). Coupling constants *J* were measured in Hertz. Infrared (IR) spectra were recorded on a Bruker TENSOR™ 27 (IRFT) and wave numbers are indicated in cm<sup>-1</sup>. Mass spectra with electronic impact (MS-EI) were recorded with a Shimadzu GCMS-QP 2010S (70 eV). High resolution mass spectra (HRMS) were performed at the Laboratoire de Spectrométrie de Masse de l'Université Pierre et Marie Curie de Paris. Nomenclature of organic compounds was indicated following the IUPAC rules. THF, Et<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and toluene were dried using a MBraun SPS800 purificator.

PE = petroleum ether, EA = ethyl acetate, SP = side product (of elimination and dehalogenation)

<sup>282</sup> Love, B. E.; Jones, E. G. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3755-3756

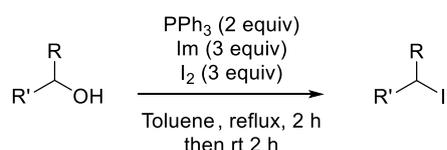
## I- ALKYL (PSEUDO)HALIDES AND GRIGNARD REAGENTS SYNTHESIS

Procedure A:



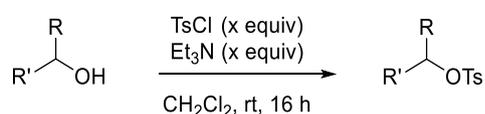
To a solution of alcohol (1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at rt were added  $\text{PPh}_3$  (1.05 equiv) and imidazole (1.3 equiv). The mixture was cooled down to  $0\text{ }^\circ\text{C}$  and iodide (1.3 equiv) was added over 4 to 5 portions. The reaction was allowed to warm to rt and stirred overnight concealed by aluminium foil. The reaction was quenched by the addition of  $\text{H}_2\text{O}$ , the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the combined organic layers were washed with an aqueous solution of sodium thiosulphate, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (solid deposit) afforded the desired iodide.

Procedure B:



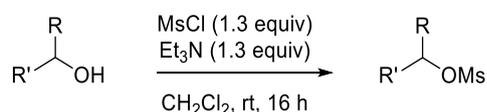
To a solution of alcohol (1 equiv) in toluene at rt were added  $\text{PPh}_3$  (2 equiv), imidazole (3 equiv) and iodide (3 equiv). The reaction was refluxed and stirred for 2 h before being cooled down to room temperature and stirred for another 2 h. The reaction was quenched by the addition of  $\text{H}_2\text{O}$ , the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and the combined organic layers were washed with an aqueous solution of sodium thiosulphate, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (solid deposit) afforded the desired iodide.

Procedure C:



To a solution of alcohol (1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  were added  $\text{Et}_3\text{N}$  and  $\text{TsCl}$ . The reaction was allowed to warm to rt and stirred overnight. After completion of the reaction, a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel yielded the desired tosylate.

Procedure D:

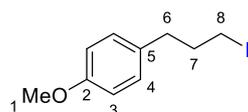


To a solution of alcohol (1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  were added  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.3 equiv) and  $\text{MsCl}$  (1.3 equiv). The reaction was allowed to warm to rt and stirred overnight. After completion of the reaction, a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel yielded the desired mesylate.

## I.1. Primary alkyl halides synthesis

### • Appel reaction

#### 1-(3-iodopropyl)-4-methoxybenzene, **S.1**<sup>283</sup>



Iodide **S.1** was prepared according to Procedure **A** from 3-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol **3** (3.5 g, 20.64 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded iodide **S.1** (5.48 g, 19.85 mmol, 96%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>OI

**Mass:** 276.1 g.mol<sup>-1</sup>

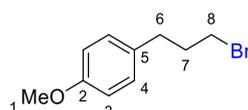
**IR** (neat): 1611, 1584, 1511, 1463, 1441, 1300, 1245, 1213, 1177, 1120, 1101, 1035 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.67 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.10 (quint, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.1 (C<sub>2</sub>), 132.5 (C<sub>5</sub>), 129.6 (2C, C<sub>4</sub>), 114.0 (2C, C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 35.3 (C<sub>6</sub>), 35.2 (C<sub>7</sub>), 6.5 (C<sub>8</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 276 (32), 122 (9), 121 (100), 91 (6), 78 (7), 77 (8)

#### 1-(3-bromopropyl)-4-methoxybenzene, **S.2**<sup>284</sup>



To a solution of 3-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol **3** (1.79 g, 10.76 mmol, 1 equiv) and PPh<sub>3</sub> (3.67 g, 14.00 mmol, 1.3 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of CBr<sub>4</sub> (4.64 g, 14.00 mmol, 1.3 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). The reaction was left stirring for 4 h at rt before evaporating the solvent. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 97:3) yielded bromine **S.2** (2.26 g, 9.86 mmol, 92%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>OBr

**Mass:** 229.1 g.mol<sup>-1</sup>

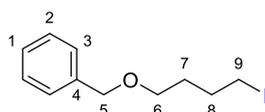
**IR** (neat): 1612, 1583, 1511, 1463, 1440, 1300, 1272, 1241, 1207, 1177, 1123, 1103, 1035, 963, 863, 829, 809, 756, 742, 700, 643 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.85 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.39 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.14 (quint<sub>app</sub>, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.1 (C<sub>2</sub>), 132.6 (C<sub>5</sub>), 129.5 (2C, C<sub>4</sub>), 114.0 (2C, C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 34.4 (C<sub>7</sub>), 33.2 (C<sub>7</sub>), 33.1 (C<sub>6</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 230 (9), 228 (9), 122 (9), 121 (100), 91 (5), 78 (5), 77 (6)

#### ((4-iodobutoxy)methyl)benzene, **S.3**<sup>285</sup>



Iodide **S.3** was prepared according to Procedure **A** from 4-(benzyloxy)butan-1-ol **4** (200.0 mg, 1.08 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1 to 99:3) yielded iodide **S.3** (0.69 mmol, 200.5 mg, 64%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>OI

<sup>283</sup> Rezazadeh, S.; Devannah, V.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 8110-8113.

<sup>284</sup> Sargent, B. T.; Alexanian, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7520-7523.

<sup>285</sup> Vu, V. H.; Louafi, F.; Girard, N.; Marion, R.; Roisnel, T.; Dorcet, V.; Hurvois, J.-P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3358-3373.

**Mass:** 290.1 g.mol<sup>-1</sup>

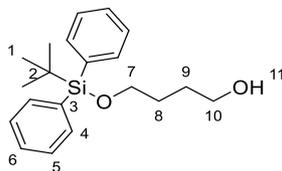
**IR** (neat): 1494, 1453, 1430, 1362, 1223, 1174, 1101, 1077, 1028, 908, 871 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 – 7.15 (m, 5H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>), 4.42 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 3.42 (t<sub>app</sub>, *J* = 6.2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.14 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.87 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.69 – 1.59 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.5 (C<sub>4</sub>), 128.5 (2C, C<sub>2</sub>), 127.7 (2C, C<sub>3</sub>), 127.7 (C<sub>1</sub>), 73.0 (C<sub>5</sub>), 69.1 (C<sub>6</sub>), 30.7 (C<sub>7</sub>), 30.5 (C<sub>8</sub>), 6.9 (C<sub>9</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 183 (1, M-107, -OCH<sub>2</sub>Ph), 163 (2, M-127, -), 105 (1), 92 (12), 91 (100), 71 (11), 65 (7), 55 (5)

4-((*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)butan-1-ol, **CA 6**<sup>286</sup>



To a solution of 1,4-butanediol **5** (0.50 mL, 5.55 mmol, 1 equiv) and imidazole (400.6 mg, 5.83 mmol, 1.05 equiv) in DMF (2.5 mL) at 0 °C was slowly added TBDPSCI (1.54 mL, 5.83 mmol, 1.05 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to rt and was stirred overnight before being quenched by the addition of H<sub>2</sub>O. The aqueous phase was extracted with cyclohexane 3 times. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1 to 4:6) yielded alcohol **6** (803 mg, 2.44 mmol, 44%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si

**Mass:** 328.5 g.mol<sup>-1</sup>

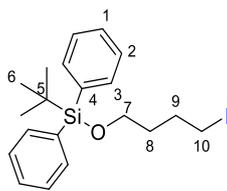
**IR** (neat): 3324, 1472, 1428, 1389, 1361, 1109, 1063, 1028 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.77 – 7.56 (m, 4H, H<sub>4</sub>), 7.55 – 7.29 (m, 6H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 3.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3.67 (brt, *J* = 5.6 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 2.07 (brs, 1H, H<sub>11</sub>), 1.76 – 1.58 (m, 4H, H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>), 1.06 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.7 (4C, C<sub>4</sub>), 133.7 (2C, C<sub>3</sub>), 129.7 (2C, C<sub>6</sub>), 127.8 (4C, C<sub>5</sub>), 64.1 (C<sub>7</sub>), 62.9 (C<sub>10</sub>), 29.9 (C<sub>8</sub> or <sub>9</sub>), 29.4 (C<sub>8</sub> or <sub>9</sub>), 26.9 (3C, C<sub>1</sub>), 19.2 (C<sub>2</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 271 (9, M-57, -*t*-Bu), 229 (19), 211 (7), 201 (5), 200 (18), 199 (100), 194 (6), 193 (34), 181 (9), 167 (5), 151 (6), 139 (20), 135 (6), 131 (6), 123 (7), 121 (7), 105 (8), 91 (13), 78 (5), 77 (18), 55 (7)

*tert*-Butyl(4-iodobutoxy)diphenylsilane, **S.4**



Iodide **S.4** was prepared according to Procedure **A** from 4-((*tert*-butyldiphenylsilyloxy)butan-1-ol **6** (779.3 mg, 2.37 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded iodide **S.4** (2.14 mmol, 939.2 mg, 90%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>OSiI

**Mass:** 438.4 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1696, 1472, 1427, 1389, 1361, 1225, 1173, 1145, 1107, 1031, 958 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.69 – 7.63 (m, 4H, H<sub>3</sub>), 7.47 – 7.36 (m, 6H, H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>), 3.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 2.00 – 1.91 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 1.71 – 1.61 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.06 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

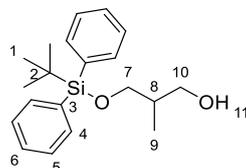
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.6 (4C, C<sub>2</sub>), 133.9 (2C, C<sub>4</sub>), 129.7 (2C, C<sub>1</sub>), 127.8 (4C, C<sub>3</sub>), 62.8 (C<sub>7</sub>), 33.4 (C<sub>8</sub>), 30.2 (C<sub>9</sub>), 26.9 (3C, C<sub>6</sub>), 19.3 (C<sub>5</sub>), 7.14 (C<sub>10</sub>)

<sup>286</sup> Qian, P.-Z.; Yao, W. Y.; Huang, L.-B.; Meng, X.-b.; Li, Z.-J. *tetrahedron letters*, **2015**, *56*, 5238-5241.

**MS** (EI)  $m/z$ : 382 (15), 381 (69, M-57, -*t*-Bu), 339 (20), 310 (19), 309 (100), 253 (14), 249 (17), 212 (13), 211 (70), 199 (34), 197 (11), 183 (14), 181 (26), 175 (10), 149 (9), 135 (14), 121 (9), 105 (26), 91 (20), 77 (25), 55 (28)

**HRMS**: Calculated for  $C_{20}H_{27}OSiH$   $[M+H]^+$ : 439.0949, Found: 439.0949

3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpropan-1-ol, **9**<sup>287</sup>



To a solution of 2-methylpropane-1,3-diol **8** (400.0 mg, 4.44 mmol, 1 equiv) and imidazole (755.4 mg, 11.1 mmol, 2.5 equiv) in DMF (2.5 mL) at 0 °C was slowly added TBDPSCI (1.21 mL, 4.66 mmol, 1.05 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to rt and was stirred overnight before being quenched by the addition of H<sub>2</sub>O. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 95:5 to 8:2) yielded alcohol **9** (582 mg, 1.77 mmol, 40%) as a colourless oil.

**Formula**: C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si

**Mass**: 328.5 g.mol<sup>-1</sup>

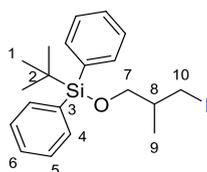
**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> 3347, 1590, 1559, 1472, 1428, 1390, 1362, 1261, 1188, 1110, 1086, 1036, 1008, 998, 939

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.68 (dd,  $J$  = 7.8, 1.6 Hz, 4H), 7.49 – 7.36 (m, 6H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 3.73 (dd,  $J$  = 10.1, 4.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.68 (brt,  $J$  = 5.6 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 3.59 (dd,  $J$  = 10.0, 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.53 (brt,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 2.00 (td,  $J$  = 12.4, 6.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 1.06 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 0.83 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.7 (4C, C<sub>4</sub>), 133.2 (2C, C<sub>3</sub>), 129.9 (2C, C<sub>6</sub>), 127.9 (4C, C<sub>5</sub>), 68.8 (C<sub>7</sub>), 67.8 (C<sub>10</sub>), 37.4 (C<sub>8</sub>), 26.9 (3C, C<sub>1</sub>), 19.2 (C<sub>2</sub>), 13.2 (C<sub>9</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$ : 272 (3), 271 (14), 229 (6), 201 (5), 200 (19), 199 (100), 197 (5), 193 (22), 181 (7), 140 (3), 139 (30), 135 (6), 121 (5), 91 (5), 77 (10)

*tert*-butyl(3-iodo-2-methylpropoxy)diphenylsilane, **S.5**<sup>288</sup>



Iodide **S.5** was prepared according to procedure **A** from 3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylpropan-1-ol **9** (576.0 mg, 1.75 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded iodide **S.5** (732.1 mg, 1.67 mmol, 95%) as a colourless oil.

**Formula**: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>IOSi

**Mass**: 438.4 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1589, 1471, 1427, 1387, 1362, 1330, 1260, 1198, 1108, 1031, 1008, 938 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.76 – 7.61 (m, 4H, H<sub>3</sub> and H<sub>3'</sub>), 7.51 – 7.33 (m, 6H, H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>), 3.59 (dd<sub>AB</sub>,  $J$  = 10.1, 4.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.48 (dd<sub>AB</sub>,  $J$  = 9.9, 7.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.41 (dd<sub>AB</sub>,  $J$  = 9.5, 5.1 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.34 (dd<sub>AB</sub>,  $J$  = 9.5, 5.8 Hz, 1H, H<sub>10'</sub>), 1.82 – 1.63 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 1.07 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 0.97 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  135.73 (2C, C<sub>3</sub>), 135.7 (2C, C<sub>3'</sub>), 133.7 (C<sub>4</sub>), 133.6 (C<sub>4'</sub>), 129.8 (2C, C<sub>1</sub>), 127.8 (4C, C<sub>2</sub>), 67.4 (C<sub>7</sub>), 37.6 (C<sub>8</sub>), 26.9 (3C, C<sub>6</sub>), 19.4 (C<sub>5</sub>), 17.4 (C<sub>9</sub>), 13.6 (C<sub>10</sub>)

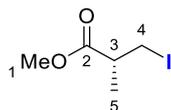
**MS** (EI)  $m/z$ : 382 (11), 381 (50), 311 (5), 310 (17), 309 (100), 254 (5), 253 (21), 250 (5), 249 (41), 211 (14), 199 (6), 183 (6), 182 (6), 181 (23), 175 (6), 135 (8), 123 (5), 105 (12), 90 (8), 77 (8)

<sup>287</sup> Geum, S.; Lee, H.-Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2466–2469.

<sup>288</sup> Tae, H. S.; Hines, J.; Schneekloth, A. R.; Crews, C. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4308–4311.

HRMS: calculated for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>2</sub>SiH [M+H]<sup>+</sup>: 439.0949, Found: 439.0949

(S)-tert-butyl(3-iodo-2-methylpropoxy)diphenylsilane, (S)-**S.6**<sup>289</sup>



Iodide (S)-**S.6** was prepared according to procedure **A** from (S) Roche ester (S)-**11** (0.33 mL, 2.93 mmol, 1 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5) yielded iodide (S)-**S.6** (552.8 mg, 2.42 mmol, 83%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>O<sub>2</sub>I

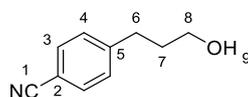
**Mass:** 228.0 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.38 (dd, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.26 (dd, *J* = 9.9, 6.2 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.88 – 2.72 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.9 (C<sub>2</sub>), 52.2 (C<sub>1</sub>), 42.3 (C<sub>3</sub>), 18.3 (C<sub>5</sub>), 7.0 (C<sub>4</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 228 (20), 197 (5), 169 (15), 102 (5), 101 (93), 73 (17), 69 (8), 59 (100)

4-(3-hydroxypropyl)benzonitrile, **13**<sup>290</sup>



To a solution of 3-(4-cyanophenyl)propanoic acid **12** (500 mg, 2.85 mmol, 1 equiv) in THF (5.7 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of BH<sub>3</sub>•THF (1 M, 3.75 mL, 3.75 mmol, 1.3 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to rt at was stirred overnight before being quenched by a saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution. The aqueous phase was extracted with EA. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 7:3 to 65:35) yielded alcohol **13** (304.1 mg, 1.89 mmol, 66%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO

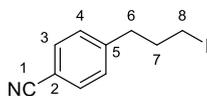
**Mass:** 161.2 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 3394, 2227, 1606, 1505, 1452, 1433, 1413, 1296, 1229, 1177, 1054, 914, 845, 816, 780, 695, 669 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.30 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.67 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.78 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.95 – 1.83 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.51 (brs, 1H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.7 (C<sub>5</sub>), 132.3 (2C, C<sub>3</sub>), 129.3 (2C, C<sub>4</sub>), 119.1 (C<sub>1</sub>), 109.8 (C<sub>2</sub>), 61.8 (C<sub>8</sub>), 33.7 (C<sub>7</sub>), 32.3 (C<sub>6</sub>)

4-(3-iodopropyl)benzonitrile, **S.7**



Iodide **S.7** was prepared according to procedure **A** from 4-(3-hydroxypropyl)benzonitrile **13** (295.3 mg, 1.83 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O = 9:1) yielded iodide **S.7** (365.6 mg, 1.35 mmol, 74%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>I

**Mass:** 271.1 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 2227, 1607, 1504, 1446, 1426, 1415, 1350, 1276, 1263, 1214, 1168, 1102, 1020, 962, 867, 846, 825, 758, 727 cm<sup>-1</sup>

<sup>289</sup> Roushanbakhti, A.; Liu, Y.; Winship, P. C. M.; Tucker, M. J.; Akhtar, W. M.; Walter, D. S.; Wrigley, G.; Donohoe, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14883–14887.

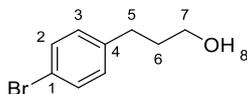
<sup>290</sup> Wang, G.-H.; Bin, H.-Y.; Sun, M.; Chen, S.-W.; Liu, J.-H.; Zhong, C.-M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2175–2179.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 3.16 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.86 – 2.75 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.17 – 2.08 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.1 (C<sub>5</sub>), 132.4 (2C, C<sub>3</sub>), 129.4 (2C, C<sub>4</sub>), 119.0 (C<sub>1</sub>), 110.3 (C<sub>2</sub>), 36.4 (C<sub>6</sub>), 34.2 (C<sub>7</sub>), 5.5 (C<sub>8</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 271 (20), 155 (4), 144 (30), 117 (11), 116 (100), 115 (5), 89 (18), 63 (6)

3-(4-Bromophenyl)propan-1-ol, **15**<sup>291</sup>



To a solution of 3-(4-bromophenyl)propanoic acid **14** (500 mg, 2.18 mmol, 1 equiv) in THF (21.8 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of BH<sub>3</sub>•THF (1 M, 4.37 mL, 4.36 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to rt at was stirred for 2 h before being quenched by a 1:1 solution of Rochelle salts/saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 7:3 to 5:5) yielded alcohol **15** (466.7 mg, 2.17 mmol, 99%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>BrO

**Mass:** 215.1 g.mol<sup>-1</sup>

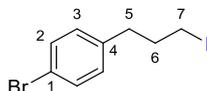
**IR** (neat): 3310, 1487, 1452, 1404, 1070, 1040, 1010, 913 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (brd, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 7.07 (brd, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 2.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 1.90 – 1.81 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.49 (m, 1H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 140.8 (C<sub>4</sub>), 131.5 (2C, C<sub>2</sub>), 130.3 (2C, C<sub>3</sub>), 119.6 (C<sub>1</sub>), 62.0 (C<sub>7</sub>), 34.1 (C<sub>6</sub>), 31.5 (C<sub>5</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 216 (20, M<sup>+</sup>), 214 (20, M<sup>+</sup>), 205 (9), 198 (26), 196 (27), 171 (27), 169 (30), 118 (10), 117 (100), 115 (23), 104 (19), 103 (12), 91 (38), 90 (25), 89 (18), 78 (10), 77 (20), 63 (10), 51 (12), 50 (7)

1-Bromo-4-(3-iodopropyl)benzene, **S.8**<sup>292</sup>



Iodide **S.8** was prepared according to Procedure **A** from 3-(4-bromophenyl)propan-1-ol **15** (460 mg, 2.14 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 96:4) yielded iodide **S.8** (622.2 mg, 1.92 mmol, 90%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>BrI

**Mass:** 325.0 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1487, 1445, 1425, 1403, 1347, 1262, 1211, 1166, 1094, 1072, 1011, 958, 936 cm<sup>-1</sup>

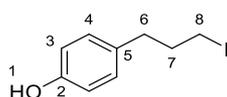
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 2.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.10 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.4 (C<sub>4</sub>), 131.6 (2C, C<sub>2</sub>), 130.4 (2C, C<sub>3</sub>), 120.0 (C<sub>1</sub>), 35.6 (C<sub>5</sub>), 34.6 (C<sub>6</sub>), 6.0 (C<sub>7</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 326 (41, M<sup>+</sup>), 325 (4, M<sup>+</sup>), 324 (40), 199 (14), 197 (15), 171 (97), 169 (100), 118 (34), 117 (24), 116 (6), 115 (16), 91 (14), 90 (41), 89 (33), 77 (6), 63 (16), 51 (10)

<sup>291</sup> Pettit, G. R.; Quistorf, P. D.; Fry, J. A.; Herald, D. L.; Hamel, E.; Chapuis, J.-C. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 876-883.

<sup>292</sup> Thornton, A. R.; Martin, V. I.; Blakey, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2434-2435.

4-(3-iodopropyl)phenol, **S.9**<sup>293</sup>

Iodide **S.9** was prepared according to procedure **A** from 4-(3-hydroxypropyl)phenol **16** (600 mg, 3.90 mmol). Purification by a plug of silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O = 8:2) yielded iodide **S.9** (922.8 mg, 3.52 mmol, 90%) as a yellowish oil.

**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>I

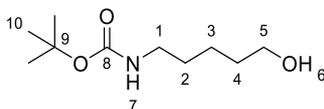
**Mass:** 262.1 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 3300, 1612, 1597, 1511, 1445, 1348, 1210, 1170, 1117, 1095, 1015, 955, 858, 821, 772, 736, 705, 641 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.82 – 6.73 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 5.26 – 4.82 (brm, 1H, H<sub>1</sub>), 3.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.66 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.09 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.9 (C<sub>2</sub>), 132.7 (C<sub>5</sub>), 129.8 (2C, C<sub>4</sub>), 115.4 (2C, C<sub>3</sub>), 35.3 (C<sub>6</sub>), 35.1 (C<sub>7</sub>), 6.6 (C<sub>8</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 262 (35), 135 (5), 108 (8), 107 (100), 78 (5), 77 (14), 51 (5)

*tert*-butyl (5-hydroxypentyl)carbamate, **18**<sup>294</sup>

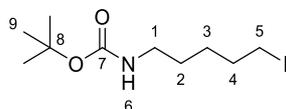
To a solution of 5-aminopentanol **17** (350 mg, 3.22 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (32 mL) was added Et<sub>3</sub>N (0.77 mL, 3.55 mmol, 1.1 equiv) and Boc<sub>2</sub>O (0.77 mL, 3.55 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at rt before being quenched with H<sub>2</sub>O. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA up to 5:5) yielded alcohol **18** (693.5 mg, 3.41 mmol, quant.) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass:** 203.3 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.57 (brs, 1H, H<sub>7</sub>), 3.63 (brt, *J* = 6.0 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3.12 (brdd, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 1.58 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.54 – 1.46 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, H<sub>10</sub>), 1.41 – 1.35 (m, 2H, H<sub>3</sub>). The proton of the alcohol is not clearly seen.

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.2 (C<sub>8</sub>), 79.2 (C<sub>9</sub>), 62.8 (C<sub>5</sub>), 40.5 (C<sub>1</sub>), 32.3 (C<sub>4</sub>), 29.9 (C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>10</sub>), 23.0 (C<sub>3</sub>)

*tert*-butyl (5-iodopentyl)carbamate, **S.10**<sup>295</sup>

Iodide **S.10** was prepared according to procedure **A** from *tert*-butyl (5-hydroxypentyl)carbamate **18** (655.2 mg, 3.22 mmol). Purification by a plug of silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O = 9:1 to 7:3) yielded iodide **S.10** (687.2 mg, 2.19 mmol, 68%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>2</sub>

**Mass:** 313.2 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 3339, 1686, 1509, 1454, 1391, 1365, 1269, 1248, 1212, 1166, 1086, 1041, 979, 911, 866, 779, 734 cm<sup>-1</sup>

<sup>293</sup> Itsenko, O.; Långström, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2244–2249.

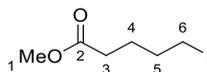
<sup>294</sup> Flack, T.; Romain, C.; White, A. J. P.; Haycock, P. R.; Barnard, A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4433–4438.

<sup>295</sup> Boddy, A. J.; Affron, D. P.; Cordier, C. J.; Rivers, E. L.; Spivey, A. C.; Bull, J. A. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 1458–1462.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.54 (brs, 1H, H<sub>6</sub>), 3.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 3.11 (brdd, *J* = 12.8, 6.3 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 1.83 (dt, *J* = 14.2, 7.0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 1.56 – 1.44 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, H<sub>9</sub>), 1.43 – 1.36 (m, 2H, H<sub>3</sub>)  
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.0 (C<sub>7</sub>), 79.2 (C<sub>8</sub>), 40.4 (C<sub>1</sub>), 33.1 (C<sub>4</sub>), 29.1 (C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>9</sub>), 27.7 (C<sub>3</sub>), 6.8 (C<sub>5</sub>)  
**MS** (EI) *m/z*: 298 (1, M-15, Me), 130 (38), 86 (22), 74 (16), 69 (12), 59 (31), 58 (5), 57 (100), 56 (9), 55 (5)  
**HRMS**: Calculated for C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>INO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 314.0611, Found: 314.0616

• Finkelstein reaction

Methyl 5-iodovalerate, **S.12**<sup>296</sup>



Iodide **S.12** was prepared from methyl-5-bromovalerate **S.11** (2.0 g, 9.45 mmol, 1 equiv) by refluxing overnight in acetone (25 mL) in the presence of NaI (7.5 g, 49.70 mmol, 5 equiv). The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure before being dissolved in Et<sub>2</sub>O. The organic phase was washed with H<sub>2</sub>O, a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O and brine successively, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded iodide **S.12** (2.2 g, 8.88 mmol, 89%) as a colourless oil.

**Formula**: C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>I

**Mass**: 242.1 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1733, 1435, 1365, 1260, 1196, 1175, 1120, 1022, 994 cm<sup>-1</sup>

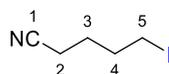
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.66 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.17 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.33 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.92 – 1.78 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.78 – 1.66 (m, 2H, H<sub>4</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6 (C<sub>2</sub>), 51.7 (C<sub>1</sub>), 32.9 (C<sub>3</sub>), 32.8 (C<sub>5</sub>), 25.8 (C<sub>4</sub>), 5.9 (C<sub>6</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 211 (14, M-31, MeO), 183 (8), 116 (5), 115 (80), 73 (53), 59 (45), 56 (7), 55 (100), 53 (5)

**HRMS**: Calculated for C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>I [M+H]<sup>+</sup>: 242.9876, Found: 242.9876

5-Iodovaleronitrile, **S.14**<sup>297</sup>



Iodide **S.14** was prepared from 5-bromovaleronitrile **S.13** (700 mg, 4.32 mmol, 1 equiv) in refluxing in acetone (8.6 mL) overnight in the presence of NaI (3.2 g, 21.60 mmol, 5 equiv). The reaction mixture was filtered and concentrated under reduced pressure before being dissolved in diethyl ether. The organic phase was washed with H<sub>2</sub>O, a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O and brine successively, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 7:3) yielded iodide **S.14** (897.2 mg, 4.29 mmol, 99%) as a colourless oil.

**Formula**: C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>IN

**Mass**: 209.0 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 2246, 1738, 1456, 1425, 1362, 1329, 1287, 1254, 1213, 1170, 1131, 1075, 1009, 978 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.20 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 2.39 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 1.97 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 1.79 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>)

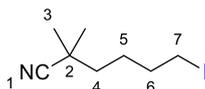
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 119.2 (C<sub>1</sub>), 31.8 (C<sub>4</sub>), 26.2 (C<sub>3</sub>), 16.3 (C<sub>2</sub>), 4.6 (C<sub>5</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 209 (9), 127 (4), 83 (6), 82 (100), 55 (77), 54 (19), 53 (6)

<sup>296</sup> Podrezova, E. V.; Larkina, M. S.; Belousov, M. V.; Kirschning, A.; Zhdankin, V. V.; Yusubov, M. S. *Synthesis* **2018**, 50, 4081–4088.

<sup>297</sup> Jackman, M. M.; Im, S.; Bohman, S. R.; Lo, C. C. L.; Garrity, A. L.; Castle, S. L. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 594–598.

### 6-Iodo-2,2-dimethylhexanenitrile, **S.16**



Iodide **S.16** was prepared from 6-bromo-2,2-dimethylhexanenitrile **S.15** (1.1 g, 5.12 mmol, 1 equiv) in refluxing acetone (25 mL) overnight in the presence of NaI (3.8 g, 25.60 mmol, 5 equiv). The reaction mixture filtered and concentrated under reduced pressure before being dissolved in diethyl ether. The organic phase was washed with H<sub>2</sub>O, a saturated aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O and brine successively, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 98:2 to 91:9) yielded iodide **S.16** (1.3 g, 5.10 mmol, 100%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NI

**Mass:** 251.1 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1471, 1458, 1428, 1391, 1369, 1298, 1270, 1237, 1197, 1180, 997, 971, 945, 887 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.19 (td,  $J$  = 6.9, 1.0 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 1.86 (quint<sub>app</sub>,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.66 – 1.47 (m, 4H, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 1.34 (s, 6H, H<sub>3</sub>)

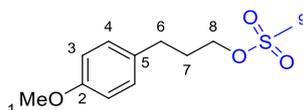
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  124.9 (C<sub>1</sub>), 39.9 (C<sub>4</sub>), 33.2 (C<sub>6</sub>), 32.3 (C<sub>2</sub>), 26.7 (2C, C<sub>3</sub>), 26.3 (C<sub>5</sub>), 6.0 (C<sub>7</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$ : 251 (1), 125 (7), 124 (74), 97 (45), 82 (13), 69 (24), 68 (8), 56 (8), 55 (100), 54 (6), 53 (7)

**HRMS:** Calculated for C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NIH [M+H]<sup>+</sup>: 252.0244, Found: 252.0245

### I.2. Primary sulfonic esters synthesis

#### 3-(4-methoxyphenyl)propyl methanesulfonate, **S.37**<sup>298</sup>



Mesylate was prepared according to procedure **D** from 3-(4-Methoxyphenyl)-1-propanol **3** (400 mg, 2.41 mmol, 1 equiv), Et<sub>3</sub>N (0.40 mL, 2.89 mmol, 1.2 equiv) and TsCl (0.22 mL, 2.89 mmol, 1.2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et<sub>2</sub>O 93:7 to 5:5) yielded mesylate **S.37** (570.5 mg, 0.34 mmol, 97%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S

**Mass:** 244.3 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 41–44 °C

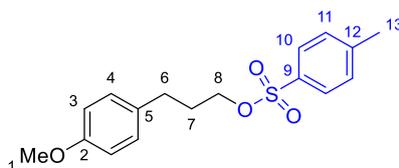
**IR** (neat): 1612, 1584, 1512, 1466, 1419, 1349, 1332, 1301, 1244, 1169, 1113, 1032, 1004, 972, 957, 921, 829, 810, 745, 718, 697, 650, 638 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.10 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.84 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.21 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.99 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 2.69 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.10 – 1.95 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.1 (C<sub>2</sub>), 132.3 (C<sub>5</sub>), 129.4 (2C, C<sub>4</sub>), 114.0 (2C, C<sub>3</sub>), 69.3 (C<sub>8</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 37.4 (C<sub>9</sub>), 30.9 (C<sub>7</sub>), 30.6 (C<sub>6</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$ : 244 (26), 149 (6), 148 (41), 147 (32), 133 (9), 122 (9), 121 (100), 117 (14), 105 (6), 91 (11), 79 (7), 78 (6), 77 (10), 65 (5)

#### 3-(4-methoxyphenyl)propyl 4-methylbenzenesulfonate, **S.38**<sup>299</sup>



<sup>298</sup> Kuo, F.; Clodfelter, D. K.; Farid, N. A.; Wheeler, W. J.; McKendry, L. H. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2007**, *50*, 693–701.

<sup>299</sup> Comagic, S.; Schirmacher, R. *Synthesis*, **2004**, *6*, 885–888.

Tosylate was prepared according to procedure **C** from 3-(4-Methoxyphenyl)-1-propanol **3** (700 mg, 4.21 mmol, 1 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.17 mL, 8.42 mmol, 2 equiv) and TsCl (963.4 mg, 5.05 mmol, 1.2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 93:7 to 5:5) yielded tosylate **S.38** (1.22 g, 3.82 mmol, 91%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>S

**Mass:** 320.4 g.mol<sup>-1</sup>

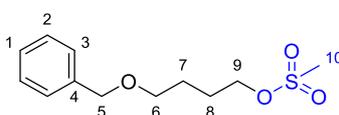
**mp:** 35-37 °C

**IR** (neat) 2958, 1612, 1598, 1584, 1559, 1511, 1455, 1355, 1300, 1245, 1211, 1188, 1173, 1097, 1034, 1000, 965, 923 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7.34 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 6.98 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.78 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.77 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.64 – 2.54 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 2.46 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 1.96 – 1.87 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0 (C<sub>2</sub>), 144.8 (C<sub>9</sub>), 133.2 (C<sub>12</sub>), 132.4 (C<sub>5</sub>), 129.9 (2C, C<sub>10</sub>), 129.4 (2C, C<sub>4</sub>), 128.0 (2C, C<sub>11</sub>), 113.9 (2C, C<sub>3</sub>), 69.7 (C<sub>8</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 30.7 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 30.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>7</sub>), 21.7 (C<sub>13</sub>)

4-(benzyloxy)butyl methanesulfonate, **S.39**<sup>300</sup>



Mesylate **S.39** was prepared according to Procedure **D** from 4-(benzyloxy)butan-1-ol **4** (400.0 mg, 2.22 mmol). Purification on a plug of silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 6:4) yielded mesylate **S.39** (557.6 mg, 2.16 mmol, 97%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>S

**Mass:** 258.3 g.mol<sup>-1</sup>

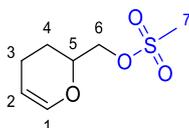
**IR** (neat): 1496, 1454, 1408, 1394, 1350, 1250, 1205, 1171, 1078, 1054, 1028, 972, 934, 814, 738, 699, 613 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 – 7.22 (m, 5H, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>), 4.52 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 4.28 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 3.00 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 1.97 – 1.83 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.81 – 1.68 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.4 (C<sub>4</sub>), 128.5 (2C, C<sub>2</sub>), 127.7 (3C, C<sub>3</sub> and C<sub>1</sub>), 73.1 (C<sub>5</sub>), 70.0 (C<sub>9</sub>), 69.4 (C<sub>6</sub>), 37.4 (C<sub>10</sub>), 26.3 (C<sub>8</sub>), 25.8 (C<sub>7</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 258 (1), 161 (15), 107 (50), 105 (11), 92 (16), 91 (100), 79 (20), 71 (11), 65 (14), 56 (14), 55 (17)

(3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)methyl methanesulfonate, **S.40**<sup>301</sup>



Mesylate **S.40** was prepared according to procedure **D** from (3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)methanol **105** (250 mg, 2.19 mmol, 1 equiv) at 0 °C for 6 h. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 9:1 to 8:2) yielded mesylate **S.40** (104.3 mg, 0.54 mmol, 25%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>S

**Mass:** 192.2 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1650, 1452, 1349, 1265, 1240, 1170, 1114, 1067, 1040, 953, 937, 890, 874, 844, 808, 762, 729, 622 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.36 (brdt, *J* = 6.2, 1.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 4.74 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.30 (dd, *J* = 4.9, 2.3 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 4.10 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.06 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2.13 (dddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.5, 2.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 2.06 – 1.95 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.91 – 1.81 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.80 – 1.63 (m, 1H, H<sub>4'</sub>)

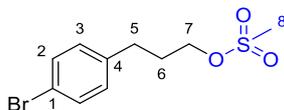
<sup>300</sup> LaFrate, A. L.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 3528–3535.

<sup>301</sup> Schenkel, L. B.; Vasbinder, M. M.; Kuntz, K. W.; Swinger, K. K. Quinazolinones as Parp14 Inhibitors. US2019194174 (A1), June 27, 2019.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.0 ( $\text{C}_1$ ), 101.0 ( $\text{C}_2$ ), 72.4 ( $\text{C}_5$ ), 71.2 ( $\text{C}_6$ ), 37.8 ( $\text{C}_7$ ), 23.8 ( $\text{C}_4$ ), 19.0 ( $\text{C}_3$ )

MS (EI)  $m/z$ : 192 (28), 96 (63), 95 (99), 83 (94), 81 (92), 79 (43), 68 (55), 67 (87), 66 (23), 65 (18), 57 (55), 55 (100), 54 (18), 53 (23)

3-(4-bromophenyl)propyl methanesulfonate, **S.41**<sup>302</sup>



Mesylate **S.41** was prepared according to Procedure **D** from 3-(4-bromophenyl)propan-1-ol **14** (400 mg, 1.86 mmol). Purification by a plug of silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  4:6) yielded mesylate **S.41** (543.9 mg, 1.86 mmol, quant.) as a colourless solid.

**Formula:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_3\text{S}$

**Mass:**  $293.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**mp:** 34–35 °C

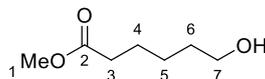
**IR** (neat): 1597, 1488, 1406, 1348, 1170, 1094, 1072, 1010, 971, 956, 924, 897, 816, 796, 766, 708, 690, 664,  $635 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_2$ ), 7.07 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_3$ ), 4.22 (t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_7$ ), 3.00 (s, 3H,  $\text{H}_8$ ), 2.71 ( $t_{\text{app}}$ ,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_5$ ), 2.05 (m, 2H,  $\text{H}_6$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  139.3 ( $\text{C}_4$ ), 131.7 (2C,  $\text{C}_2$ ), 130.3 (2C,  $\text{C}_3$ ), 120.2 ( $\text{C}_1$ ), 68.9 ( $\text{C}_7$ ), 37.5 ( $\text{C}_8$ ), 31.1 ( $\text{C}_5$ ), 30.6 ( $\text{C}_6$ )

MS (EI)  $m/z$ : 295 (1,  $\text{M}+1$ ), 294 (4,  $\text{M}+1$ ), 293 (1,  $\text{M}^+$ ), 292 (3,  $\text{M}^+$ ), 198 (34), 196 (35), 171 (15), 169 (14), 118 (11), 117 (100), 116 (11), 115 (28), 104 (9), 91 (13), 90 (14), 89 (11), 77 (10)

methyl 6-hydroxyhexanoate, **107**<sup>303</sup>



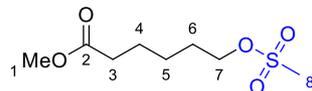
Alcohol **107** was prepared from  $\epsilon$ -caprolactone **106** (700 mg, 6.13 mmol, 1 equiv) by refluxing 4 h in MeOH (12 mL) in the presence of  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (848 mg, 6.13 mmol, 1 equiv) followed by stirring at rt overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure before being dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic phase was washed with  $\text{H}_2\text{O}$  and brine successively, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Alcohol **107** was obtained as a colourless liquid (186.4 mg, 1.13 mmol, 21%) and was used in the next step without any further purification.

**Formula:**  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$

**Mass:**  $146.2 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.67 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 2.33 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 2H,  $\text{H}_7$ ), 1.73 – 1.53 (m, 4H), 1.48 – 1.33 (m, 4H). The proton of the alcohol is not detected.

methyl 6-((methylsulfonyl)oxy)hexanoate, **S.42**



Mesylate **S.42** was prepared according to procedure **D** from methyl 6-hydroxyhexanoate **107** (185 mg, 1.27 mmol) in 2 h. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA up to 75:25) yielded mesylate **S.42** (238.3 mg, 1.06 mmol, 84%) as a colourless oil.

**Formula:**  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$

<sup>302</sup> Kim, Y. K.; Park, S. Y.; Joo, H. W.; Choi, E. S.; Paek, S. Y.; Kang, S. W.; Kim, B. G.; Lee, C. S.; Kim, S. W.; Lee, S. D. Biaryl Derivative as Gpr120 Agonist. EP3239143 (A2), November 1, 2017.

<sup>303</sup> Gerken, P. A.; Wolstenhulme, J. R.; Tumber, A.; Hatch, S. B.; Zhang, Y.; Müller, S.; Chandler, S. A.; Mair, B.; Li, F.; Nijman, S. M. B.; Konietzny, R.; Szommer, T.; Yapp, C.; Fedorov, O.; Benesch, J. L. P.; Vedadi, M.; Kessler, B. M.; Kawamura, A.; Brennan, P. E.; Smith, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15555–15559.

**Mass:** 224.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1731, 1438, 1349, 1197, 1170, 1101, 1009, 974, 942, 909, 833, 720 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.22 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3.67 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.00 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 2.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.82 – 1.73 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.71 – 1.61 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.52 – 1.39 (m, 2H, H<sub>5</sub>)

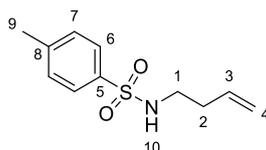
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  173.9 (C<sub>2</sub>), 69.8 (C<sub>7</sub>), 51.7 (C<sub>1</sub>), 37.5 (C<sub>8</sub>), 33.8 (C<sub>3</sub>), 28.9 (C<sub>6</sub>), 25.1 (C<sub>5</sub>), 24.4 (C<sub>4</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 193 (13, (M+1)-15-15, -2Me), 128 (17), 113 (24), 100 (12), 97 (24), 96 (14), 87 (19), 79 (32), 74 (100), 69 (61), 68 (87), 67 (20), 59 (33), 55 (92), 54 (11)

### I.3. Secondary alkyl halides synthesis

#### I.3.1. Acyclic secondary iodide synthesis

##### *N*-(But-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide, **20**<sup>304</sup>



To a solution of TsNH<sub>2</sub> (8.3 g, 47.78 mmol, 1 equiv) in acetone (48 mL) was added K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13.2 g, 95.56 mmol, 2 equiv) and 4-bromo-1-butene **19** (6.0 mL, 57.34 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was refluxed overnight. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 9:1 to 8:2) yielded homoallylamine **20** (6.8 g, 30.31 mmol, 63%) as a yellowish oil.

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>S

**Mass:** 225.3 g.mol<sup>-1</sup>

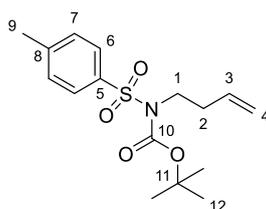
**IR** (neat): 3280, 1641, 1598, 1495, 1425, 1321, 1305, 1290, 1155, 1093, 1074, 1019, 990, 916 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 5.62 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 5.03 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4.63 (brs, 1H, H<sub>10</sub>), 3.00 (q<sub>app</sub>, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 2.42 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 2.19 (q<sub>app</sub>, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>2</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  143.5 (C<sub>5</sub>), 137.0 (C<sub>8</sub>), 134.2 (C<sub>3</sub>), 129.8 (2C, C<sub>7</sub>), 127.2 (2C, C<sub>6</sub>), 118.2 (C<sub>4</sub>), 42.1 (C<sub>1</sub>), 33.7 (C<sub>2</sub>), 21.6 (C<sub>9</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 225 (1, M<sup>+</sup>), 185 (5), 184 (57), 156 (7), 155 (75), 92 (9), 91 (100), 89 (5), 65 (23)

##### *tert*-butyl but-3-en-1-yl(tosyl)carbamate, **22**<sup>305</sup>



To a solution of *N*-(But-3-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide **20** (1.5 g, 6.66 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (66.6 mL) was added DMAP (164.3 mg, 1.33 mmol, 0.2 equiv) and Boc<sub>2</sub>O (1.58 mL, 7.32 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt overnight. Water was added and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) yielded homoallylamine **22** (2.16 g, 6.63 mmol, 100%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S

**Mass:** 325.4 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1725, 1642, 1598, 1549, 1536, 1495, 1449, 1394, 1353, 1288, 1257, 1225, 1186, 1152, 1139, 1088, 1044, 1020, 993, 959, 917, 896 cm<sup>-1</sup>

<sup>304</sup> Teichert, J. F.; Zhang, S.; van Zijl, A. W.; Slaa, J. W.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4658-4660.

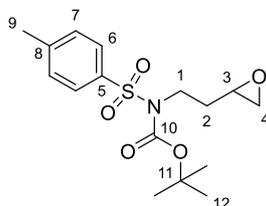
<sup>305</sup> Bradshaw, B.; Parra, C.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2458-2461.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 5.80 (ddt, *J* = 17.6, 9.7, 6.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5.12 (bdd, *J* = 16.9, 1.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5.07 (d<sub>app</sub>, *J* = 10.1 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.88 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 2.50 (q<sub>app</sub>, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>2</sub>) 2.43 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 1.33 (s, 9H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.0 (C<sub>10</sub>), 144.1 (C<sub>8</sub>), 137.5 (C<sub>5</sub>), 134.5 (C<sub>3</sub>), 129.3 (2C, C<sub>7</sub>), 127.9 (2C, C<sub>6</sub>), 117.5 (C<sub>4</sub>), 84.2 (C<sub>11</sub>), 46.4 (C<sub>1</sub>), 34.7 (C<sub>2</sub>), 27.9 (3C, C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>9</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 269 (8, (M+1)-57, -*t*-Bu), 185 (8), 184 (67), 156 (6), 155 (71), 92 (7), 91 (75), 65 (20), 57 (100), 56 (13), 55 (6)

*tert*-butyl (2-(oxiran-2-yl)ethyl)(tosyl)carbamate, **23**



To a solution of *tert*-butyl but-3-en-1-yl(tosyl)carbamate **22** (1 g, 3.07 mmol, 1 equiv) in chloroform (30 mL) at 0 °C was added *m*CPBA (3.69 mL, 9.22 mmol, 3 equiv). The reaction mixture was stirred at rt overnight. A saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was added and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude homoallylamine **23** (supposedly quant.) was engaged in the next step without any purification.

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S

**Mass:** 341.4 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1724, 1597, 1495, 1478, 1454, 1395, 1350, 1290, 1257, 1186, 1153, 1140, 1087, 1045, 1019, 968, 915 cm<sup>-1</sup>

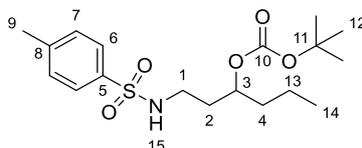
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 7.30 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 4.00 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.2 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 3.01 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.78 (dd, *J* = 5.0, 4.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 2.53 (dd, *J* = 10.1, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 1.98 (q<sub>app</sub>, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 1.33 (s, 9H, H<sub>12</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.9 (C<sub>10</sub>), 144.3 (C<sub>8</sub>), 137.3 (C<sub>5</sub>), 129.3 (2C, C<sub>7</sub>), 127.9 (2C, C<sub>6</sub>), 84.5 (C<sub>11</sub>), 50.0 (C<sub>3</sub>), 47.0 (C<sub>4</sub>), 44.2 (C<sub>1</sub>), 33.5 (C<sub>2</sub>), 27.9 (3C, C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>9</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 184 (30), 156 (7), 155 (74), 92 (11), 91 (100), 89 (5), 86 (36), 77 (2), 65 (24)

**HRMS:** calculated for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 364.1189, Found: 364.1185

*tert*-butyl (1-((4-methylphenyl)sulfonamido)hexan-3-yl) carbonate, **24**



To a solution of *tert*-butyl (2-(oxiran-2-yl)ethyl)(tosyl)carbamate **23** (1 g, 2.93 mmol, 1 equiv) and CuI (83.7 mg, 0.44 mmol, 0.15 equiv) in THF (29.3 mL) at 0 °C was added a 1.8 M solution of EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (1.79 mL, 3.22 mmol, 1.1 equiv) dropwise. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2.5 h. A saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 7:3 to 65:45) yielded amine **24** (902.5 mg, 2.43 mmol, 83%) as a beige solid.

**Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>S

**Mass:** 371.5 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 3285, 1735, 1599, 1495, 1458, 1433, 1395, 1368, 1328, 1277, 1253, 1156, 1092, 1036, 1019, 952, 928, 868 cm<sup>-1</sup>

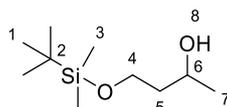
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 7.28 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 5.16 (bdd<sub>app</sub>, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 1H, H<sub>15</sub>), 4.63 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.09 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 2.80 (m, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.40 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 1.81 – 1.70 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.68 – 1.58 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 1.58 – 1.49 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.41 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 1.38 – 1.18 (m, 3H, H<sub>4'</sub> and H<sub>13</sub>), 0.86 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.3 Hz, 3H, H<sub>14</sub>),

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1 (C<sub>10</sub>), 143.3 (C<sub>8</sub>), 137.3 (C<sub>5</sub>), 129.7 (2C, C<sub>7</sub>), 127.1 (2C, C<sub>6</sub>), 82.4 (C<sub>11</sub>), 74.4 (C<sub>3</sub>), 39.5 (C<sub>1</sub>), 36.6 (C<sub>4</sub>), 34.6 (C<sub>2</sub>), 27.1 (3C, C<sub>12</sub>), 21.5 (C<sub>9</sub>), 18.6 (C<sub>13</sub>), 13.8 (C<sub>14</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 253 (1, M-118, HOBoc), 184 (56), 157 (6), 156 (7), 155 (80), 116 (22), 107 (7), 106 (19), 98 (6), 92 (13), 91 (100), 89 (6), 70 (8), 65 (24), 55 (9)

**HRMS**: calculated for C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 394.1659, Found: 394.1659

4-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)butan-2-ol, **26'**<sup>306</sup>



To a solution of 1,3-butanediol **26** (1.5 mL, 16.48 mmol, 1 equiv) and imidazole (2.72 g, 39.57 mmol, 2.4 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) at 0 °C was cannulated a solution of TBSCl (3.53 mL, 19.78 mmol, 1.2 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL). The reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. Brine was added, and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2 to 7:3) yielded alcohol **26'** (2.90 g, 14.17 mmol, 86%) as a colourless liquid.

**Formula**: C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si

**Mass**: 204.4 g.mol<sup>-1</sup>

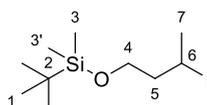
**IR** (neat): 3355, 1472, 1463, 1410, 1388, 1362, 1254, 1085, 997, 938, 910 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.01 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3.88 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.80 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 3.40 (bs, 1H, H<sub>8</sub>), 1.74 - 1.56 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.22 – 1.14 (m, 3H, H<sub>7</sub>), 0.89 (brs, 9H, H<sub>1</sub>), 0.07 (s, 3H, H<sub>3</sub>), 0.06 (s, 3H, H<sub>3'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 68.3 (C<sub>6</sub>), 62.8 (C<sub>4</sub>), 40.0 (C<sub>5</sub>), 25.9 (3C, C<sub>1</sub>), 23.4 (C<sub>7</sub>), 18.2 (C<sub>2</sub>), -5.5 (C<sub>3</sub>), -5.5 (C<sub>3'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 147 (7, M-57, -*t*-Bu), 106 (7), 105 (83), 89 (6), 77 (6), 76 (7), 75 (100), 73 (12), 59 (6), 55 (13)

*tert*-Butyl(3-iodobutoxy)dimethylsilane, **S.18**<sup>307</sup>



Iodide **S.18** was prepared according to Procedure **A** from 4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)butan-2-ol **26'** (2.5 g, 12.47 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5) yielded iodide **S.18** (3.1 g, 9.70 mmol, 78%) as a pale yellow liquid.

**Formula**: C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>OSiI

**Mass**: 314.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1724, 1591, 1501, 1470, 1446, 1398, 1361, 1266, 1174, 1113, 1099, 1071, 1034, 1012, 987, 968, 948, 898 cm<sup>-1</sup>

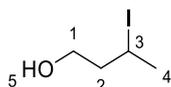
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.35 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3.76 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 10.3, 8.1, 4.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.65 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 10.3, 8.1, 4.8 Hz, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.01 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1.79 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 0.08 (s, 3H, H<sub>3</sub>), 0.07 (s, 3H, H<sub>3'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 62.8 (C<sub>4</sub>), 45.5 (C<sub>5</sub>), 29.2 (C<sub>6</sub>), 26.2 (C<sub>7</sub>), 26.0 (3C, C<sub>1</sub>), 18.4 (C<sub>2</sub>), -5.19 (C<sub>3</sub>), -5.21 (C<sub>3'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 258 (10, (M+1)-57, -*t*-Bu), 257 (89, M-57, -*t*-Bu), 216 (8), 215 (100), 185 (60), 129 (30), 115 (9), 101 (14), 89 (18), 75 (50), 73 (41), 61 (6), 59 (19), 58 (11), 57 (12), 55 (47)

<sup>306</sup> Dupuy, S.; Zhang, K.-F.; Goutierre, A.-S.; Daudoin, O. *Angew. Chem.* **2016**, *47*, 15013-15017.

<sup>307</sup> Hofmayer, M. S.; Hammann, J. M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett*, **2018**, *29*, 65-70.

3-Iodobutan-1-ol, **27**

To a solution of *tert*-butyl(3-iodobutoxy)dimethylsilane **S.18** (1.5 g, 4.77 mmol, 1 equiv) in MeOH (47.7 mL) was added *p*TsOH•H<sub>2</sub>O (181.6 mg, 0.95 mmol, 0.2 equiv). The reaction mixture was stirred at rt overnight. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) yielded iodo-alcohol **27** (736.8 mg, 3.68 mmol, 77%) as a colourless liquid.

**Formula:** C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>IO

**Mass:** 200.0 g.mol<sup>-1</sup>

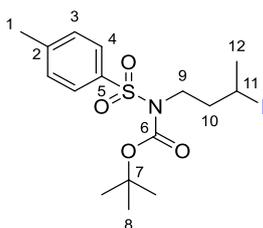
**IR** (neat): 3305, 1463, 1444, 1416, 1378, 1253, 1219, 1151, 1123, 1091, 1050, 1024 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.42 – 4.28 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.83 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 10.7, 5.8, 4.8 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.74 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 10.8, 8.1, 5.1 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.04 (ddd, *J* = 19.7, 9.8, 5.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 1.85 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 1.60 (brs, 1H, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 62.7 (C<sub>1</sub>), 44.9 (C<sub>2</sub>), 29.2 (C<sub>4</sub>), 26.1 (C<sub>3</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 200 (4), 127 (2), 74 (3), 73 (52), 57 (3), 56 (5), 55 (100), 53 (2)

**HRMS:** calculated for C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>IOH [M+H]<sup>+</sup>: 200.9771, Found: 200.9770

*tert*-Butyl (3-iodobutyl)(tosyl)carbamate, **S.19**

3-Iodobutan-1-ol **27** (730.0 mg, 3.65 mmol, 1 equiv), PPh<sub>3</sub> (957.3 mg, 3.65 mmol, 1 equiv) and NH(Boc)Ts (990.3 mg, 3.65 mmol, 1 equiv) were dissolved in THF (22 mL). DIAD was added by syringe pump over 10 min (4.32 mL/h, 0.72 mL, 3.65 mmol, 1 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded iodide **S.19** (1.3 g, 2.89 mmol, 79%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>INO<sub>4</sub>S

**Mass:** 453.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1725, 1597, 1495, 1475, 1445, 1394, 1352, 1288, 1257, 1234, 1186, 1154, 1140, 1088, 1050, 1020, 991, 947, 909 cm<sup>-1</sup>

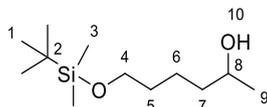
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.15 (dq, *J* = 8.8, 6.8, 4.8 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 3.99 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 14.3, 10.0, 1.3 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.83 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 14.3, 10.0, 1.3 Hz, 1H, H<sub>10'</sub>), 2.44 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.27 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 2.10 (m, 1H, H<sub>9'</sub>), 1.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>12</sub>), 1.35 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.9 (C<sub>6</sub>), 144.3 (C<sub>5</sub>), 137.2 (C<sub>2</sub>), 129.4 (2C, C<sub>4</sub>), 127.9 (2C, C<sub>3</sub>), 84.6 (C<sub>7</sub>), 47.7 (C<sub>10</sub>), 42.5 (C<sub>9</sub>), 29.0 (C<sub>12</sub>), 28.0 (3C, C<sub>8</sub>), 24.3 (C<sub>11</sub>), 21.68 (C<sub>1</sub>)

**HRMS:** Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>INO<sub>4</sub>SH [M+H]<sup>+</sup>: 454.0543, Found: 454.0543

6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexan-2-ol, **28**<sup>308</sup>

<sup>308</sup> Uyanik, M.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 251–262.



To a solution of methyl hexane-1,5-diol **28** (615 mg, 5.20 mmol, 1 equiv) and imidazole (859.3 mg, 12.50 mmol, 2.4 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) at 0 °C was cannulated a solution of TBSCl (1.12 mL, 6.25 mmol, 1.2 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL). The reaction mixture was allowed to warm up to rt and to stir overnight. Brine was added, and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2 to 7:3) yielded alcohol **28'** (1.22 g, 5.25 mmol, quant.) as a colourless oil.

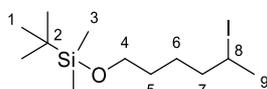
**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>Si

**Mass:** 232.4 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 – 3.71 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 1.71 – 1.28 (m, 7H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub> and H<sub>10</sub>), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 0.05 (s, 6H, H<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 68.2 (C<sub>8</sub>), 63.2 (C<sub>4</sub>), 39.1 (C<sub>7</sub>), 32.8 (C<sub>5</sub>), 26.1 (3C, C<sub>1</sub>), 23.5 (C<sub>9</sub>), 22.1 (C<sub>6</sub>), 18.5 (C<sub>2</sub>), -5.2 (C<sub>3</sub>)

*tert*-butyl((5-iodohexyl)oxy)dimethylsilane, **29**



Iodide **29** has been prepared according to general procedure **A** from 6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)hexan-2-ol **28'** (1.21 g). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O = 9:1) yielded iodide **29** (747.0 mg, 2.18 mmol, 42%) as a colourless oil contaminated by the starting material (**29/28'** = 1:0.2).

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>IOSi

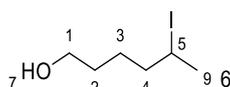
**Mass:** 342.3 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.19 (dq, *J* = 8.4, 6.8, 5.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 1.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 1.89 – 1.77 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.69 – 1.36 (m, 5H, H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub> and H<sub>5</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 0.05 (s, 6H, H<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 63.0 (C<sub>4</sub>), 42.8 (C<sub>7</sub>), 32.0 (C<sub>6</sub>), 30.6 (C<sub>8</sub>), 29.0 (C<sub>9</sub>), 26.2 (C<sub>5</sub>), 26.1 (3C, C<sub>1</sub>), 18.4 (C<sub>3</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 285 (8, M-57, -*t*-Bu), 215 (10), 185 (9), 101 (7), 89 (11), 84 (7), 83 (100), 75 (24), 73 (16), 59 (8), 55 (80)

5-iodohexan-1-ol, **30**<sup>309</sup>



To a solution of *tert*-butyl((5-iodohexyl)oxy)dimethylsilane **29** (729 mg, 2.13 mmol, 1 equiv) in MeOH (10.7 mL) was added *p*TsOH.H<sub>2</sub>O (81.0 mg, 0.43 mmol, 0.2 equiv). The reaction mixture was allowed to stir at rt overnight. A saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 6:4) yielded iodoalcohol **30** (240.4 mg, 1.05 mmol, 49%) as a colourless liquid.

**Formula:** C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>IO

**Mass:** 228.1 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 3310, 1444, 1377, 1301, 1283, 1261, 1198, 1144, 1127, 1108, 1057, 992, 930, 895 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.25 – 4.12 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.71 – 3.59 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 1.98 – 1.89 (m, 3H, H<sub>6</sub>), 1.89 - 1.79 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.73 – 1.39 (m, 6H, H<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> and H<sub>7</sub>)

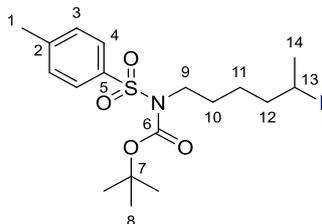
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 62.7 (C<sub>1</sub>), 42.6 (C<sub>4</sub>), 31.9 (C<sub>3</sub>), 30.4 (C<sub>5</sub>), 29.0 (C<sub>6</sub>), 26.1 (C<sub>2</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 155 (1, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>I), 128 (1), 101 (17), 84 (4), 83 (64), 67 (3), 57 (4), 56 (5), 55 (100), 54 (2), 53 (3)

<sup>309</sup> Liang, S.; Kumon, T.; Angnes, R. A.; Sanchez, M.; Xu, B.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3848–3854.

HRMS: calculated for C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>IOH [M+H]<sup>+</sup>: 229.0084, Found: 229.0085

*tert*-butyl (5-iodohexyl)(tosyl)carbamate, **S.20**



5-iodohexan-1-ol **30** (217.9 mg, 0.96 mmol, 1 equiv), triphenylphosphine (253.1 mg, 0.96 mmol, 1 equiv) and HNBocTs (261.9 mg, 0.96 mmol, 1 equiv) were dissolved in THF (10 mL). DIAD was added by syringe pump over 10 min (1.14 mL/h, 0.19 mL, 0.96 mmol, 1 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 to 8:2) yielded iodide **S.20** (368.4 g, 0.77 mmol, 80%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>I

**Mass:** 481.4 g.mol<sup>-1</sup>

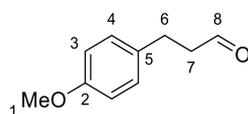
**IR** (neat) 1723, 1653, 1598, 1559, 1541, 1494, 1455, 1394, 1352, 1288, 1257, 1212, 1153, 1139, 1088, 1066, 1043, 1019, 992, 892 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 – 7.72 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.18 (dq, *J* = 8.4, 6.8, 5.0 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 3.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.92 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>14</sub>), 1.90 – 1.81 (m, 1H, H<sub>12</sub>), 1.82 – 1.73 (m, *J* = 12.3, 7.2, 3.7 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 1.73 – 1.63 (m, 1H, H<sub>12'</sub>), 1.63 – 1.51 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 1.51 – 1.39 (m, 1H, H<sub>11'</sub>), 1.33 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.0 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>5</sub>), 137.6 (C<sub>2</sub>), 129.3 (2C, C<sub>3</sub>), 127.9 (2C, C<sub>4</sub>), 84.3 (C<sub>7</sub>), 46.9 (C<sub>9</sub>), 42.4 (C<sub>12</sub>), 30.1 (C<sub>13</sub>), 29.4 (C<sub>10</sub>), 29.0 (C<sub>14</sub>), 28.0 (3C, C<sub>8</sub>), 26.9 (C<sub>11</sub>), 21.7 (C<sub>1</sub>)

**HRMS:** Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>I[Na] [M+Na]<sup>+</sup>: 504.0676, Found: 504.0677

3-(4-Methoxyphenyl)propanal, **31**<sup>310</sup>



To a solution of 3-(4-methoxyphenyl)-1-propanol **3** (2 g, 11.91 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (59.6 mL) was added DAIB (4.70 g, 14.29 mmol, 1.2 equiv) and TEMPO (190 mg, 1.19 mmol, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 24 h before being concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 87:13) yielded aldehyde **31** (1.7 g, 10.37 mmol, 87%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

**Mass:** 164.2 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1720, 1611, 1584, 1512, 1465, 1443, 1300, 1245, 1178, 1111, 1034 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.82 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.78 – 2.72 (brt<sub>app</sub>, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>7</sub>)

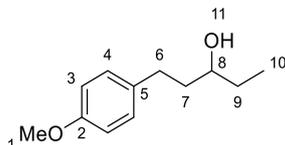
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 201.8 (C<sub>8</sub>), 158.0 (C<sub>2</sub>), 132.3 (C<sub>5</sub>), 129.2 (2C, C<sub>4</sub>), 114.0 (2C, C<sub>3</sub>), 55.2 (C<sub>1</sub>), 45.5 (C<sub>7</sub>), 27.2 (C<sub>6</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 164 (30, M<sup>+</sup>), 122 (10), 121 (100), 108 (25), 91 (13), 78 (9), 77 (15), 65 (7), 51 (5)

1-(4-Methoxyphenyl)pentan-3-ol, **32**<sup>311</sup>

<sup>310</sup> Schaubach, S.; Gebauer, K.; Ungeheuer, F.; Hoffmeister, L.; Ilg, M. K.; Wirtz, C.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8494-8507.

<sup>311</sup> Alderson, J. M.; Schomaker, J. M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8571-8576.



To a solution of 3-(4-methoxyphenyl)propanal **31** (1.70 g, 10.34 mmol, 1 equiv) in THF (51.9 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (1.8 M, 8.61 mL, 15.51 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 1 h. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added dropwise and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 82:18 to 74:26) yielded alcohol **32** (1.48 g, 7.61 mmol, 74%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>

**Mass:** 194.3 g.mol<sup>-1</sup>

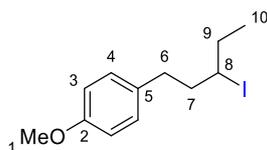
**IR** (neat): 3359, 1611, 1584, 1559, 1511, 1456, 1420, 1376, 1320, 1299, 1243, 1177, 1117, 1063, 1034, 991, 934 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.55 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.74 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 13.9, 9.5, 6.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.62 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 13.9, 9.5, 6.8 Hz, 1H, H<sub>6'</sub>), 1.85 – 1.61 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.61 – 1.43 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 1.40 (s, 1H, H<sub>11</sub>), 0.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.8 (C<sub>2</sub>), 134.3 (C<sub>5</sub>), 129.3 (2C, C<sub>4</sub>), 113.9 (2C, C<sub>3</sub>), 72.7 (C<sub>8</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 38.9 (C<sub>7</sub>), 31.2 (C<sub>6</sub>), 30.4 (C<sub>9</sub>), 9.9 (C<sub>10</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 194 (28), 176 (11), 148 (9), 147 (85), 134 (6), 122 (19), 121 (100), 108 (9), 91 (18), 78 (10), 77 (13), 65 (5), 57 (5)

#### 1-(3-Iodopentyl)-4-methoxybenzene, **S.21**



Iodide **S.21** was prepared according to Procedure **A** from 1-(4-methoxyphenyl)pentan-3-ol **32** (329 mg, 1.70 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 97:3) yielded iodide **S.21** (357.9 mg, 1.18 mmol, 69%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>OI

**Mass:** 304.2 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1611, 1583, 1510, 1455, 1441, 1300, 1244, 1196, 1176, 1136, 1107, 1083 cm<sup>-1</sup>

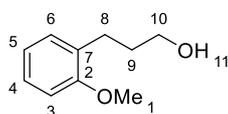
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 – 7.10 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 6.87 – 6.81 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 4.01 (dtd, *J* = 13.9, 9.1, 4.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.83 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 13.9, 9.0, 5.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.66 (ddd<sub>AB</sub>, *J* = 13.9, 8.9, 7.1 Hz, 1H, H<sub>6'</sub>), 2.16 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.97 – 1.71 (m, 3H, H<sub>9</sub> and H<sub>7'</sub>), 1.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.0 (C<sub>2</sub>), 133.0 (C<sub>5</sub>), 129.5 (2C, C<sub>4</sub>), 114.0 (2C, C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 42.1 (C<sub>8</sub>), 41.6 (C<sub>7</sub>), 34.8 (C<sub>6</sub>), 33.9 (C<sub>9</sub>), 14.1 (C<sub>10</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 304 (12), 177 (7), 122 (10), 121 (100), 91 (7), 90 (2), 89 (2), 78 (7), 77 (7), 65 (3), 52 (2), 51 (2)

**HRMS:** unstable compound

#### 3-(2-methoxyphenyl)propan-1-ol, **34**<sup>312</sup>



<sup>312</sup> Liang, H.; Ciufolini, M. A. *Org. Lett.* **2010**, *8*, 1760-1763.

To a solution of methyl 3-(2-methoxyphenyl)propanoate **33** (600 mg, 3.00 mmol, 1 equiv) in THF (14 mL) at 0 °C was added portionwise LiAlH<sub>4</sub> (227.4 mg, 6.00 mmol, 2 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and to stir for 2 h. HCl (1 M) and Et<sub>2</sub>O were added and the mixture was allowed to stir for 1 h before the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 6/4) yielded alcohol **34** (512.2 mg, 3.08 mmol, quant.) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>

**Mass:** 166.2 g.mol<sup>-1</sup>

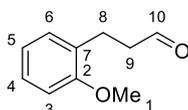
**IR** (neat): 3317, 1600, 1587, 1493, 1463, 1438, 1325, 1289, 1239, 1177, 1161, 1117, 1038, 930, 912 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 – 7.17 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 7.15 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.91 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 2.73 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.92 (bs, 1H, H<sub>11</sub>), 1.86 (dt, *J* = 13.4, 6.4 Hz, 2H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.4 (C<sub>2</sub>), 130.2 (C<sub>6</sub>), 130.0 (C<sub>7</sub>), 127.3 (C<sub>4</sub>), 120.8 (C<sub>5</sub>), 110.4 (C<sub>3</sub>), 62.0 (C<sub>10</sub>), 55.4 (C<sub>1</sub>), 33.0 (C<sub>9</sub>), 26.0 (C<sub>8</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 166 (48), 148 (21), 147(6), 133 (12), 122 (19), 121 (64), 119 (25), 117 (13), 108 (8), 107 (6), 105 (11), 103 (7), 93 (12), 92 (11), 91 (100), 79 (9), 78 (9), 77 (19), 65 (17), 51 (8)

3-(2-methoxyphenyl)propanal, **35**<sup>313</sup>



To a solution of 3-(2-methoxyphenyl)propan-1-ol **34** (500 mg, 3.01 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30.1 mL) was added DAIB (1.19 g, 3.61 mmol, 1.2 equiv) and TEMPO (48.0 mg, 0.30 mmol, 0.1 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 24 h before being concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 to 9:1) yielded aldehyde **35** (422.4 mg, 2.57 mmol, 86%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>

**Mass:** 164.2 g.mol<sup>-1</sup>

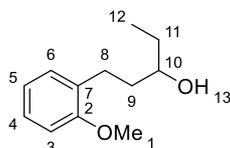
**IR** (neat): 1720, 1601, 1588, 1553, 1494, 1463, 1439, 1408, 1389, 1359, 1325, 1290, 1241, 1181, 1118, 1037, 1026, 933, 902, 850 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.81 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.21 (td, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.73 (ddd, *J* = 7.8, 4.3, 1.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 202.6 (C<sub>10</sub>), 157.4 (C<sub>2</sub>), 130.0 (C<sub>6</sub>), 128.7 (C<sub>7</sub>), 127.7 (C<sub>4</sub>), 120.6 (C<sub>5</sub>), 110.3 (C<sub>3</sub>), 55.2 (C<sub>1</sub>), 43.9 (C<sub>9</sub>), 23.6 (C<sub>8</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 164 (35), 122 (14), 121 (62), 108 (63), 103 (12), 93 (14), 92 (11), 91 (100), 79 (10), 78 (17), 77 (27), 65 (25), 51 (17)

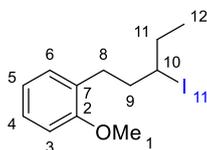
3-(2-methoxyphenyl)propan-1-ol, **35'**



<sup>313</sup> Ren, W.; Chang, W.; Dai, J.; Shi, Y.; Li, J.; Shi, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *45*, 14864-14867.

To a solution of 3-(2-methoxyphenyl)propanal **35** (390 mg, 2.38 mmol, 1 equiv) in THF (11.9 mL) at 0 °C was added dropwise a 1.7 M solution of EtMgBr in Et<sub>2</sub>O (2.10 mL, 3.56 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and to stir for 1 h. Saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added dropwise and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude was directly engaged in the next step.

1-(3-iodopentyl)-2-methoxybenzene, **S.22**



Iodide **S.22** has been prepared according to general procedure **A** from 1-(4-methoxyphenyl)pentan-3-ol **35'** (458 mg, 2.36 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded iodide **S.22** (494.7 mg, 1.63 mmol, 69%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>OI

**Mass:** 304.2 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> 1600, 1587, 1493, 1461, 1437, 1380, 1289, 1241, 1187, 1160, 1140, 1111, 1082, 1050, 1030, 966, 928, 899

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 – 7.14 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>6</sub>), 6.97 – 6.79 (m, 2H, H<sub>3</sub> and H<sub>5</sub>), 4.09 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 3.83 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.95 – 2.81 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.76 – 2.62 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.21 – 2.07 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 2.05 – 1.94 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 1.92 – 1.73 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 1.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H<sub>12</sub>)

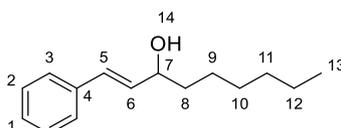
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.5 (C<sub>2</sub>), 130.1 (C<sub>6</sub>), 129.4 (C<sub>7</sub>), 127.4 (C<sub>4</sub>), 120.5 (C<sub>5</sub>), 110.3 (C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 42.3 (C<sub>10</sub>), 40.2 (C<sub>9</sub>), 33.7 (C<sub>11</sub>), 30.4 (C<sub>8</sub>), 14.0 (C<sub>12</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 304 (7), 178 (3), 177 (24), 122 (9), 121 (100), 93 (8), 91 (48), 78 (5), 77 (5), 65 (8)

**HRMS:** Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>OIH [M+H]<sup>+</sup>: 305.097, Found: 305.0402

• Nucleophilic substitution

(*E*)-1-phenylnon-1-en-3-ol, **37**<sup>314</sup>



To a solution of *trans*-cinnamaldehyde **36** (200 mg, 1.50 mmol, 1 equiv) in THF (15 mL) at 0 °C was added dropwise a solution of HexMgBr in Et<sub>2</sub>O (1.15 M, 8.61 mL, 1.43 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to rt and was stirred for 1 h. A saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl was added dropwise and the aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 to 88:12) yielded alcohol **37** (262.2 mg, 1.20mmol, 80%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O

**Mass:** 218.3 g.mol<sup>-1</sup>

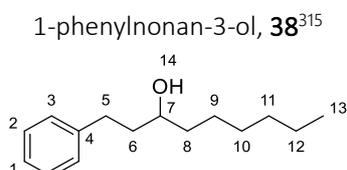
**IR** (neat): 3323, 1599, 1578, 1494, 1450, 1377, 1303, 1180, 1132, 1068, 1029, 964, 911, 847, 829, 747, 725, 692, 603 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.36 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 7.34 – 7.29 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 7.26 – 7.21 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 6.56 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 6.22 (dd, *J* = 15.9, 6.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.27 (q<sub>app</sub>, *J* = 6.2 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.72 – 1.52 (m, 3H, H<sub>8</sub> and H<sub>14</sub>), 1.50 – 1.21 (m, 8H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>13</sub>)

<sup>314</sup> Morrill, C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2842–2843.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.8 (C<sub>4</sub>), 132.7 (C<sub>6</sub>), 130.3 (C<sub>5</sub>), 128.7 (2C, C<sub>3</sub>), 127.7 (C<sub>1</sub>), 126.5 (2C, C<sub>2</sub>), 73.2 (C<sub>7</sub>), 37.5 (C<sub>8</sub>), 31.9 (C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 29.3 (C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 25.5 (C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 22.7 (C<sub>9</sub>, C<sub>10</sub>, C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 14.2 (C<sub>13</sub>)

MS (EI) *m/z*: 218 (1), 148 (20), 133 (100), 131 (14), 130 (38), 129 (20), 128 (13), 115 (36), 113 (23), 105 (46), 104 (24), 103 (14), 96 (12), 95 (12), 91 (51), 85 (14), 77 (19), 55 (50)



To a solution of (*E*)-1-phenylnon-1-en-3-ol **37** (197.5 mg, 0.90 mmol, 1 equiv) in EtOH (51.9 mL) at rt was added Pd/C (10%, 48.1 mg, 0.05 mmol, 5 mol %). The reaction mixture was stirred for 4 h under a hydrogen atmosphere (1 atm) before being filtered over a pad of celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1 to 8:2) yielded alcohol **38** (220.4 mg, 0.80 mmol, 88%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O

**Mass:** 220.4 g.mol<sup>-1</sup>

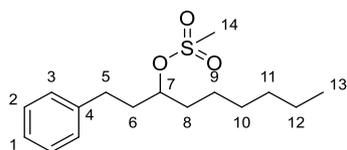
IR (neat): 3340, 1603, 1526, 1496, 1455, 1377, 1328, 1178, 1127, 1049, 1031, 965, 911, 864, 745, 724, 698 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 – 7.26 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 7.23 – 7.16 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub>), 3.63 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.80 (ddd, *J* = 13.9, 9.8, 5.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.68 (ddd, *J* = 13.7, 9.7, 6.7 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 1.88 – 1.67 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.52 – 1.23 (m, 11H, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> and H<sub>14</sub>), 0.89 (dd, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 3H, H<sub>13</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.3 (C<sub>4</sub>), 128.49 (2C, C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 128.47 (2C, C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 125.9 (C<sub>1</sub>), 71.5 (C<sub>7</sub>), 39.2 (C<sub>6</sub>), 37.7 (C<sub>8</sub>), 32.2 (C<sub>5</sub>), 31.9 (C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 29.4 (C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 25.7 (C<sub>9</sub>), 22.7 (C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 14.2 (C<sub>13</sub>)

MS (EI) *m/z*: 220 (1), 202 (22), 118 (7), 117 (37), 105 (15), 104 (100), 92 (46), 91 (84), 78 (9), 69 (9), 65 (8), 55 (24)

1-phenylnonan-3-yl methanesulfonate, **38'**



Mesylate **38'** was prepared according to procedure D from 1-phenylnonan-3-ol **38** (166.3 mg, 0.75 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 92:8 to 88:12) yielded mesylate **38'** (185.2 mg, 0.62 mmol, 82%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>S

**Mass:** 298.4 g.mol<sup>-1</sup>

IR (neat): 1603, 1496, 1455, 1414, 1352, 1334, 1172, 1073, 1030, 969, 902, 819, 776, 749, 722, 700, 629 cm<sup>-1</sup>

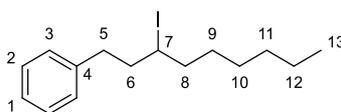
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 – 7.27 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 7.23 – 7.17 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub>), 4.77 (quint<sub>app</sub>, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.00 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 2.85 – 2.62 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 2.10 – 1.94 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.83 – 1.65 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.47 – 1.20 (m, 8H, H<sub>9</sub>, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>), 0.89 (dd, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 3H, H<sub>13</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.0 (C<sub>4</sub>), 128.6 (2C, C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 128.4 (2C, C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 126.2 (C<sub>1</sub>), 83.5 (C<sub>7</sub>), 38.8 (C<sub>14</sub>), 36.2 (C<sub>6</sub>), 34.6 (C<sub>8</sub>), 31.7 (C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 31.4 (C<sub>5</sub>), 29.1 (C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 24.9 (C<sub>9</sub>), 22.61 (C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 14.1 (C<sub>13</sub>)

<sup>315</sup> Wang, Q.; Wu, K.; Yu, Z. *Organometallics* **2016**, *35*, 1251–1256.

**MS** (EI)  $m/z$ : 203 (3, M-94, -OMs), 202 (16, M-95, -HOMs), 131 (5), 118 (7), 117 (36), 105 (14), 104 (100), 92 (9), 91 (49), 69 (11), 65 (5), 55 (9)

1-phenylnonan-3-yl methanesulfonate, **S.23**



To a solution of mesylate **38'** (176.2 mg, 0.59 mmol, 1 equiv) in acetone (5.9 mL) was added NaI (115.0 mg, 0.77 mmol, 1.3 equiv) and the resulting mixture was stirred overnight at rt. An extra 1.3 equiv of NaI was added and the mixture was refluxed for 1 h before being filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and dissolved in Et<sub>2</sub>O. The organic layer was washed with H<sub>2</sub>O, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O and brine before being dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded iodide **S.23** (126.2 mg, 0.38 mmol, 65%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>I

**Mass:** 330.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1603, 1495, 1454, 1377, 1300, 1275, 1205, 1150, 1155, 1136, 1101, 1072, 1030, 966, 906, 821, 747, 724, 698, 609 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 – 7.27 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 7.24 – 7.18 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>3</sub>), 4.07 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.90 (ddd,  $J = 14.1, 9.3, 5.1$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.72 (ddd,  $J = 13.7, 9.2, 6.8$  Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.24 – 2.10 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 2.05 – 1.84 (m, 2H, H<sub>6'</sub> and H<sub>8</sub>), 1.79 – 1.65 (m, 1H, H<sub>8'</sub>), 1.59 – 1.45 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 1.45 – 1.33 (m, 1H, H<sub>9'</sub>), 1.33 – 1.21 (m, 6H, H<sub>10</sub>, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>), 0.89 (dd,  $J = 8.6, 4.8$  Hz, 3H, H<sub>13</sub>)

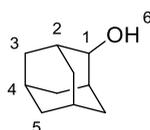
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  141.0 (C<sub>4</sub>), 128.6 (2C, C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 128.6 (2C, C<sub>2</sub> or C<sub>3</sub>), 126.2 (C<sub>1</sub>), 42.3 (C<sub>6</sub>), 40.8 (C<sub>8</sub>), 39.5 (C<sub>7</sub>), 35.7 (C<sub>5</sub>), 31.7 (C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 29.5 (C<sub>9</sub>), 28.6 (C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 22.7 (C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub> or C<sub>12</sub>), 14.1 (C<sub>13</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$ : 330 (1), 203 (15), 119 (8), 115 (2), 106 (1), 105 (14), 92 (9), 91 (100), 77 (1), 65 (6), 57 (6), 55 (5)

### 1.3.2. Cyclic secondary alkyl (pseudo)halides synthesis

- Appel reaction

(1R,3S,5r,7r)-adamantan-2-ol, **40**<sup>316</sup>



To a solution of 2-adamantanone **39** (613.1 mg, 4 mmol, 1 equiv) in 1,4-dioxane (5 mL) was added portionwise NaH (60% dispersion in oil, 200 mg, 5 mmol, 1.25 equiv). The reaction mixture was allowed to reflux for 6 h before being quenched with H<sub>2</sub>O. The mixture was filtered on a celite plug and washed with. The filtrate was then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Purification by flash chromatography on silica gel by dry loading (PE/Et<sub>2</sub>O = 98:2 to 9:1) afforded the alcohol **40** (343.7 mg, 2.26 mmol, 56%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O

**Mass:** 152.2 g.mol<sup>-1</sup>

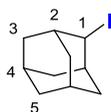
**IR** (neat): 3162, 1728, 1655, 1463, 1448, 1374, 1360, 1335, 1303, 1291, 1267, 1248, 1213, 1156, 1121, 1101, 1088, 1056, 1021, 978, 959, 938, 910, 894, 875, 814, 798, 766, 733, 649, 669, 651, 632, 620 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.85 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 2.06 (d,  $J = 12.8$  Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.91 – 1.62 (m, 11H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 1.51 (brd,  $J = 12.6$  Hz, 2H, H<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  74.6 (C<sub>1</sub>), 37.7 (C<sub>5</sub>), 36.6 (2C, C<sub>3</sub>), 34.6 (2C, C<sub>2</sub>), 31.1 (2C, C<sub>3</sub>), 27.6 (C<sub>4</sub>), 27.1 (C<sub>4</sub>)

<sup>316</sup> Atienza, B. J. P.; Truong, N.; Williams, F. J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6332–6335.

(1R,3S,5r,7r)-2-iodoadamantane, **S.24**<sup>317</sup>



Iodide **S.24** has been prepared according to general procedure **A** from (1R,3S,5r,7r)-adamantan-2-ol **40** (764 mg) in toluene (50 mL) at reflux (2 h) followed by stirring at rt for 2 h. Purification by flash chromatography on silica gel by dry loading (PE/Et<sub>2</sub>O = 99:1) yielded iodide **S.24** (1.2 g, 4.67 mmol, 93%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>I

**Mass:** 262.1 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 53 °C

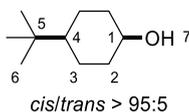
**IR** (neat): 1467, 1448, 1395, 1351, 1340, 1315, 1273, 1245, 1215, 1156, 1112, 1097, 1057, 1037, 1009, 975, 956, 943, 895, 859, 807, 760, 735, 711, 663, 647 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.97 (brs<sub>app</sub>, 1H, H<sub>1</sub>), 2.37 (brd, *J* = 12.4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.16 (brs<sub>app</sub>, 2H, H<sub>2</sub>), 2.03 – 1.90 (m, 5H, H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub>), 1.90 – 1.83 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 1.79 (brs, 2H, H<sub>5</sub>), 1.70 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.9 (C<sub>1</sub>), 38.9 (2C, C<sub>3</sub>), 38.3 (C<sub>5</sub>), 37.7 (2C, C<sub>2</sub>), 33.1 (2C, C<sub>3</sub>), 27.8 (C<sub>4</sub>), 27.2 (C<sub>4</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 262 (2), 136 (11), 135 (100), 107 (10), 93 (23), 91 (11), 81 (12), 79 (25), 77 (11), 67 (25)

*cis*-4-(*tert*-Butyl)cyclohexan-1-ol, *cis*-**42**<sup>319</sup>



To a solution of 4-*tert*-butylcyclohexanone **41** (600 mg, 3.89 mmol, 1 equiv) in THF (19 mL) at 0 °C was added a solution of L-selectride (1 M in THF, 4.28 mL, 4.28 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 min and then warmed to rt and stirred for another 2 h. H<sub>2</sub>O and HCl (1 M in H<sub>2</sub>O) were added to the reaction mixture and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1 to 85:15) yielded alcohol *cis*-**42** (505.3 mg, 3.23 mmol, 83%) as a white solid as a single diastereomer (*cis/trans* > 95:5).

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O

**Mass:** 156.3 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 78 °C

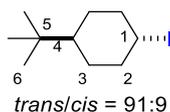
**IR** (neat): 3313, 3241, 1474, 1431, 1391, 1363, 1338, 1312, 1273, 1237, 1182, 1146, 1114, 1029, 1007, 958, 929, 917, 904 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.03 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 1.93 – 1.77 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.59 – 1.41 (m, 4H, H<sub>2'</sub> and H<sub>3</sub>), 1.41 – 1.21 (m, 2H, H<sub>3'</sub>), 1.01 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 0.86 (s, 9H, H<sub>6</sub>) -OH not visible

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 66.0 (C<sub>1</sub>), 48.1 (C<sub>4</sub>), 33.5 (2C, C<sub>2</sub>), 32.6 (C<sub>5</sub>), 27.6 (3C, C<sub>6</sub>), 21.0 (2C, C<sub>3</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 156 (1), 123 (11), 101 (6), 99 (24), 98 (6), 83 (28), 82 (38), 81 (38), 80 (31), 79 (8), 69 (6), 67 (47), 58 (5), 57 (100), 56 (35), 55 (20), 54 (11), 53 (5)

*trans*-1-(*tert*-Butyl)-4-iodocyclohexane, *cis*-**S.25**<sup>318</sup>



Iodide *cis*-**S.25** was prepared according to Procedure **B** from *cis*-4-(*tert*-butyl)cyclohexan-1-ol *cis*-**42** (497.7 mg). Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded iodide **S.25** as a mixture of diastereomers (*trans/cis* = 91:1) (231 mg, 0.87 mmol, 27%) as a colourless oil contaminated by 4-*tert*-

<sup>317</sup> Kobayashi, S.; Kawamoto, T.; Uehara, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1548–1551.

<sup>318</sup> Seel, S.; Dagousset, G.; Thaler, T.; Frischmuth, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4614–4622.

butylcyclohex-1-ene (76.3 mg, 0.55 mmol, 17%). The mixture was dissolved in THF/H<sub>2</sub>O = 1:5 and cooled to 0 °C before adding NMO (80.0 mg, 0.66 mmol, 1.2 equiv) followed by OsO<sub>4</sub> (0.35 mL, 0.03 mmol, 5 mol %, 0.08 M in *tert*-butanol). The reaction mixture was stirred at rt overnight concealed by aluminum foil before adding an aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and stirred again for 1 h. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded iodide *cis*-**S.25** as a mixture of diastereomers (*trans/cis* = 91:1) (219.4 mg, 0.82 mmol, 95%). Only the *trans* diastereomer is described below.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>I

**Mass:** 266.2 g.mol<sup>-1</sup>

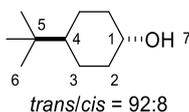
**IR** (neat): 1478, 1448, 1393, 1365, 1338, 1310, 1265, 1228, 1196, 1187, 1147, 1079, 1036, 1014, 995, 931 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.09 (tt, *J* = 12.3, 4.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.53 – 2.39 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.03 – 1.86 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 1.71 – 1.60 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.15 – 1.02 (m, 3H, H<sub>3'</sub> and H<sub>4</sub>), 0.82 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.8 (C<sub>4</sub>), 41.2 (2C, C<sub>2</sub>), 32.7 (C<sub>5</sub>), 31.0 (C<sub>1</sub>), 30.4 (2C, C<sub>3</sub>), 27.5 (3C, C<sub>6</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 266 (1), 139 (27), 123 (6), 97 (6), 83 (47), 81 (14), 71 (5), 69 (19), 67 (10), 58 (5), 57 (100), 55 (24)

*trans*-4-(*tert*-Butyl)cyclohexan-1-ol, *trans*-**42**<sup>319</sup>



To a solution of LiAlH<sub>4</sub> (393.7 mg, 10.37 mmol, 4 equiv) in Et<sub>2</sub>O (6 mL) was added a solution of 4-*tert*-butylcyclohexanone **41** (400 mg, 2.60 mmol, 1 equiv) in Et<sub>2</sub>O (7 mL). The reaction mixture was stirred for 10 min at rt and poured into ice water. Et<sub>2</sub>O and HCl (1 M in H<sub>2</sub>O) were added in order to have a clear solution. The aqueous phase was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The alcohol *trans*-**42** (399.9 mg, 2.56 mmol, 99%) was obtained as a white solid as a mixture of diastereomers *trans/cis* = 92:2. Only the *trans*-diastereomer is described below.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>O

**Mass:** 156.3 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 79 °C

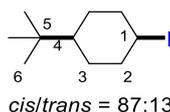
**IR** (neat): 3252, 1448, 1392, 1364, 1337, 1290, 1263, 1240, 1225, 1186, 1133, 1065, 1037, 1009, 981, 961, 901 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.51 (tt, *J* = 10.9, 4.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.07 – 1.94 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.82 – 1.71 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.29 – 1.13 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 1.10 – 0.91 (m, 3H, H<sub>3'</sub> and H<sub>4</sub>), 0.84 (s, 9H, H<sub>6</sub>) -OH not visible

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 71.3 (C<sub>1</sub>), 47.3 (C<sub>4</sub>), 36.2 (2C, C<sub>2</sub>), 32.4 (C<sub>5</sub>), 27.7 (3C, C<sub>6</sub>), 25.7 (2C, C<sub>3</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 156 (1), 138 (9), 123 (15), 99 (13), 95 (8), 83 (21), 82 (23), 81 (45), 80 (15), 67 (31), 57 (100), 56 (39), 55 (18)

*cis*-1-(*tert*-Butyl)-4-iodocyclohexane, *trans*-**S.25**<sup>318</sup>



Iodide *trans*-**S.25** was prepared according to Procedure **B** from *trans*-4-(*tert*-butyl)cyclohexan-1-ol *trans*-**42** (379.9 mg). Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded iodide **XX** as a mixture of diastereomers (*cis/trans* = 87:13) (408.8 mg, 1.54 mmol, 63%) as a colourless oil contaminated by 4-*tert*-butylcyclohex-1-ene (20.3 mg, 0.15 mmol, 6%). The mixture was dissolved in THF/H<sub>2</sub>O = 1:5 and cooled to 0 °C before adding NMO (80.0 mg, 0.66 mmol, 1.2 equiv) followed by OsO<sub>4</sub> (94 μL, 0.05 mmol, 0.7 mol %,

<sup>319</sup> Hofmayer, M. S.; Hammann, J. M. Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett*, **2018**, 29, 65-70.

0.08 M in *tert*-butanol). The reaction mixture was stirred at rt overnight concealed by aluminum foil before adding an aqueous solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and stirred again for 1 h. The mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded iodide *trans*-**S.25** as a mixture of diastereomers (*cis/trans* = 87:13) (367.5 mg, 1.38 mmol, 92%). Only the *cis* diastereomer is described below.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>I

**Mass:** 266.2 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** ~33 °C

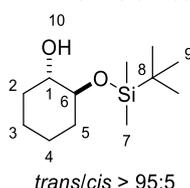
**IR** (neat): 1478, 1469, 1438, 1426, 1393, 1365, 1351, 1338, 1310, 1244, 1235, 1186, 1147, 1079, 1065, 1038, 1015, 996, 930, 919, 902 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.88 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 2.17 – 2.04 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.69 – 1.42 (m, 6H, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub> and H<sub>2'</sub>), 1.06 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 47.9 (C<sub>4</sub>), 38.0 (C<sub>1</sub>), 36.9 (2C, C<sub>2</sub>), 32.7 (C<sub>5</sub>), 27.5 (3C, C<sub>6</sub>), 23.4 (2C, kC<sub>3</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 266 (1), 139 (25), 123 (6), 97 (6), 83 (42), 81 (14), 69 (15), 67 (10), 58 (5), 57 (100), 55 (19)

(1*S*,2*S*)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohexan-1-ol, **46**<sup>320</sup>



To a solution of (1*S*,2*S*)-*trans*-1,2-cyclohexanediol **45** (1.0 g, 8.61 mmol, 1 equiv) and imidazole (703.3 mg, 10.33 mmol, 1.2 equiv) in DMF (17.2 mL) at 0 °C was added portionwise TBSCl (1.79 mL, 10.33 mmol, 1.2 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to rt and was stirred overnight before being quenched by the addition of water. The aqueous phase was extracted with cyclohexane 3 times. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 95:5 to 9:1) yielded alcohol **46** (1.38 g, 6.00 mmol, 70%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>2</sub>Si

**Mass:** 230.4 g.mol<sup>-1</sup>

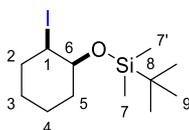
**IR** (neat): 3446, 1471, 1463, 1452, 1388, 1378, 1361, 1297, 1251, 1206, 1188, 1159, 1090, 1049, 1023, 1006, 989, 945, 917, 892 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40 – 3.26 (m, 2H, H<sub>1</sub> and H<sub>6</sub>), 2.45 (s, 1H, H<sub>10</sub>), 2.03 – 1.90 (m, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>5</sub>), 1.89 – 1.77 (m, 1H, H<sub>2</sub> or H<sub>5</sub>), 1.75 – 1.58 (m, 2H, H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub>), 1.35 – 1.15 (m, 4H, H<sub>2'</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub> and H<sub>5'</sub>), 0.90 (s, 9H, H<sub>9</sub>), 0.09 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 0.08 (s, 3H, H<sub>7'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 77.3 (C<sub>1</sub>), 75.6 (C<sub>6</sub>), 33.6 (C<sub>2</sub> or C<sub>5</sub>), 31.6 (C<sub>2</sub> or C<sub>5</sub>), 25.9 (3C, C<sub>9</sub>), 24.5 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 24.1 (C<sub>3</sub> or C<sub>4</sub>), 18.1 (C<sub>8</sub>), -4.0 (C<sub>7</sub>), -4.6 (C<sub>7'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 215 (1, M-15, -Me), 174 (5), 173 (33), 155 (5), 105 (37), 93 (5), 81 (67), 79 (5), 77 (8), 76 (7), 75 (100), 73 (16), 59 (8)

*tert*-butyl((*cis*-2-iodocyclohexyl)oxy)dimethylsilane, *cis*-**S.26**<sup>177</sup>



<sup>320</sup> Lim, S. M.; Hill, N.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5763.

Iodide *cis*-**S.26** has been prepared according to general procedure **A** from *trans*-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)cyclohexan-1-ol **46** (1.36 g). Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded iodide *cis*-**S.26** (473.8 mg, 1.39 mmol, 24%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>IOSi

**Mass:** 340.3 g.mol<sup>-1</sup>

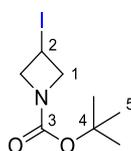
**IR** (neat): 1471, 1462, 1445, 1406, 1389, 1369, 1348, 1328, 1292, 1250, 1196, 1167, 1100, 1072, 1059, 1029, 1020, 1006, 983, 939, 895 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.45 (brdt, *J* = 8.2, 2.9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.35 (bs, 1H, H<sub>6</sub>), 2.32 - 2.18 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.95 - 1.84 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 1.78 - 1.52 (m, 4H, H<sub>3</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 1.49 - 1.31 (m, 2H, H<sub>4'</sub> and H<sub>5'</sub>), 0.94 (s, 9H, H<sub>9</sub>), 0.13 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 0.07 (s, 3H, H<sub>7'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 71.8 (C<sub>6</sub>), 42.4 (C<sub>1</sub>), 34.2 (C<sub>2</sub>), 33.4 (C<sub>5</sub>), 26.0 (3C, C<sub>9</sub>), 25.4 (C<sub>3</sub>), 21.4 (C<sub>4</sub>), 18.2 (C<sub>8</sub>), -4.2 (C<sub>7</sub>), -4.5 (C<sub>7'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 284 (14, M-57, -*t*-Bu), 283 (100), 215 (13), 185 (34), 156 (9), 155 (59), 82 (7), 81 (99), 79 (11), 77 (7), 76 (7), 75 (97), 73 (31), 59 (12), 57 (7)

*tert*-Butyl-3-iodoazetidide-1-carboxylate, **S.27**



Iodide **S.27** was prepared according to Procedure **B** from *tert*-butyl 3-iodo-azetidide-1-carboxylate **48** (1.0 g). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) yielded iodide **S.27** (1.6 g, 5.60 mmol, 100%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub>I

**Mass:** 283.1 g.mol<sup>-1</sup>

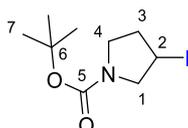
**IR** (neat): 1696, 1536, 1477, 1456, 1381, 1365, 1302, 1254, 1201, 1145, 1140, 1032, 969, 886 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.73 - 4.52 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 4.45 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.34 - 4.17 (m, 2H, H<sub>1'</sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>5</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.6 (C<sub>3</sub>), 80.2 (C<sub>4</sub>), 61.6 (2C, C<sub>1</sub>), 28.4 (3C, C<sub>5</sub>), 2.7 (C<sub>2</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 283 (1), 228 (6), 183 (7), 156 (5), 82 (10), 58 (4), 57 (100), 56 (24), 55 (4), 54 (4)

*tert*-Butyl-3-iodopyrrolidine-1-carboxylate, **S.28**<sup>321</sup>



Iodide **S.28** was prepared according to Procedure **B** from *tert*-butyl 3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate **49** (600 mg). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 to 8:2) yielded iodide **S.28** as a mixture of rotamers in a ratio a/b = 73:27 (706 mg, 2.37 mmol, 74%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>I

**Mass:** 297.1 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1689, 1477, 1454, 1394, 1365, 1346, 1295, 1257, 1222, 1156, 1108, 977, 929, 916 cm<sup>-1</sup>

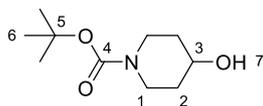
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.35 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 3.89 - 3.72 (m, 1.46H, H<sub>1a</sub>, H<sub>1b</sub>, H<sub>1'a</sub>), 3.67 (m, 0.54H, H<sub>1'b</sub>), 3.57 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 3.42 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 2.32 - 2.15 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [154.3 (C<sub>5a</sub>), 154.2 (C<sub>5b</sub>)], [79.82 (C<sub>6</sub>), 79.76 (C<sub>6</sub>)], [57.4 (C<sub>1b</sub>), 57.1 (C<sub>1a</sub>)], [45.1 (C<sub>4a</sub>), 44.8 (C<sub>4b</sub>)], [38.4 (C<sub>3a</sub>), 37.7 (C<sub>3b</sub>)], 28.5 (3C, C<sub>7</sub>), 20.0 (C<sub>2</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 297 (2), 242 (23), 224 (8), 197 (7), 70 (17), 68 (6), 58 (5), 57 (100), 56 (10)

*tert*-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate, **51**

<sup>321</sup> Guisán-Ceinos, M.; Soler-Yanes, R.; Collado-Sanz, D.; Phapale, V. B.; Buñuel, E.; Cárdenas, D. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 8405-8410.



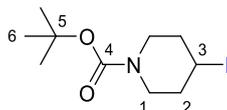
To a solution of 4-hydroxypiperidine **50** (350 mg, 3.39 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9.4 mL) was added an aqueous solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (754.8 mg, 7.12 mmol, 2.1 equiv in 12 mL H<sub>2</sub>O) followed by Boc<sub>2</sub>O (0.81 mL, 3.72 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture was stirred overnight at rt before separating the layers. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was engaged in the next step.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass:** 201.3 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.92 – 3.74 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>7</sub>), 3.02 (brddd, *J* = 13.3, 9.8, 3.3 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 1.91 – 1.76 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.50 – 1.39 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 1.45 (s, *J* = 4.1 Hz, 9H, H<sub>6</sub>). The proton of the alcohol is not detected.

*tert*-Butyl-4-iodopiperidine-1-carboxylate, **S.29**<sup>322</sup>



Iodide **S.29** was prepared according to Procedure **A** from *tert*-butyl-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate **51** (2.9 g). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 to 9:1) yielded iodide **S.29** (2.5 g, 8.19 mmol, 56%) as an off-white solid.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>I

**Mass:** 311.2 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 46-49 °C

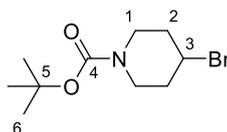
**IR** (neat): 1687, 1476, 1464, 1446, 1415, 1365, 1331, 1274, 1233, 1153, 1100, 1008, 994, 932 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.44 (quint<sub>app</sub>, *J* = 6.0 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.58 (brdt, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 3.27 (dt, *J* = 13.7, 5.9 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 2.02 (brq<sub>app</sub>, *J* = 5.8 Hz, 4H, H<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.8 (C<sub>4</sub>), 79.9 (C<sub>5</sub>), 44.0 (2C, C<sub>1</sub>), 37.4 (2C, C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>6</sub>), 27.8 (C<sub>3</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 311 (1), 256 (4), 238 (8), 184 (21), 128 (33), 84 (29), 67 (4), 58 (4), 57 (100), 56 (11), 55 (10)

*tert*-butyl 4-bromopiperidine-1-carboxylate, **S.47**<sup>309</sup>



To a solution of *tert*-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate **51** (1.40 g, 6.96 mmol, 1 equiv) and PPh<sub>3</sub> (1.96 g, 7.30 mmol, 1.05 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) at rt was added CBr<sub>4</sub> (3.06 g, 9.04 mmol, 1.3 equiv). The reaction was left stirring for 4 h at rt before evaporating the solvent. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 95:5 to 7/3) yielded bromine **S.47** (343.1 mg, 1.30 mmol, 19%) as an orange oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>BrNO<sub>2</sub>

**Mass:** 264.2 g.mol<sup>-1</sup>

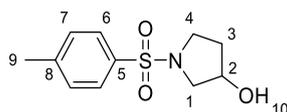
**IR** (neat): 1687, 1476, 1467, 1449, 1417, 1393, 1365, 1335, 1315, 1274, 1239, 1159, 1106, 1053, 1012, 997, 933, 869, 854, 819, 769, 714, 694, 669, 635 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.34 (hept<sub>app</sub>, *J* = 3.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.68 (brddd, *J* = 13.2, 6.8, 3.7 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 3.31 (brddd, *J* = 13.6, 7.7, 3.6 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 2.14 – 2.01 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.98 – 1.86 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7 (C<sub>4</sub>), 79.9 (C<sub>5</sub>), 49.6 (C<sub>3</sub>), 42.2 (2C, C<sub>1</sub>), 35.7 (2C, C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>6</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 264 (1), 210 (9), 209 (7), 208 (12), 207 (7), 192 (7), 190 (7), 128 (15), 84 (44), 57 (100), 56 (10), 55 (8)

<sup>322</sup> Kulbitski, K.; Nisnevich, G.; Gandelman, M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1438-1442.

1-tosylpyrrolidin-3-ol, **111**<sup>323</sup>

Tosylate **111** was prepared according to procedure **C** from pyrrolidin-3-ol **110** (500 mg, 5.62 mmol, 1 equiv), Et<sub>3</sub>N (0.82 mL, 5.91 mmol, 1.05 equiv) and TsCl (1.13 g, 5.91 mmol, 1.05 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 4:6 to Et<sub>2</sub>O 100%) yielded tosylate **111** (541 mg, 2.24 mmol, 40%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>S

**Mass:** 241.3 g.mol<sup>-1</sup>

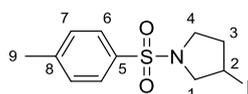
**mp:** 107-110 °C

**IR** (neat): 1597, 1494, 1441, 1328, 1208, 1154, 1093, 1030, 1015, 986, 916, 867, 816, 710, 661 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 7.32 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 4.38 (br<sub>s</sub><sub>app</sub>, 1H, H<sub>2</sub>), 3.47 – 3.29 (m, 3H, H<sub>1</sub> and H<sub>4</sub>), 3.23 (ddd, *J* = 11.1, 2.0, 1.5 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 2.02 – 1.87 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.87 – 1.76 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.52 (s, 1H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.6 (C<sub>5</sub>), 133.7 (C<sub>8</sub>), 129.8 (2C, C<sub>7</sub>), 127.7 (2C, C<sub>6</sub>), 70.9 (C<sub>2</sub>), 56.2 (C<sub>1</sub>), 46.0 (C<sub>4</sub>), 34.4 (C<sub>3</sub>), 21.6 (C<sub>9</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 241 (7), 155 (7), 105 (6), 92 (12), 91 (43), 89 (5), 87 (5), 86 (100), 65 (25), 63 (5), 57 (7)

3-iodo-1-tosylpyrrolidine, **S.48**<sup>324</sup>

Iodide **S.48** was prepared according to Procedure **B** from *tert*-butyl 1-tosylpyrrolidin-3-ol **113** (250 mg). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 7:3 to Et<sub>2</sub>O 100%) yielded iodide **S.48** (230 mg, 0.65 mmol, 63%) as white solid.

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>INO<sub>2</sub>S

**Mass:** 351.2 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 107-109 °C

**IR** (neat): 1597, 1493, 1439, 1399, 1343, 1305, 1291, 1260, 1228, 1186, 1155, 1095, 1046, 1013, 916, 861, 815, 779, 708, 659 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 4.16 (quint<sub>app</sub>, *J* = 5.4 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3.90 (ddd, *J* = 11.6, 5.8, 1.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.56 (dd, *J* = 11.7, 4.7 Hz, 1H, H<sub>1'</sub>), 3.43 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>9</sub>), 2.33 – 2.19 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 2.18 – 2.06 (m, 1H, H<sub>3'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.9 (C<sub>5</sub>), 133.9 (C<sub>8</sub>), 129.9 (2C, C<sub>7</sub>), 127.7 (2C, C<sub>8</sub>), 58.7 (C<sub>1</sub>), 47.0 (C<sub>4</sub>), 38.2 (C<sub>3</sub>), 21.7 (C<sub>9</sub>), 17.4 (C<sub>2</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 351 (12), 225 (6), 224 (40), 223 (6), 155 (44), 92 (11), 91 (100), 89 (6), 69 (9), 68 (23), 65 (23)

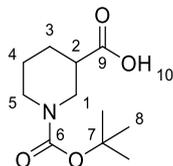
- Decarboxylation

1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperidine-3-carboxylic acid, **52**<sup>325</sup>

<sup>323</sup> Hodgson, D. M.; Fleming, M. J.; Xu, Z.; Lin, C.; Stanway, S. J. *Chem. Commun.* **2006**, No. 30, 3226–3228.

<sup>324</sup> Lu, X.-Y.; Liu, J.-H.; Lu, X.; Zhang, Z.-Q.; Gong, T.-J.; Xiao, B.; Fu, Y. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5324–5327.

<sup>325</sup> Catalano, A.; Carocci, A.; Corbo, F.; Franchini, C.; Muraglia, M.; Scilimati, A.; De Bellis, M.; De Luca, A.; Camerino, D. C.; Sinicropi, M. S.; Tortorella, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 2535-2540.



To a solution of nipecotic acid **52'** (1.5 g, 11.38 mmol, 1 equiv) in MeOH (44 mL) at 0°C, were added Et<sub>3</sub>N (1.92 mL, 13.66 mmol, 1.2 equiv) and Boc<sub>2</sub>O (3.48 mL, 15.93 mmol, 1.4 equiv). The reaction mixture was allowed to warm up to rt and stirred overnight. A mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O = 5:1 (60 mL) was added followed by HCl (1 N) to get pH = 3. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5 to 85:15) yielded acid **52** (2.54 g, 11.08 mmol, 97%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>

**Mass:** 229.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1732, 1693, 1655, 1477, 1426, 1394, 1364, 1291, 1269, 1241, 1169, 1149, 1004, 935 cm<sup>-1</sup>

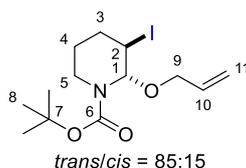
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.90 (brs, 1H, H<sub>10</sub>), 4.08 (brs, 1H, H<sub>1</sub>), 3.87 (brd, *J* = 13.3 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.04 (brs, 1H, H<sub>1'</sub>), 2.84 (brt<sub>app</sub>, *J* = 11.0 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.47 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 2.06 (brdd<sub>app</sub>, *J* = 12.8, 3.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 1.79 – 1.55 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>3'</sub>), 1.52 – 1.40 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 1.44 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.1 (C<sub>9</sub>), 154.8 (C<sub>6</sub>), 80.0 (C<sub>7</sub>), 45.6 (C<sub>1</sub>), 43.7 (C<sub>5</sub>), 41.2 (C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>8</sub>), 27.2 (C<sub>3</sub>), 24.2 (C<sub>4</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 229 (1), 174 (4), 156 (12), 129 (4), 128 (14), 100 (4), 84 (15), 58 (5), 57 (100), 56 (38), 55 (8)

**mp:** 158-160 °C

*tert*-Butyl-*trans*-2-(allyloxy)-3-iodopiperidine-1-carboxylate, **S.31**



To a solution of *N*-*tert*-butylcarboxylate-2-carboxylic acid piperidine **54** (1.5 g, 6.41 mmol, 1 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (88 mL) were added PhI(OAc)<sub>2</sub> (4.2 g, 12.82 mmol, 2 equiv) and I<sub>2</sub> (1.4 g, 5.45 mmol, 0.85 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 2 h, then quenched with 2-propen-1-ol (4.4 mL, 64.12 mmol, 10 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for another 2 h before being quenched by the addition of a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1 to 98:2) afforded the title compound **S.31** (581 mg, 1.58 mmol, 25%) as a yellow oil as a mixture of diastereomers (*trans/cis* = 85:15) as a mixture of rotamers (a/b = 70:30). Only the *trans*-diastereomer is described below.

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass:** 367.2 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1698, 1475, 1455, 1410, 1391, 1379, 1365, 1348, 1303, 1281, 1255, 1239, 1200, 1172, 1146, 1108, 1093, 1043, 988, 965, 926 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.87 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 5.66 (s, 0.3H, H<sub>1b</sub>), 5.52 (s, 0.7H, H<sub>1a</sub>), 5.26 (brdd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 5.18 (brd, *J* = 10.3 Hz, 1H, H<sub>11'</sub>), 4.47 (brs<sub>app</sub>, 1H, H<sub>2</sub>), 4.06 – 3.80 (m, 3H, H<sub>5</sub> and H<sub>9</sub>), 3.10 – 2.81 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.21 – 2.07 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.95 (qt<sub>app</sub>, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 1.85 (brd<sub>app</sub>, *J* = 14.6 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.49- 1.47 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 1.48 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

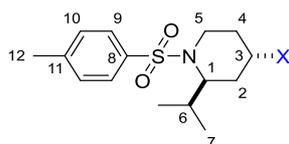
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.1 (C<sub>10</sub>), 117.3 (C<sub>11</sub>), 84.4 (C<sub>1</sub>), 80.6 (C<sub>7</sub>), 68.0 (C<sub>9</sub>), 37.4 (C<sub>5</sub>), 30.7 (C<sub>2</sub>), 28.4 (3C, C<sub>8</sub>), 28.3 (C<sub>3</sub>), 21.1 (C<sub>4</sub>) – CO not visible

**MS** (EI) *m/z*: 310 (4, M-57, -*t*-Bu), 254 (41), 210 (9), 184 (12), 140 (14), 127 (19), 126 (14), 98 (8), 84 (5), 83 (19), 82 (11), 58 (9), 57 (100), 56 (7), 55 (13)

**HRMS:** Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 390.0537, Found: 390.0538

• Aza-Prins and Prins reaction

*trans*-4-iodo-2-isopropyl-1-tosylpiperidine, *trans*-**S.32**/*cis*-**S.32**/*trans*-**61**<sup>326</sup>



*trans*-**32**/*cis*-**32**/*trans*-**61** = 76:14:10

To a solution of *N*-(but-3-en-1-yl)-4-methylbenzene-1-sulfonamide **20** (224.4 mg, 1.00 mmol, 1 equiv) and isobutyraldehyde **59** (91  $\mu$ L, 1.00 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added  $\text{AlCl}_3$  (9 mg, 0.07 mmol, 7 mol %) followed by TMSI (0.59 mL, 4.00 mmol, 4 equiv) and the vial was sealed to let the reaction mixture stir at rt for 23 h. Water was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with diethylether. The combined organic phases were washed with  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 150:4 to 9:1) yielded halogenated products *trans*-**S.32**, *cis*-**S.32** and *trans*-**61** (202.8 mg, 0.52 mmol, 52% total) as a mixture of *trans*-**S.32**/*cis*-**S.32**/*trans*-**61** = 76:14:10 as a colourless oil.

*trans*-**S.32**

**Formula:**  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{INO}_2\text{S}$

**Mass:** 407.3  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H,  $\text{H}_9$ ), 7.31 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 4.26 (tt,  $J$  = 12.8, 4.0 Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.68 (dd,  $J$  = 15.1, 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.45 (bdd,  $J$  = 11.0, 5.1 Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.06 – 2.93 (m, 1H,  $\text{H}_5'$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{H}_{12}$ ), 2.41 – 2.37 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 2.11 (bdd,  $J$  = 13.0, 2.0 Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.01 – 1.84 (m, 2H,  $\text{H}_{4'}$  and  $\text{H}_6$ ), 1.80 (dd,  $J$  = 12.8, 4.9 Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ), 0.93 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ), 0.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H,  $\text{H}_7'$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.4 ( $\text{C}_8$ ), 138.5 ( $\text{C}_{11}$ ), 129.9 (2C,  $\text{C}_{10}$ ), 127.0 (2C,  $\text{C}_9$ ), 62.0 ( $\text{C}_1$ ), 42.8 ( $\text{C}_5$ ), 39.1 ( $\text{C}_4$ ), 37.8 ( $\text{C}_2$ ), 26.5 ( $\text{C}_6$ ), 21.6 ( $\text{C}_{14}$ ), 20.1 ( $\text{C}_7$ ), 20.0 ( $\text{C}_{7'}$ ), 19.6 ( $\text{C}_3$ )

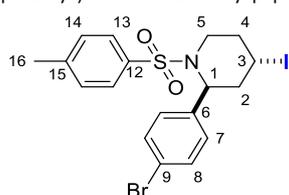
2-(4-Bromophenyl)-4-iodo-1-tosylpiperidine, *trans*-**S.33** et *cis*-**S.33**<sup>326</sup>

Hexamethyldisilane (1.3 mL, 6.15 mmol, 4.1 equiv) and  $\text{I}_2$  (777.0 mg, 3.00 mmol, 2 equiv) were heated in a sealed vial at 120  $^\circ\text{C}$  for 25 min until the violet colour almost disappeared (can be quite virulent, so extra care is necessary). The mixture was then cooled to rt before adding a solution of *N*-(but-3-en-1-yl)-4-methylbenzene-1-sulfonamide **20** (338.0 mg, 1.50 mmol, 1 equiv) and 4-bromobenzaldehyde **60** (280.3 mg, 1.50 mmol, 1 equiv) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL).  $\text{AlCl}_3$  (2 mg, 0.01 mmol, 7 mol %) was then added to the reaction mixture and the vial was sealed and the reaction mixture was stirred at rt for 23 h.  $\text{H}_2\text{O}$  was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic phases were washed with a saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  95:5 to 8:2) yielded iodide *trans*-**S.33** (297.4 mg, 0.57 mmol, 38%) as a white solid (dr > 95:5) and *cis*-**S.33** (30.2 mg, 0.06 mmol, 4%) as a white contonish solid (dr > 95:5).

**Formula:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrINO}_2\text{S}$

**Mass:** 520.2  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

*trans*-2-(4-Bromophenyl)-4-iodo-1-tosylpiperidine, *trans*-**S.33**



mp: 125-127  $^\circ\text{C}$

<sup>326</sup> Liu, G.-Q.; Cui, B.; Xu, R.; Li, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 5144-5161.

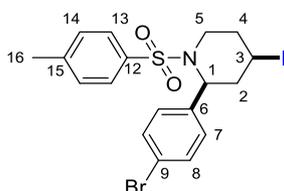
IR (neat): 1597, 1489, 1450, 1397, 1370, 1334, 1303, 1284, 1261, 1246, 1210, 1174, 1154, 1118, 1091, 1076, 1061, 998, 950, 928, 906  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_{13}$ ), 7.46 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_8$ ), 7.34 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.15 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_7$ ), 5.12 (brd,  $J = 4.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.06 (tt<sub>app</sub>,  $J = 12.4, 3.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.73 (brd<sub>app</sub>,  $J = 14.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 2.99 (td,  $J = 12.4, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 2.86 (brd,  $J = 13.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.46 (s, 3H,  $\text{H}_{16}$ ), 2.24 (td,  $J = 13.4, 5.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 2.09 (brd<sub>app</sub>,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.90 (qd<sub>app</sub>,  $J = 12.7, 4.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{4'}$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.8 ( $\text{C}_6$ ), 137.8 ( $\text{C}_{15}$ ), 136.4 ( $\text{C}_{12}$ ), 132.1 (2C,  $\text{C}_8$ ), 130.1 (2C,  $\text{C}_{14}$ ), 128.5 (2C,  $\text{C}_7$ ), 127.0 (2C,  $\text{C}_{13}$ ), 121.5 ( $\text{C}_9$ ), 57.3 ( $\text{C}_1$ ), 43.5 ( $\text{C}_5$ ), 40.5 ( $\text{C}_2$ ), 37.9 ( $\text{C}_4$ ), 21.7 ( $\text{C}_{16}$ ), 18.4 ( $\text{C}_3$ )

HRMS : Unstable compound

*cis*-2-(4-Bromophenyl)-4-iodo-1-tosylpiperidine, *cis*-**S.33**<sup>327</sup>



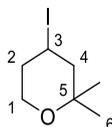
IR (neat): 1734, 1653, 1597, 1541, 1490, 1468, 1445, 1415, 1376, 1360, 1342, 1321, 1303, 1293, 1286, 1260, 1213, 1184, 1159, 1127, 1090, 1076, 1060, 1041, 1014, 996, 934, 898, 853, 821, 811, 730, 713, 700, 653  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d<sub>app</sub>,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{13}$ ), 7.31 (d<sub>app</sub>,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_8$ ), 7.21 (d<sub>app</sub>,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_{14}$ ), 7.05 (d<sub>app</sub>,  $J = 8.5$  Hz, 2H,  $\text{H}_7$ ), 4.36 (brdd,  $J = 8.1, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 4.15 (brdq,  $J = 13.3, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.83 (brddd,  $J = 13.4, 6.7, 4.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.28 – 3.17 (m, 1H,  $\text{H}_{5'}$ ), 2.53 – 2.43 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{H}_{16}$ ), 2.34 (brdt,  $J = 14.3, 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}_{2'}$ ), 2.30 – 2.14 (m, 2H,  $\text{H}_4$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.7 ( $\text{C}_6$ ), 138.2 ( $\text{C}_{15}$ ), 136.1 ( $\text{C}_{12}$ ), 131.2 (2C,  $\text{C}_8$ ), 129.6 (2C,  $\text{C}_{14}$ ), 129.2 (2C,  $\text{C}_7$ ), 127.5 (2C,  $\text{C}_{13}$ ), 121.6 ( $\text{C}_9$ ), 60.5 ( $\text{C}_1$ ), 45.5 ( $\text{C}_5$ ), 43.7 ( $\text{C}_2$ ), 37.1 ( $\text{C}_4$ ), 21.6 ( $\text{C}_{16}$ ), 20.0 ( $\text{C}_3$ )

HRMS : Unsoluble compound

4-iodo-2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran, **S.36**



To a solution of 3-buten-1-ol **63** (0.72 mL, 7.99 mmol, 1 equiv) in MeCN (96 mL) was added dry NaI (1.32 g, 8.79 mmol, 1.1 equiv) and acetone **66** (0.65 mL, 8.79 mmol, 1.1 equiv). TMSCl was added dropwise (1.13 mL, 8.79 mmol, 1.1 equiv) and the reaction was kept stirring for 1.5 h away from light before being quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the combined organic layers were washed with  $\text{H}_2\text{O}$ . Purification by flash chromatography on silica gel ( $\text{PE}/\text{Et}_2\text{O} = 98:2$  to  $96:4$ ) afforded the iodide **S.36** (471.9 mg, 1.97 mmol, 25%) as a pale yellow/pink liquid.

Formula:  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{IO}$

Mass: 240.1  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.52 – 4.37 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 3.70 – 3.54 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.29 – 2.06 (m, 4H,  $\text{H}_2$  and  $\text{H}_4$ ), 1.21 (s, 3H,  $\text{H}_6$ ), 1.20 (s, 3H,  $\text{H}_{6'}$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  74.4 ( $\text{C}_5$ ), 62.9 ( $\text{C}_1$ ), 50.4 ( $\text{C}_4$ ), 39.9 ( $\text{C}_2$ ), 31.2 ( $\text{C}_6$ ), 21.4 ( $\text{C}_{6'}$ ), 21.4 ( $\text{C}_3$ )

MS (EI)  $m/z$ : 240 (1), 225 (2), 114 (4), 113 (49), 97 (2), 83 (9), 67 (2), 59 (27), 56 (6), 55 (100), 54 (4), 53 (6)

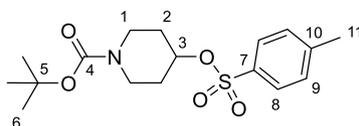
HRMS: Calculated for  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{IO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 241.0084, Found: 241.0085

#### I.4. Secondary cyclic sulfonic esters synthesis

*tert*-butyl 4-(tosyloxy)piperidine-1-carboxylate, **S.43**<sup>328</sup>

<sup>327</sup> Liu, G.-Q.; Cui, B.; Xu, R.; Li, Y.-M. *J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 5144-5161.

<sup>328</sup> He, F.; Du-Cuny, L.; Xiao, Q.; Xun, G.; Zheng, Q. Cyano-Substituted Indole Compounds and Uses Thereof as Lsd1 Inhibitors. WO2017149463 (A1), September 8, 2017.



Tosylate **S.43** was prepared according to procedure **C** from *tert*-butyl-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate **51** (600 mg, 2.98 mmol, 1 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.66 mL, 11.92 mmol, 2 equiv) and TsCl (1.14 g, 5.96 mmol, 4 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 95:5 to 6:4) yielded tosylate **S.43** (868.2 mg, 2.44 mmol, 82%) as a yellow solid.

**Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S

**Mass:** 355.5 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 92-95 °C

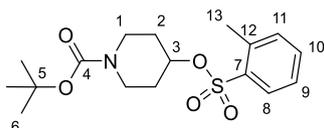
**IR** (neat): 1687, 1598, 1477, 1454, 1421, 1364, 1320, 1275, 1237, 1188, 1172, 1123, 1097, 1069, 1011, 943, 908, 868, 854, 838, 814, 796, 770, 731, 706, 671, 647, 628 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 4.67 (tt, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.65 – 3.52 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.24 (ddd, *J* = 13.6, 7.6, 4.0 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 2.45 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 1.81 – 1.62 (m, 4H, H<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.6 (C<sub>4</sub>), 144.8 (C<sub>7</sub>), 134.4 (C<sub>10</sub>), 130.0 (2C, C<sub>9</sub>), 127.7 (2C, C<sub>8</sub>), 80.0 (C<sub>5</sub>), 78.1 (C<sub>3</sub>), 40.5 (2C, C<sub>1</sub>), 31.3 (2C, C<sub>2</sub>), 28.4 (3C, C<sub>6</sub>), 21.7 (C<sub>11</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 355 (1), 183 (12), 128 (8), 127 (64), 126 (13), 118 (38), 100 (25), 84 (13), 83 (60), 82 (77), 72 (12), 68 (24), 58 (8), 57 (100), 55 (11)

*tert*-butyl 4-((*o*-tolylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate, **S.44**



*ortho*-Tosylate **S.44** was prepared according to procedure **C** from *tert*-butyl-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate **51** (213 mg, 1.06 mmol, 1 equiv), Et<sub>3</sub>N (0.29 mL, 2.12 mmol, 2 equiv) and 2-methylbenzene-1-sulfonyl chloride (0.24 mL, 1.59 mmol, 1.5 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 6:4) yielded *ortho*-tosylate **S.44** (165.6 mg, 0.47 mmol, 44%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>S

**Mass:** 355.5 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 82-84 °C

**IR** (neat): 1688, 1474, 1455, 1421, 1364, 1354, 1276, 1237, 1178, 1136, 1067, 1010, 941, 905, 867, 836, 761, 731, 709, 696, 649, 633, 620 cm<sup>-1</sup>

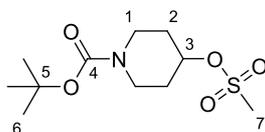
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.39 – 7.30 (m, 2H, H<sub>11</sub> and H<sub>9</sub>), 4.72 – 4.60 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 3.66 – 3.48 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.30 – 3.16 (m, 2H, H<sub>1'</sub>), 2.65 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 1.89 – 1.61 (m, 4H, H<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.6 (C<sub>4</sub>), 138.2 (C<sub>7</sub>), 135.7 (C<sub>12</sub>), 133.8 (C<sub>10</sub>), 132.6 (C<sub>11</sub> or C<sub>9</sub>), 129.5 (C<sub>8</sub>), 126.3 (C<sub>11</sub> or C<sub>9</sub>), 80.0 (C<sub>5</sub>), 78.2 (C<sub>3</sub>), 40.5 (2C, C<sub>1</sub>), 31.0 (2C, C<sub>2</sub>), 28.4 (3C, C<sub>6</sub>), 20.3 (C<sub>13</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 355 (1), 128 (14), 127 (49), 126 (23), 91 (17), 84 (26), 83 (40), 82 (21), 68 (9), 65 (6), 57 (100), 56 (10), 55 (11)

**HRMS:** Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 378.1346, Found: 378.1348

*tert*-butyl 4-((methylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate, **S.50**



Mesylate **S.50** was prepared by Dr. Laurine Gonnard. The product was verified by <sup>1</sup>H NMR and GC/MS analyses.

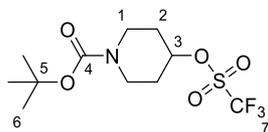
**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>S

**Mass:** 279.4 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.87 (tt, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.75 – 3.57 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.29 (ddd, *J* = 13.7, 8.1, 3.8 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 3.03 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2.00 – 1.89 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.80 (dtd, *J* = 12.2, 7.9, 4.0 Hz, 2H, H<sub>2'</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 222 (3, M-57, -*t*-Bu), 128 (15), 127 (21), 126 (7), 110 (10), 84 (23), 83 (20), 82 (10), 68 (7), 57 (100), 56 (9), 55 (9)

*tert*-butyl 4-((*o*-tolylsulfonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate, **108**



To a solution of *tert*-butyl-4-hydroxypiperidine-1-carboxylate **51** (400 mg, 1.99 mmol, 1 equiv) at -20 °C was added pyridine (0.21 mL, 2.58 mmol, 1.3 equiv) and Tf<sub>2</sub>O (0.43 mL, 2.58 mmol, 1.3 equiv). The reaction was stirred for 1 h at -20 °C before being quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic layers were washed with a 10% aqueous CuSO<sub>4</sub> solution, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude is significantly degraded to yield the elimination product after 30 min at rt, therefore no yield has been obtained.

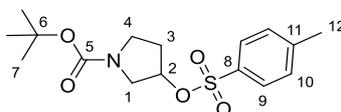
**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>S

**Mass:** 333.3 g.mol<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.15 (tt, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.72 – 3.61 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 3.38 (brddd, *J* = 13.7, 7.4, 4.0 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 2.07 – 1.96 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.96 – 1.84 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -75.61

*tert*-butyl 3-(tosyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate, **S.45**<sup>329</sup>



Tosylate **S.45** was prepared according to procedure **C** from *tert*-butyl-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate **49** (700 mg, 3.55 mmol, 1 equiv), Et<sub>3</sub>N (0.99 mL, 7.10 mmol, 2 equiv) and TsCl (1.35 g, 7.10 mmol, 2 equiv). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 6:4) yielded tosylate **S.45** (451 mg, 1.32 mmol, 37%) as a mixture of rotamers (*a/b* = 1:1) as a white solid.

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>S

**Mass:** 341.4 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 74–78 °C

**IR** (neat): 2976, 2884, 1692, 1597, 1518, 1478, 1455, 1401, 1363, 1306, 1257, 1231, 1212, 1188, 1172, 1114, 1100, 1085, 1053, 1012, 988, 956, 922, 985 cm<sup>-1</sup>

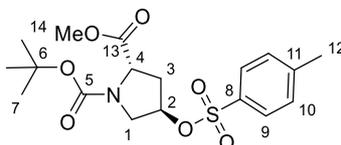
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d<sub>app</sub>, *J* = 7.9 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 7.35 (d<sub>app</sub>, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 5.03 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 3.58 – 3.32 (m, 4H, H<sub>1</sub> and H<sub>4</sub>), 2.45 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.23 – 1.89 (m, 2H, H<sub>3a</sub>, H<sub>3b</sub>, H<sub>3a'</sub> and H<sub>3b'</sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.1 (C<sub>5</sub>), 145.1 (C<sub>9</sub>), 134.0 (C<sub>11</sub>), 130.1 (2C, C<sub>9</sub>), 127.8 (2C, C<sub>10</sub>), 80.8 (C<sub>2a</sub>), 80.1 (C<sub>2b</sub>), 79.8 (C<sub>6</sub>), 51.9 (C<sub>1a</sub>), 51.5 (C<sub>1b</sub>), 43.7 (C<sub>4a</sub>), 43.3 (C<sub>4b</sub>), 32.5 (C<sub>3a</sub>), 31.4 (C<sub>3b</sub>), 28.5 (C<sub>7</sub>), 21.7 (C<sub>12</sub>)

1-(*tert*-butyl) 2-methyl (2*S*,4*R*)-4-(tosyloxy)pyrrolidine-1,2-dicarboxylate, (*L*)-*trans*-**S.46**<sup>330</sup>

<sup>329</sup> Gao, Z.; Hall, D.; Stefany, D.; WO2011/143148, **2011**, A1. SANOFI.

<sup>330</sup> Sayers, J.; Karpati, P. M. T.; Mitchell, N. J.; Goldys, A. M.; Kwong, S. M.; Firth, N.; Chan, B.; Payne, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13327–13334.



Tosylate (*L*)-*trans*-**S.46** was prepared according to procedure **C** from *N*-Boc-*trans*-4-hydroxy-L-proline methyl ester (*L*)-*trans*-**109** (400 mg, 1.63 mmol, 1 equiv), Et<sub>3</sub>N (0.29 mL, 2.12 mmol, 1.3 equiv) and TsCl (404.2 mg, 2.12 mmol, 1.3 equiv). Another 3 equiv of TsCl and Et<sub>3</sub>N were added and the reaction was left stirring for another 20 h. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/EA 9:1) yielded tosylate (*L*)-*trans*-**S.46** (480.0 mg, 1.20 mmol, 74%) as a mixture of rotamers (a/b = 60:40) as a thick colourless oil/colourless waxy solid.

**Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>S

**Mass:** 399.5 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1748, 1699, 1598, 1478, 1438, 1397, 1365, 1291, 1258, 1206, 1174, 1158, 1127, 1097, 1052, 1018, 954, 900, 845, 817, 741, 668 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 5.10 – 4.96 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 4.36 (dt, *J* = 16.1, 7.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3.71 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 3.66 – 3.51 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 2.52 (dd, *J* = 14.1, 7.7 Hz, 0.6H, H<sub>3a</sub>), 2.45 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 2.43 – 2.35 (m, 0.4H, H<sub>3b</sub>), 2.20 – 2.04 (m, 2H, H<sub>3'a</sub> and H<sub>3'b</sub>), 1.41 (s, 3.6H, H<sub>7b</sub>), 1.38 (s, 5.4H, H<sub>7a</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ [172.9 (C<sub>13a</sub>), 172.7 (C<sub>13b</sub>)], [153.9 (C<sub>5b</sub>), 153.2 (C<sub>5a</sub>)], [145.4 (C<sub>8a</sub>), 145.3 (C<sub>8b</sub>)], [133.6 (C<sub>11b</sub>), 133.4 (C<sub>11a</sub>)], 130.2 (2C, C<sub>9</sub>), 127.8 (2C, C<sub>10</sub>), 80.8 (C<sub>6</sub>), [79.1 (C<sub>2b</sub>), 78.5 (C<sub>2a</sub>)], [57.5 (C<sub>4a</sub>), 57.1 (C<sub>4b</sub>)], [52.5 (C<sub>14b</sub>), 52.3 (C<sub>14a</sub>)], [52.2 (C<sub>1b</sub>), 51.9 (C<sub>1a</sub>)], [37.3 (C<sub>3a</sub>), 36.1 (C<sub>3b</sub>)], [28.3 (3C, C<sub>7b</sub>), 28.2 (3C, C<sub>7a</sub>)], 21.7 (C<sub>12</sub>)

## I.5. Grignard reagent synthesis

### • Cyclopropylmagnesium bromide **G.1**

Mg turnings (1.46 g, 60.00 mmol, 2 equiv) were covered by freshly distilled MeTHF<sup>331</sup> (3 mL) and a crystal of I<sub>2</sub> was added. The reaction mixture was warmed at 40 °C and a few drops of a cyclopropylbromide (2.4 mL, 30.00 mmol, 1 equiv in 17 mL MeTHF) were added without any stirring to start the reaction. When the I<sub>2</sub> colour disappeared, a cyclopropylbromide solution (2.4 mL, 30.00 mmol, 1 equiv in 17 mL MeTHF) was added dropwise over 10 min with stirring. The reaction mixture was stirred at reflux for 1.5 h. The Grignard reagent formed was filtrated and titrated to be 0.48 M.

### • Cyclobutylmagnesium bromide **G.2**

Mg turnings (371 mg, 15.25 mmol, 1.5 equiv) were covered by freshly distilled MeTHF<sup>331</sup> (2 mL) and a crystal of I<sub>2</sub> was added. The reaction mixture was warmed by a H<sub>2</sub>O bath (40 °C) and a few drops of a cyclobutylbromide solution in THF (2.4 mL, 30 mmol, 1 equiv in 8 mL MeTHF) were added without any stirring to start the reaction. When the I<sub>2</sub> colour disappeared, a cyclobutylbromide solution in MeTHF (1.0 mL, 10.17 mmol, 1 equiv in 8 mL MeTHF) was added dropwise over 10 min with stirring. The reaction mixture was stirred at reflux for 1.5 h. The Grignard reagent formed was filtered and titrated to be 0.38 M.

### • Bicyclo[1.1.1]pentane Grignard reagents substituted by a *t*-Bu **G.7**, a phenyl **G.8** or a *p*-F-phenyl **G.9** at the C3 position

To a solution of 1,1-dibromo-2,2-bis(chloromethyl)cyclopropane **112** (6.0 g, 18.19 mmol, 1 equiv) in Et<sub>2</sub>O (11.2 mL) at -40 °C was added dropwise PhLi (1.9 M solution in Bu<sub>2</sub>O, 19.15 mL, 36.39 mmol, 2 equiv). The reaction was allowed to warm up to 0 °C and was left to stir for 2.5 h. The reaction mixture was persistently a suspension of beige colour. The septum was traded out for a distillation set-up where the reaction mixture is kept at rt and the collecting flask was kept at -78 °C (dry ice and acetone). The distillation is made under vacuum above 50 mbar (exceeding 50 mbar a lot of phenylbromine and Bu<sub>2</sub>O contaminated the product).

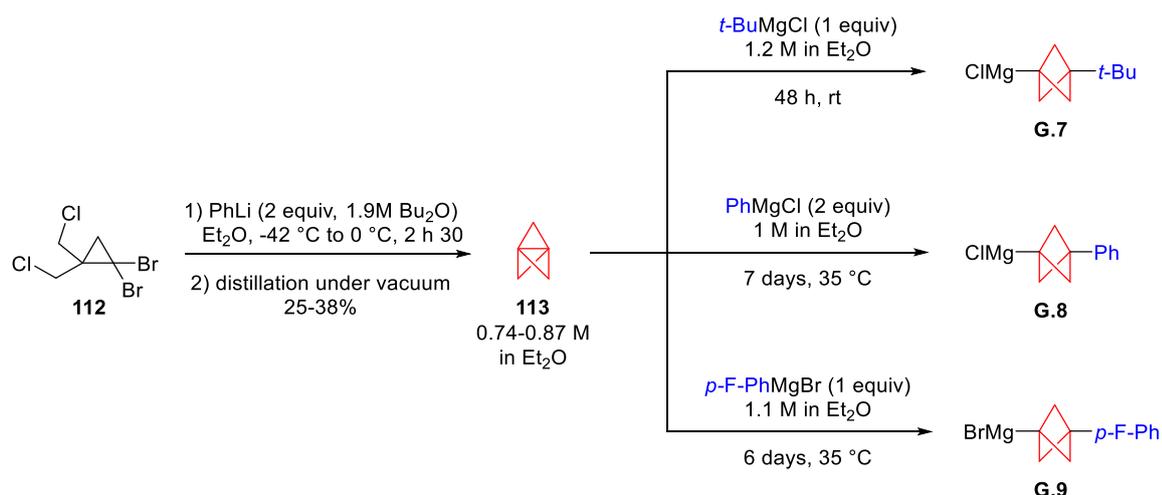
<sup>331</sup> Distilled over Na and benzophenone.

After completion, the resulting solution of [1.1.1]propellane **113** in Et<sub>2</sub>O was transferred under Argon to an ice bath and was directly titrated by means of <sup>1</sup>H NMR (100 mL of solution + 25 mL of dichloroethane as internal standard dissolved in chloroform). Without further waiting, the solution of [1.1.1]propellane **113** was transferred to a vial and the corresponding Grignard reagent in an Et<sub>2</sub>O solution was added dropwise at rt. The vial was sealed, and the reaction mixture was left to stir for the appropriate amount of time.

One equivalent of *tert*-butylmagnesium chloride was added and the reaction mixture was kept at rt for 48 h yielding **G.7** as a solution in Et<sub>2</sub>O.

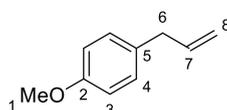
Two equivalents of phenylmagnesium chloride was added and the reaction mixture was kept for 7 days at 35 °C (reflux) yielding **G.8** as a solution in Et<sub>2</sub>O.

One equivalent of *para*-fluorophenylmagnesium bromide was added and the reaction mixture was kept for 6 days at 35 °C (reflux) yielding **G.9** as a solution in Et<sub>2</sub>O.



## 1.6. Synthesis of the elimination and dehalogenation products of **S.1**

1-allyl-4-methoxybenzene, **69**<sup>332</sup>



To a solution of Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (66.1 mg, 0.07 mmol, 7 mol %) in toluene (14 mL) was added 4-methoxyphenylboronic acid (160 mg, 1 mmol, 1 equiv), allyl bromide (65.3 μL, 0.75 mmol, 0.75 equiv) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.24 g, 9 mmol, 9 equiv). The reaction was stirred overnight at reflux (121 °C), before being cooled down to 0 °C. An aqueous solution of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33% w/w, 10 mL), was added dropwise and the reaction mixture was stirred for another 30 min at 0 °C before the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ Et<sub>2</sub>O 99:1) afforded the desired product **69** (97.7 mg, 88%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O

**Mass:** 148.2 g.mol<sup>-1</sup>

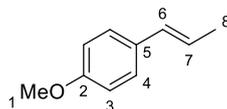
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.85 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 5.96 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 5.13 – 5.00 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sub>6</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 149 (11, M+1), 148 (100), 147 (55), 133 (20), 121 (34), 117 (39), 116 (11), 115 (21), 105 (22), 103 (13), 91 (27), 79 (16), 78 (16), 77 (28), 51 (13)

(*E*)-1-methoxy-4-(prop-1-en-1-yl)benzene, *trans*-**71**<sup>333</sup>

<sup>332</sup> Nguyen, T. N. T.; Thiel, N. O.; Pape, F.; Teichert, J. F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2455–2458.

<sup>333</sup> Nakayama, K.; Maeta, N.; Horiguchi, G.; Kamiya, H.; Okada, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2246–2250.



To a solution of 1-allyl-4-methoxybenzene **69** (15 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in THF (0.5 mL) was added  $\text{CoCl}_2$  (1.3 mg, 10 mol %) and TMEDA (3  $\mu\text{L}$ , 20 mol %). The reaction mixture was cooled to 0 °C and a solution of  $\text{PhMgBr}$  in THF (0.9 M, 56  $\mu\text{L}$ , 0.5 equiv) was added dropwise. The reaction was stirred for 3 h at rt. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  50:0.35) afforded the desired product *trans*-**71** (10.7 mg, 71%) as a colourless oil.

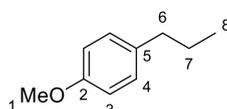
**Formula:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}$

**Mass:** 148.2  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25 ( $d_{\text{app}}$ ,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 6.83 ( $d_{\text{app}}$ ,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ), 6.34 ( $d_{\text{app}}$ ,  $J = 15.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 6.09 (dq,  $J = 15.7$ , 6.6 Hz, 1H,  $\text{H}_7$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 1.85 (dd,  $J = 6.6$ , 1.7 Hz, 3H,  $\text{H}_8$ )

**MS** (EI)  $m/z$ : 149 (11, M+1), 148 (100), 147 (51), 133 (19), 121 (14), 117 (28), 115 (14), 105 (17), 103 (11), 91 (15), 79 (12), 77 (18), 51 (8)

1-methoxy-4-propylbenzene, **70**<sup>334</sup>



To a solution of 1-allyl-4-methoxybenzene **69** (15 mg, 0.10 mmol, 1 equiv) in EtOH (2 mL), was added Pd/C (0.5 mg, 5 mol %) and the reaction was stirred for 2 h under hydrogen atmosphere (1 atm) before being filtered on a pad of celite. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $\text{Et}_2\text{O}$  50:0.35) afforded the desired product **70** as a colourless oil (the yield was not calculated).

**Formula:**  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}$

**Mass:** 150.2  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.10 ( $d_{\text{app}}$ ,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_4$ ), 6.83 ( $d_{\text{app}}$ ,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 2.56 – 2.46 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ), 1.67 – 1.55 (m, 2H,  $\text{H}_7$ ), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{H}_8$ )

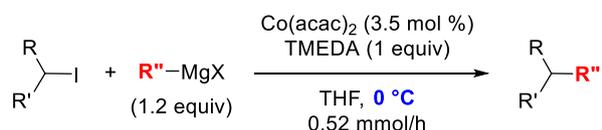
**MS** (EI)  $m/z$ : 150 (22), 122 (9), 121 (100), 91 (7), 78 (5), 77 (7), 65 (3), 52 (2), 51 (3)

## II- CROSS-COUPPLINGS WITH COBALT CATALYSIS



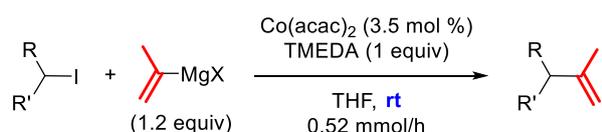
Procedure E:

<sup>334</sup> Wang, Y.; Huang, Z.; Leng, X.; Zhu, H.; Liu, G.; Huang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4417–4429.



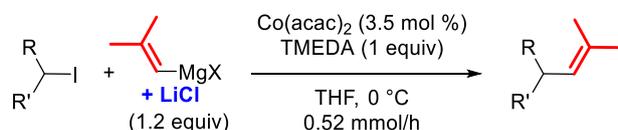
To iodide (0.2173 mmol, 1 equiv) was added a solution of Co(acac)<sub>2</sub> (2.016 mg, 3.5 mol %) in THF (0.15 mL), followed by TMEDA (0.2173 mmol, 32.8 μL, 1 equiv) and THF (0.15 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C with an ice bath and stirred while the Grignard reagent (1.2 equiv) was added slowly via syringe pump (0.52 mmol/h) over 30 min. After addition of the Grignard reagent, the reaction mixture was stirred for another 30 min at 0 °C. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired coupling product.

Procedure F:



To iodide (0.2173 mmol, 1 equiv) was added a solution of Co(acac)<sub>2</sub> (2.016 mg, 3.5 mol %) in THF (0.15 mL), followed by TMEDA (0.2173 mmol, 32.8 μL, 1 equiv) and THF (0.15 mL). The Grignard reagent (1.2 equiv) was added slowly via syringe pump (0.52 mmol/h) over 30 min at rt. After addition of the Grignard reagent, the reaction mixture was stirred for another 30 min at 0 °C. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired coupling product.

Procedure G:

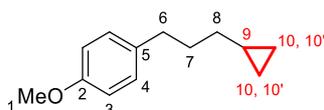


To iodide (0.2173 mmol, 1 equiv) was added a solution of Co(acac)<sub>2</sub> (2.016 mg, 3.5 mol %) in THF (0.15 mL), followed by TMEDA (0.2173 mmol, 32.8 μL, 1 equiv) and THF (0.15 mL). The reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice bath and stirred while the Grignard reagent (1.2 equiv), premixed with LiCl (1.2 equiv), is added slowly by syringe pump (0.52 mmol/h) over 30 min. After addition of the Grignard reagent, the reaction mixture was stirred for another 30 min at 0 °C. The reaction was quenched with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired coupling product.

## II.1. Cross-coupling with cyclopropylmagnesium bromide

### • Cross-coupling with primary iodides

#### 1-(3-Cyclopropylpropyl)-4-methoxybenzene, **P.1**



Cyclopropane **P.1** was prepared according to Procedure **E** from 1-(3-iodopropyl)-4-methoxybenzene **S.1** (60 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.58 mL, 0.45 M in MeTHF, 1.16 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.35) yielded cyclopropane **P.1** (34.5 mg, 0.18 mmol, 84%) contaminated by dehalogenated **70** and elimination **72** products (1.5 mg, 5%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O

**Mass:** 190.3 g.mol<sup>-1</sup>

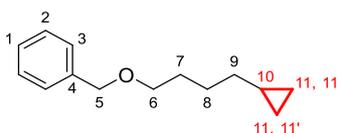
**IR** (neat): 1612, 1584, 1511, 1462, 1441, 1300, 1245, 1177, 1119, 1038, 1014 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.11 (brd,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.87-6.81 (brd,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H<sub>3</sub>) 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.59 (t<sub>app</sub>,  $J = 7.8$  Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.71 (dddd,  $J = 7.8, 7.7, 7.3, 7.3$  Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 1.29-1.20 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 0.69 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 0.41 (ddd,  $J = 8.1$  Hz, 5.6 Hz and 4.1Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 0.04-(-)0.02 (m, 2H, H<sub>10'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  157.7 (C<sub>2</sub>), 135.0 (C<sub>5</sub>), 129.3 (2C, C<sub>4</sub>), 113.7 (2C, C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 34.9 (C<sub>6</sub>), 34.4 (C<sub>8</sub>), 31.7 (C<sub>7</sub>), 10.8 (C<sub>9</sub>), 4.5 (2C, C<sub>10</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$ : 190 (18), 162 (11), 161 (16), 159 (7), 147 (29), 134 (24), 122 (11), 121 (100), 91 (15), 78 (10), 77 (14), 65 (6)

**((4-Cyclopropylbutoxy)methyl)benzene, P.2**



Cyclopropane **P.2** was prepared according to Procedure **E** from ((4-iodobutoxy)methyl)benzene **S.3** (63.1 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.42 mL, 0.63 M, 0.84 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1) yielded cyclopropane **P.2** (38.0 mg, 0.19 mmol, 86%) contaminated by dehalogenated **74** and elimination **73** products (2.7 mg, 7%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O

**Mass:** 204.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1496, 1454, 1361, 1204, 1100, 1028, 1013, 956, 909 cm<sup>-1</sup>

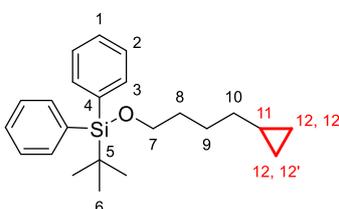
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.36 (brd,  $J = 4.4$  Hz, 4H, H<sub>2,3</sub>), 7.29 (m, 1H, H<sub>1</sub>), 4.52 (s, 2H, H<sub>5</sub>), 3.48 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.67 (quint<sub>app</sub>,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 1.49 (quint<sub>app</sub>,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.22 (q<sub>app</sub>,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 0.67 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 0.40 (ddd,  $J = 7.8, 4.8, 4.6$  Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 0.01 (q<sub>app</sub>,  $J = 4.7$  Hz, 2H, H<sub>11'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  138.8 (C<sub>4</sub>), 128.4 (2C, C<sub>2 or 3</sub>), 127.7 (2C, C<sub>2 or 3</sub>), 127.5 (C<sub>1</sub>), 73.0 (C<sub>5</sub>), 70.6 (C<sub>6</sub>), 34.6 (C<sub>9</sub>), 29.7 (C<sub>7</sub>), 26.3 (C<sub>8</sub>), 10.9 (C<sub>10</sub>), 4.5 (2C, C<sub>11</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$ : 204 (1), 107 (5), 104 (24), 95 (6), 92 (16), 91 (100), 85 (10), 79 (5), 71 (6), 67 (8), 65 (9), 55 (11)

**HRMS:** Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 227.1406, Found: 227.1403

***tert*-Butyl(4-cyclopropylbutoxy)diphenylsilane, P.3**



Cyclopropane **P.3** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl(4-iodobutoxy)diphenylsilane **S.4** (95.3 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.47 mL, 0.55 M in MeTHF, 0.94 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.1) yielded cyclopropane **P.3** (68 mg, 0.19 mmol, 89%) contaminated by the elimination product **75** (4.4 mg, 7%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>OSi

**Mass:** 352.6 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1472, 1461, 1427, 1389, 1361, 1106, 1012, 998, 938, 915 cm<sup>-1</sup>

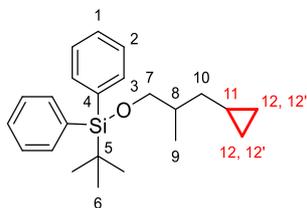
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.71-7.64 (m, 4H, H<sub>3</sub>), 7.45-7.34 (m, 6H, H<sub>1,2</sub>), 3.67 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 1.60 (quint<sub>app</sub>,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.50-1.41 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 1.18 (q<sub>app</sub>,  $J = 7.3$  Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 1.06 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 0.64 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 0.45-0.31 (m, 2H, H<sub>12</sub>), -0.02 (brq<sub>app</sub>,  $J = 4.8$  Hz, 2H, H<sub>12'</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.7 (4C, C<sub>3</sub>), 134.3 (2C, C<sub>4</sub>), 129.6 (2C, C<sub>1</sub>), 127.7 (4C, C<sub>2</sub>), 64.1 (C<sub>7</sub>), 34.5 (C<sub>10</sub>), 32.5 (C<sub>8</sub>), 27.0 (3C, C<sub>6</sub>), 25.9 (C<sub>9</sub>), 19.3 (C<sub>5</sub>), 10.9 (C<sub>11</sub>), 4.5 (2C, C<sub>12</sub>)

MS (EI) *m/z*: 296 (24, (M+1)-57, -*t*-Bu), 295 (88, M-57, -*t*-Bu), 217 (18), 200 (18), 199 (100), 197 (10), 183 (33), 181 (17), 177 (13), 175 (10), 163 (10), 161 (11), 135 (12), 123 (18), 121 (10), 105 (11), 77 (16)

HRMS: Calculated for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>OSiH [M+H]<sup>+</sup>: 353.2295, Found: 353.2294

*tert*-butyl(3-cyclopropyl-2-methylpropoxy)diphenylsilane, **P.4**



Cyclopropane **P.4** has been prepared according to general procedure **E** from *tert*-butyl(3-iodo-2-methylpropoxy)diphenylsilane **S.5** (95.27 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.48 mL, 0.54 M, 0.96 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded cyclopropane **P.4** (54.2 mg, 0.15 mmol, 71%) contaminated by the halogenated product **76** (9.61 mg, 14%) as a thick colourless oil.

**Formula:** C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>OSi

**Mass:** 352.6 g.mol<sup>-1</sup>

IR (neat): 1590, 1472, 1462, 1428, 1390, 1362, 1306, 1261, 1188, 1110, 1084, 1016, 999, 971, 939, 913, 897 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H, H<sub>3</sub>), 7.46 – 7.34 (m, 6H, H<sub>1</sub> and H<sub>2</sub>), 3.57 (dd, *J* = 9.8, 5.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 3.49 (dd, *J* = 9.8, 6.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.80 (dq, *J* = 12.9, 6.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 1.36 – 1.24 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 1.15 – 1.08 (m, 1H, H<sub>10'</sub>), 1.06 (s, 9H, H<sub>6</sub>), 0.98 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 0.65 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 0.46 – 0.30 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 0.06 – (-) 0.09 (m, 2H, H<sub>12'</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.7 (4C, C<sub>3</sub>), 134.3 (2C, C<sub>4</sub>), 129.6 (2C, C<sub>1</sub>), 127.6 (4C, C<sub>2</sub>), 68.9 (C<sub>7</sub>), 38.4 (C<sub>10</sub>), 36.7 (C<sub>8</sub>), 27.0 (3C, C<sub>6</sub>), 19.4 (C<sub>2</sub>), 17.1 (C<sub>9</sub>), 8.9 (C<sub>11</sub>), 5.0 (C<sub>12</sub> or C<sub>12'</sub>), 4.4 (C<sub>12</sub> or C<sub>12'</sub>)

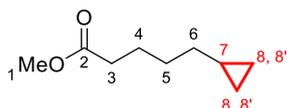
MS (EI) *m/z*: 296 (16, (M+1)-57, -*t*-Bu), 295 (62, M-57, -*t*-Bu), 239 (22), 217 (13), 200 (17), 199 (100), 197 (12), 183 (23), 181 (13), 161 (11), 135 (12), 123 (11), 121 (10), 77 (12)

HRMS: calculated for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>OSiH [M+H]<sup>+</sup>: 353.2295, Found: 353.2297

Methyl-5-cyclopropylpentanoate **P.5** and 1,1,5-tricyclopropylpentan-1-ol **77**

Cyclopropanes **P.5** and **77** were obtained according to Procedure **E** from methyl-5-iodopentanoate **S.12** (52.6 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.46 mL, 0.57 M in MeTHF, 0.92 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 97:3 to 96:4) yielded cyclopropane **P.5** as a colourless oil (19.1 mg, 0.12 mmol, 56%) and alcohol **77** as a colourless oil (2.4 mg, 0.01 mmol, 5%).

Methyl-5-cyclopropylpentanoate, **P.5**



**Formula:** C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>

**Mass:** 156.2 g.mol<sup>-1</sup>

IR (neat): 1738, 1459, 1436, 1362, 1308, 1238, 1195, 1169, 1119, 1074, 1014, 953, 913 cm<sup>-1</sup>

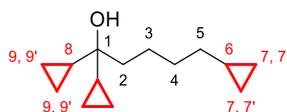
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.66 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 1.64 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 1.41 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 1.19 (q<sub>app</sub>, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 0.64 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 0.38 (ddd, *J* = 7.9, 5.3, 5.0 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), -0.02 (q<sub>app</sub>, *J* = 4.8 Hz, 2H, H<sub>8'</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4 (C<sub>2</sub>), 51.5 (C<sub>1</sub>), 34.4 (C<sub>6</sub>), 34.2 (C<sub>3</sub>), 29.3 (C<sub>5</sub>), 24.9 (C<sub>4</sub>), 10.8 (C<sub>7</sub>), 4.5 (2C, C<sub>8</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$ : 156 (1), 124 (13), 107 (8), 97 (8), 96 (41), 87 (39), 83 (16), 82 (31), 81 (13), 79 (8), 74 (100), 69 (9), 68 (33), 67 (17), 59 (29), 55 (68), 54 (13), 53 (8)

**HRMS**: Calculated for  $C_9H_{16}O_2Na$   $[M+Na]^+$ : 179.1043, Found: 179.1036

1,1,5-Tricyclopropylpentan-1-ol, **77**



**Formula**:  $C_{14}H_{24}O$

**Mass**: 208.3  $g \cdot mol^{-1}$

**IR** (neat): 3496, 1463, 1428, 1378, 1319, 1295, 1264, 1203, 1171, 1042, 1015, 985, 952, 911  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.65-1.45 (m, 4H,  $H_{2,3}$ ), 1.45-1.34 (m, 2H,  $H_4$ ), 1.35 – 1.16 (m, 2H,  $H_5$ ), 0.86 – 0.76 (m, 2H,  $H_8$ ), 0.66 (m, 1H,  $H_6$ ), 0.47-0.32 (m, 6H,  $H_{7,9}$ ), 0.32-0.22 (m, 4H,  $H_{9'}$ ), 0.04-(-)0.06 (m, 2H,  $H_7$ )

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  70.9 ( $C_1$ ), 42.8 ( $C_2$ ), 34.9 ( $C_5$ ), 30.5 ( $C_4$ ), 23.8 ( $C_3$ ), 18.6 (2C,  $C_8$ ), 11.0 ( $C_6$ ), 4.5 (2C,  $C_7$ ), 0.9 (2C,  $C_9$ ), -0.6 (2C,  $C_9$ ), OH not visible

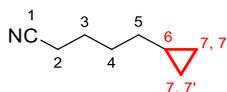
**MS** (EI)  $m/z$ : 190 (1, M-18,  $-H_2O$ ), 112 (8), 111 (100), 93 (8), 91 (7), 83 79 (12), 69 (57), 67 (9), 55 (21)

**HRMS**: Calculated for  $C_{14}H_{24}OH$   $[M+H]^+$ : 209.1900, Found: 209.1899

5-Cyclopropylpentanenitrile **P.7** and 1,5-dicyclopropylpentan-1-one **81**

Cyclopropanes **P.7** and **81** were obtained according to Procedure **E** from 5-iodopentanenitrile **S.14** (45.4 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.47 mL, 0.55 M in MeTHF, 0.94 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/ $Et_2O$  97:3 to 95:5) yielded cyclopropane **P.7** (8.2 mg, 0.07 mmol, 31%) and cyclopropane **81** (3.6 mg, 0.02 mmol, 10%).

5-Cyclopropylpentanenitrile, **P.7**



**Formula**:  $C_8H_{13}N$

**Mass**: 123.2  $g \cdot mol^{-1}$

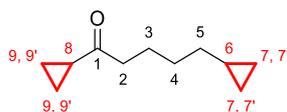
**IR** (neat): 2246, 1461, 1427, 1387, 1327, 1269, 1043, 1015, 953, 938, 905  $cm^{-1}$

**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $H_2$ ), 1.74-1.64 (m, 2H,  $H_3$ ), 1.60-1.51 (m, 2H,  $H_4$ ), 1.23 ( $q_{app}$ ,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $H_5$ ), 0.65 (m, 1H,  $H_6$ ), 0.45-0.38 (m, 2H,  $H_7$ ), 0.04-(-)0.03 (m, 2H,  $H_7$ )

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  119.9 ( $C_1$ ), 33.9 ( $C_5$ ), 28.9 ( $C_4$ ), 25.3 ( $C_3$ ), 17.3 ( $C_2$ ), 10.6 ( $C_6$ ), 4.5 (2C,  $C_7$ )

**HRMS**: Calculated for  $C_8H_{13}NH$   $[M+H]^+$ : 124.1121, Found: 124.1120

1,5-Dicyclopropylpentan-1-one, **81**



Contaminated by an impurity

**Formula**:  $C_{11}H_{18}O$

**Mass**: 166.3  $g \cdot mol^{-1}$

**IR** (neat): 1699, 1460, 1444, 1432, 1387, 1233, 1196, 1159, 1137, 1120, 1086, 1060, 1014, 971  $cm^{-1}$

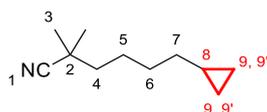
**$^1H$  NMR** (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.54 ( $t_{app}$ ,  $J = 7.5$  Hz, 2H,  $H_2$ ), 1.92 (m, 1H,  $H_8$ ), 1.64 ( $quint_{app}$ ,  $J = 7.7$  Hz, 2H,  $H_3$ ), 1.45-1.36 (m, 2H,  $H_4$ ), 1.20 ( $q_{app}$ ,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $H_5$ ), 1.03-0.97 (m, 2H,  $H_9$ ), 0.89-0.80 (m, 2H,  $H_{9'}$ ), 0.65 (m, 1H,  $H_6$ ), 0.44-0.34 (m, 2H,  $H_7$ ), 0.03-(-)0.05 (m, 2H,  $H_7$ )

**$^{13}C$  NMR** (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  211.4 ( $C_1$ ), 43.7 ( $C_2$ ), 34.6 ( $C_5$ ), 29.4 ( $C_4$ ), 24.0 ( $C_3$ ), 20.4 ( $C_8$ ), 10.8 ( $C_6$ ), 10.6 (2C,  $C_9$ ), 4.5 (2C,  $C_7$ )

**MS** (EI)  $m/z$ : 151 (2, M-15), 137 (4), 123 (4), 109 (4), 97 (45), 84 (41), 83 (13), 82 (5), 81 (4) 79 (5), 70 (5), 69 (100), 67 (6), 56 (10), 55 (36)

**HRMS**: Calculated for  $C_{11}H_{18}OH$   $[M+H]^+$ : 167.1430, Found: 167.1430

6-Cyclopropyl-2,2-dimethylhexanenitrile, **P.8**



Cyclopropane **P.8** was prepared according to Procedure **E** from 6-iodo-2,2-dimethylhexanenitrile **S.16** (54.6 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.46 mL, 0.57 M in MeTHF, 0.92 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.3 to 50:0.5) yielded cyclopropane **P.8** (29.1 mg, 0.18 mmol, 81%) contaminated by the elimination product **82** (1 mg, 2%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N

**Mass:** 165.3 g.mol<sup>-1</sup>

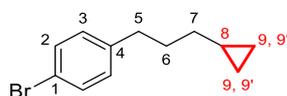
**IR** (neat): 2360, 2341, 2234, 1692, 1471, 1462, 1389, 1369, 1321, 1279, 1170, 1045, 1014, 955 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54-1.47 (m, 4H, H<sub>4,5</sub>), 1.47-1.37 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.33 (s, 6H, H<sub>3</sub>), 1.26-1.17 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 0.71-0.58 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 0.44-0.35 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 0.02-(-)0.04 (m, 2H, H<sub>9'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 125.3 (C<sub>1</sub>), 41.2 (C<sub>4</sub>), 34.5 (C<sub>7</sub>), 32.5 (C<sub>2</sub>), 29.7 (C<sub>6</sub>), 26.8 (2C, C<sub>3</sub>), 25.1 (C<sub>5</sub>), 10.8 (C<sub>8</sub>), 4.5 (2C, C<sub>9</sub>)

**HRMS:** Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NH [M+H]<sup>+</sup>: 166.1590, Found: 166.1590

1-Bromo-4-(3-cyclopropylpropyl)benzene, **P.9**



Cyclopropane **P.9** was prepared according to Procedure **E** from 1-bromo-4-(3-iodopropyl)benzene **S.8** (70.6 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.54 mL, 0.48 M in MeTHF, 1.08 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded cyclopropane **P.9** (40.6 mg, 0.17 mmol, 78%) contaminated by dehalogenated **84** and elimination **83** products (2.1 mg, 5%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>Br

**Mass:** 239.2 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1488, 1459, 1403, 1352, 1178, 1041, 1011 cm<sup>-1</sup>

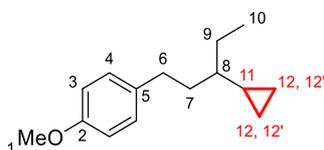
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (brd, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 7.06 (brd, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.59 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 1.70 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.7 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.23 (q<sub>app</sub>, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 0.68 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 0.46-0.37 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 0.04-(-)0.04 (m, 2H, H<sub>9'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141.9 (C<sub>4</sub>), 131.3 (2C, C<sub>2</sub>), 130.2 (2C, C<sub>3</sub>), 119.3 (C<sub>1</sub>), 35.2 (C<sub>5</sub>), 34.3 (C<sub>7</sub>), 31.3 (C<sub>6</sub>), 10.8 (C<sub>8</sub>), 4.5 (2C, C<sub>9</sub>)

**HRMS:** Unstable compound

• Cross-coupling with secondary iodide

1-(3-Cyclopropylpentyl)-4-methoxybenzene, **P.10**



Cyclopropane **P.10** was prepared according to Procedure **E** from 1-(3-iodopentyl)-4-methoxybenzene **S.21** (66.1 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.49 mL, 0.53 M in MeTHF, 0.98 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.6) yielded cyclopropane **P.10** (25.8 mg, 0.12 mmol, 54%) contaminated by dehalogenated **86** and elimination **85** products (14.7 mg, 0.08 mmol, 38%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O

**Mass:** 218.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1511, 1463, 1441, 1377, 1300, 1243, 1176, 1115, 1083, 1038, 1016, 966, 944 cm<sup>-1</sup>

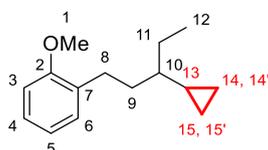
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.75 - 2.56 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.76 - 1.63 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.54 - 1.45 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 0.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.63 - 0.50 (m, 2H, H<sub>8</sub> and H<sub>11</sub>), 0.50 - 0.37 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 0.14 - 0.03 (m, 2H, H<sub>12'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.6 (C<sub>2</sub>), 135.6 (C<sub>5</sub>), 129.2 (2C, C<sub>4</sub>), 113.8 (2C, C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 44.6 (C<sub>8</sub>), 36.8 (C<sub>7</sub>), 32.6 (C<sub>6</sub>), 27.4 (C<sub>9</sub>), 15.9 (C<sub>11</sub>), 11.3 (C<sub>10</sub>), 4.0 (C<sub>12</sub>), 3.9 (C<sub>12'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 218 (14), 189 (7), 162 (10), 161 (7), 147 (32), 134 (23), 122 (12), 121 (100), 91 (9), 77 (9), 55 (10)

**HRMS**: Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>OH [M+H]<sup>+</sup>: 219.1743, Found: 219.1743

#### 1-(3-cyclopropylpentyl)-2-methoxybenzene, **P.11**



Cyclopropane **P.11** has been prepared according to general procedure **C** (at rt) from 1-(3-iodopentyl)-4-methoxybenzene **S.22** (66.1 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.51 mL, 0.51 M in MeTHF, 1.02 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.4) yielded cyclopropane **P.11** (18.85 mg, 0.09 mmol, 40%) contaminated by the elimination product **87** (4.56 mg, 0.03 mmol, 12%) and the homocoupling product **88** (from the iodide) (4.59 mg, 0.01 mmol, 12%) as a colourless oil.

**Formula**: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O

**Mass**: 218.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> 1601, 1588, 1493, 1463, 1438, 1377, 1326, 1289, 1240, 1176, 1161, 1127, 1083, 1051, 1033, 1016, 966, 943, 911, 884

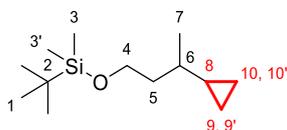
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 - 7.08 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>6</sub>), 6.95 - 6.80 (m, 2H, H<sub>3</sub> and H<sub>5</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.82 - 2.53 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.78 - 1.61 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 1.62 - 1.46 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, H<sub>12</sub>), 0.65 - 0.51 (m, 2H, H<sub>10</sub> and H<sub>13</sub>), 0.51 - 0.36 (m, 2H, H<sub>14</sub> and H<sub>15</sub>), 0.15 - 0.05 (m, 2H, H<sub>14'</sub> and H<sub>15'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.5 (C<sub>2</sub>), 132.0 (C<sub>7</sub>), 129.6 (C<sub>6</sub>), 126.8 (C<sub>4</sub>), 120.4 (C<sub>5</sub>), 110.3 (C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 45.0 (C<sub>10</sub>), 34.6 (C<sub>9</sub>), 27.7 (C<sub>8</sub>), 27.4 (C<sub>11</sub>), 15.9 (C<sub>13</sub>), 11.3 (C<sub>12</sub>), 4.0 (C<sub>14</sub>), 3.9 (C<sub>15</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 218 (18), 147 (25), 134 (13), 122 (14), 121 (100), 119 (10), 93 (11), 91 (60), 65 (11), 55 (16)

**HRMS**: Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>OH [M+H]<sup>+</sup>: 219.1743, Found: 219.1755

#### *tert*-Butyl(3-cyclopropylbutoxy)dimethylsilane, **P.12**



Cyclopropane **P.12** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl(3-iodobutoxy)dimethylsilane **S.18** (68.3 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.48 mL, 0.54 M in MeTHF, 0.96 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 98:2) yielded cyclopropane **P.12** (36.4 mg, 0.16 mmol, 73%) contaminated by the elimination products **89** (1 mg, 0.01 mmol, 2%) as a colourless liquid.

**Formula**: C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>OSi

**Mass**: 228.5 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1472, 1462, 1406, 1388, 1361, 1255, 1091, 1044, 1016, 996, 938 cm<sup>-1</sup>

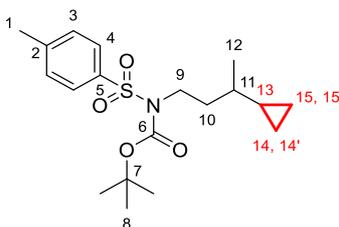
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.74 - 3.63 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.68 (td, *J*<sub>AB</sub> = 13.4, 6.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 1.49 (td, *J*<sub>AB</sub> = 13.6, 6.9 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 0.79 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 0.48 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 0.43 - 0.30 (m, 2H, H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub>), 0.13 - (-)0.03 (m, 2H, H<sub>9'</sub> and H<sub>10'</sub>), 0.04 (s, 6H, H<sub>3</sub> and H<sub>3'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 61.6 (C<sub>4</sub>), 40.6 (C<sub>5</sub>), 35.4 (C<sub>6</sub>), 26.1 (3C, C<sub>1</sub>), 20.1 (C<sub>7</sub>), 18.4 (C<sub>2</sub>), 18.1 (C<sub>8</sub>), 4.5 (C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), 3.2 (C<sub>9</sub> or C<sub>10</sub>), -5.16 (C<sub>3</sub>), -5.19 (C<sub>3'</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$ : 171 (48, M-57, -*t*-Bu), 143 (11), 142 (14), 141 (100), 115 (10), 113 (51), 101 (36), 99 (41), 89 (32), 85 (10), 75 (91), 73 (35), 59 (23)

**HRMS**: Calculated for  $C_{13}H_{28}OSiH$   $[M+H]^+$ : 229.1982, Found: 229.1984

*tert*-Butyl (3-cyclopropylbutyl)(tosyl)carbamate, **P.13**



Cyclopropane **P.13** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl-(3-iodobutyl)(tosyl)carbamate **S.19** (98.5 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.47 mL, 0.55 M in MeTHF, 0.94 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 94:6) yielded cyclopropane **P.13** (67.4 mg, 0.18 mmol, 84%) contaminated by the elimination products **90** (2.1 mg, 0.01 mmol, 3%) as a colourless oil.

**Formula**:  $C_{19}H_{29}NO_4S$

**Mass**: 367.5 g.mol<sup>-1</sup>

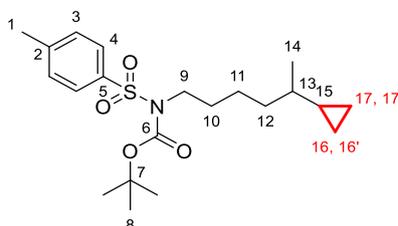
**IR** (neat): 1724, 1598, 1455, 1394, 1352, 1285, 1257, 1186, 1154, 1138, 1088, 1045, 1016, 988 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.78 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.29 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.96 (ddd,  $J_{AB}$  = 14.1, 11.2, 5.5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.83 (ddd,  $J_{AB}$  = 14.2, 11.3, 4.8 Hz, 1H, H<sub>9'</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.90 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 1.75 (m, 1H, H<sub>10'</sub>), 1.33 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.03 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H<sub>12</sub>), 0.75 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 0.56 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 0.47 (m, 1H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>), 0.40 (m, 1H, H<sub>14</sub> or H<sub>15</sub>), 0.11 (m, 1H, H<sub>14'</sub> or H<sub>15'</sub>), 0.04 (m, 1H, H<sub>14'</sub> or H<sub>15'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.0 (C<sub>6</sub>), 144.0 (C<sub>2</sub>), 137.7 (C<sub>5</sub>), 129.3 (2C, C<sub>3</sub>), 127.9 (2C, C<sub>4</sub>), 84.0 (C<sub>7</sub>), 46.0 (C<sub>9</sub>), 37.9 (C<sub>10</sub>), 37.0 (C<sub>11</sub>), 28.0 (3C, C<sub>8</sub>), 21.7 (C<sub>1</sub>), 20.0 (C<sub>12</sub>), 17.7 (C<sub>13</sub>), 4.8 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>), 3.1 (C<sub>14</sub> or C<sub>15</sub>)

**HRMS**: Calculated for  $C_{19}H_{29}NO_4SH$   $[M+H]^+$ : 368.1890, Found: 368.1890

*tert*-Butyl (5-cyclopropylhexyl)(tosyl)carbamate, **P.14**



Cyclopropane **P.14** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl-N-(5-iodohexyl)-N-[(4-methylphenyl)sulfonyl]carbamate **S.20** (104.6 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.48 mL, 0.54 M in MeTHF, 0.96 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded cyclopropane **P.14** (62.3 mg, 0.16 mmol, 72%) contaminated by the elimination products **91** (3.4 mg, 0.01 mmol, 4%) as a colourless oil.

**Formula**:  $C_{21}H_{33}NO_4S$

**Mass**: 395.6 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1722, 1598, 1495, 1456, 1354, 1287, 1256, 1154, 1088, 1043, 1017, 992, 913 cm<sup>-1</sup>

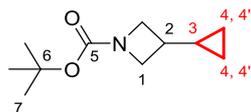
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.77 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.29 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.81 (dd,  $J$  = 8.5, 6.9 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 1.84 – 1.67 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.51 – 1.26 (m, 4H, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>), 1.32 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 0.94 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H, H<sub>14</sub>), 0.65 (m, 1H, H<sub>13</sub>), 0.51 – 0.25 (m, 3H, H<sub>15</sub>, H<sub>16</sub> and H<sub>17</sub>), 0.14 – 0.03 (m, 1H, H<sub>16'</sub> or H<sub>17'</sub>), 0.03 – -0.08 (m, 1H, H<sub>16'</sub> or H<sub>17'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  151.1 (C<sub>6</sub>), 144.0 (C<sub>2</sub>), 137.7 (C<sub>5</sub>), 129.3 (2C, C<sub>3</sub>), 127.9 (2C, C<sub>4</sub>), 84.1 (C<sub>7</sub>), 47.3 (C<sub>9</sub>), 38.6 (C<sub>13</sub>), 37.1 (C<sub>11</sub>), 30.7 (C<sub>10</sub>), 28.0 (3C, C<sub>8</sub>), 24.5 (C<sub>12</sub>), 21.7 (C<sub>1</sub>), 19.9 (C<sub>14</sub>), 18.1 (C<sub>15</sub>), 4.6 (C<sub>16</sub> or C<sub>17</sub>), 3.0 (C<sub>16</sub> or C<sub>17</sub>)

**MS** (EI)  $m/z$ : 252 (12), 184 (25), 155 (75), 140 (24), 124 (13), 112 (34), 96 (35), 95 (24), 92 (12), 91 (100), 81 (25), 69 (15), 67 (15), 65 (21), 56 (10), 55 (17)

HRMS: Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 418.2023, Found: 418.2024

*tert*-Butyl 3-cyclopropylazetidine-1-carboxylate, **P.16**



Cyclopropane **P.16** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl-3-cyclopropylazetidine-1-carboxylate **S.27** (61.5 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.47 mL, 0.55 M in MeTHF, 0.94 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 85:15) yielded cyclopropane **P.16** as a colourless oil (38.86 mg, 0.20 mmol, 91%).

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 197.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1699, 1479, 1456, 1410, 1386, 1365, 1253, 1125, 1047, 1018, 932 cm<sup>-1</sup>

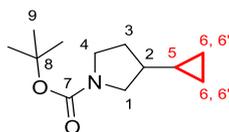
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.94 (t<sub>app</sub>, J = 8.5 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 3.60 (dd, J = 9.0 Hz and 5.8 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 2.12 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>7</sub>), 0.96 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 0.52-0.42 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 0.15-0.08 (m, 2H, H<sub>4'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5 (C<sub>5</sub>), 79.2 (C<sub>6</sub>), 53.6 (2C, C<sub>1</sub>), 32.7 (C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>7</sub>), 14.0 (C<sub>3</sub>), 2.8 (2C, C<sub>4</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 141 (7, (M+1)-57, -*t*-Bu), 140 (3, M-57, -*t*-Bu), 82 (16), 81 (7) 68 (22), 67 (16), 57 (100), 56 (7)

**HRMS:** Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 220.1308, Found: 220.1300

*tert*-Butyl-3-cyclopropylpyrrolidine-1-carboxylate, **P.17**



Cyclopropane **P.17** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl-3-iodopyrrolidine-1-carboxylate **S.28** (64.6 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.45 mL, 0.58 M in MeTHF, 0.90 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 94:6 to 9:1) yielded cyclopropane **P.17** as a mixture of rotamers (40.6 mg, 0.19 mmol, 88%) contaminated by the dehalogenated **94** and elimination **93** products (1.4 mg, 4%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 211.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1694, 1478, 1454, 1396, 1365, 1344, 1251, 1168, 1121, 1084, 1047, 1018, 981, 948 cm<sup>-1</sup>

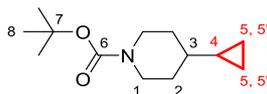
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.56-3.33 (m, 2H, H<sub>1a</sub>, H<sub>1b</sub>, H<sub>4a</sub> and H<sub>4b</sub>), 3.23 (m, 1H, H<sub>4a'</sub> and H<sub>4b'</sub>), 3.03 (m, 1H, H<sub>1a'</sub> and H<sub>1b'</sub>), 1.93 (m, 1H, H<sub>3a</sub> and H<sub>3b</sub>), 1.64 (m, 1H, H<sub>3a'</sub> and H<sub>3b'</sub>), 1.55-1.38 (m, 1H, H<sub>2a</sub> and H<sub>2b</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>9</sub>), 0.65 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 0.52-0.36 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 0.19-0.03 (m, 2H, H<sub>6'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7 (C<sub>7</sub>), 79.0 (C<sub>8</sub>), 51.3 [(C<sub>1a</sub>), 50.7 (C<sub>1b</sub>)], [45.8 (C<sub>4a</sub>), 45.4 (C<sub>4b</sub>)], [44.2 (C<sub>2a</sub>), 43.2 (C<sub>2b</sub>)], [31.5 (C<sub>3a</sub>), 30.8 (C<sub>3b</sub>)], 28.6 (3C, C<sub>9</sub>), 13.4 (C<sub>5</sub>), 3.25 (2C, C<sub>6</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 211 (3), 156 (12), 154 (11), 138 (7), 126 (8), 88 (18), 82 (16), 67 (9), 57 (100), 56 (8)

**HRMS:** Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>H [M+H]<sup>+</sup>: 212.1645, Found: 212.1644

*tert*-Butyl-4-cyclopropylpiperidine-1-carboxylate, **P.18**



Cyclopropane **P.18** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl-4-iodopiperidine-1-carboxylate **S.29** (67.6 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.45 mL, 0.58 M in MeTHF, 0.90 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 93:7) yielded cyclopropane **P.18** (47.8, 0.21 mmol, 96%) as a mixture of rotamers contaminated by the dehalogenated **96** and elimination **95** products (1.6 mg, 0.01 mmol, 4%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 225.3 g.mol<sup>-1</sup>

IR (neat): 1690, 1447, 1422, 1392, 1365, 1352, 1325, 1283, 1236, 1159, 1126, 1099, 1069, 1019, 985, 963, 945  $\text{cm}^{-1}$

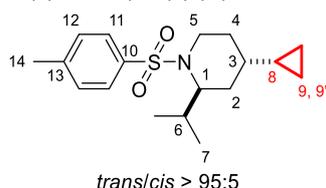
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.05 (brs, 2H,  $\text{H}_1$ ), 2.63 (brt,  $J = 12.2$  Hz, 2H,  $\text{H}_1'$ ), 1.70 (brd<sub>app</sub>,  $J = 12.4$  Hz, 2H,  $\text{H}_2$ ), 1.45 (s, 9H,  $\text{H}_8$ ), 1.24 (m, 2H,  $\text{H}_2'$ ), 0.67-0.46 (m, 2H,  $\text{H}_3$  and  $\text{H}_4$ ), 0.44-0.34 (m, 2H,  $\text{H}_5$ ), 0.12-0.01 (m, 2H,  $\text{H}_5'$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.0 ( $\text{C}_6$ ), 79.2 ( $\text{C}_7$ ), 43.8 (2C,  $\text{C}_1$ ), 41.5 ( $\text{C}_3$ ), 31.9 (2C,  $\text{C}_2$ ), 28.6 (3C,  $\text{C}_8$ ), 16.8 ( $\text{C}_4$ ), 3.2 (2C,  $\text{C}_5$ )

MS (EI)  $m/z$ : 225 (1), 169 (12), 152 (10), 140 (47), 126 (9), 113 (20), 96 (18), 82 (10), 57 (100), 56 (22), 55 (9)

HRMS: Calculated for  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{H}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 226.1802, Found: 226.1801

*tert*-butyl-*trans*-4-cyclopropyl-2-isopropylpiperidine-1-carboxylate, *trans*-**P.19**



Cyclopropane *trans*-**P.19** has been prepared according to general procedure E from 4-halogenated-2-isopropyl-1-tosylpiperidine *trans*-**S.32**/*cis*-**S.32**/*trans*-**61** (88.5 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.51 mL, 0.53 M, 1.02 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 96:4) yielded cyclopropane *trans*-**P.19** as a colourless oil (53.9 mg, 0.17 mmol, 85%).

**Formula:**  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{S}$

**Mass:** 321.5  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**mp:** 88.5  $^{\circ}\text{C}$

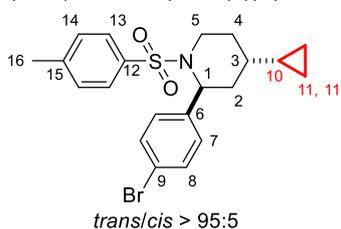
IR (neat): 1741, 1654, 1598, 1494, 1452, 1388, 1377, 1333, 1303, 1286, 1254, 1201, 1188, 1153, 1118, 1092, 1060, 1045, 1018, 1005, 977, 956, 936, 909, 860  $\text{cm}^{-1}$

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d<sub>app</sub>,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{11}$ ), 7.27 (d<sub>app</sub>,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}_{12}$ ), 3.82 (brdd,  $J = 14.7$  Hz and 4.8 Hz, 1H,  $\text{H}_5$ ), 3.60 (bdd,  $J = 10.8$  Hz and 5.4 Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 2.91 (ddd,  $J = 16.0$  Hz, 12.0 Hz and 2.8 Hz, 1H,  $\text{H}_5'$ ), 2.41 (s, 3H,  $\text{H}_{14}$ ), 1.89 (m, 1H,  $\text{H}_6$ ), 1.78 (bd,  $J = 14.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_2$ ), 1.47 (bd,  $J = 13.0$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ), 1.03 (td,  $J = 13.4$  Hz and 5.3 Hz, 1H,  $\text{H}_2'$ ), 0.97-0.85 (m, 1H,  $\text{H}_4'$ ), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $\text{H}_7$ ), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{H}_7'$ ), 0.67 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 0.36-0.26 (m, 2H,  $\text{H}_9$ ), 0.26-0.15 (m, 1H,  $\text{H}_8$ ), 0.00-(-)0.12 (m, 2H,  $\text{H}_9'$ )

$^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.7 ( $\text{C}_{10}$ ), 139.3 ( $\text{C}_{13}$ ), 129.6 (2C,  $\text{C}_{11}$ ), 127.1 (2C,  $\text{C}_{12}$ ), 59.8 ( $\text{C}_1$ ), 41.1 ( $\text{C}_5$ ), 35.7 ( $\text{C}_3$ ), 31.7 ( $\text{C}_2$ ), 30.4 ( $\text{C}_4$ ), 26.6 ( $\text{C}_6$ ), 21.6 ( $\text{C}_{14}$ ), 20.0 (2C,  $\text{C}_7$ ), 17.2 ( $\text{C}_8$ ), 3.1 (2C,  $\text{C}_9$ )

MS (EI)  $m/z$ : 280 (6, M-41, - $\text{C}_3\text{H}_5$ ), 279 (18, M-42, -iPr), 278 (100), 210 (14), 184 (6), 155 (42), 95 (5), 92 (5), 91 (56), 81 (6), 67 (6), 65 (8), 56 (7)

*tert*-Butyl-*trans*-4-cyclopropyl-2-(4-bromophenyl)piperidine-1-carboxylate, *trans*-**P.20**



Cyclopropane *trans*-**P.20** was prepared according to Procedure E from *trans*-2-(4-bromophenyl)-4-iodo-1-tosylpiperidine *trans*-**S.33** (113.0 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.58 mL, 0.45 M in MeTHF, 1.16 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 85:15) yielded cyclopropane *trans*-**P.20** as a colourless oil (76.4 mg, 0.18 mmol, 81%).

**Formula:**  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{BrNO}_2\text{S}$

**Mass:** 434.4  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

IR (neat)  $\text{cm}^{-1}$  1597, 1488, 1451, 1435, 1397, 1372, 1349, 1333, 1303, 1290, 1255, 1204, 1179, 1154, 1092, 1076, 1047, 1008, 965, 933, 906

218

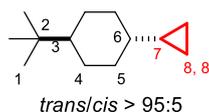
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 7.42 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>14</sub>), 7.15 (d, *J* = 8.6, 2H, H<sub>7</sub>), 5.27 (brd, *J* = 4.9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.90 (brd<sub>app</sub>, *J* = 14.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 2.86 (ddd, *J* = 14.4, 13.4, 2.9 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.44 (s, 3H, H<sub>16</sub>), 2.27 (brd<sub>app</sub>, *J* = 13.9 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.58 – 1.36 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>2'</sub>), 1.06 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 0.55 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 0.39 – 0.07 (m, 3H, H<sub>10</sub> and H<sub>11</sub>), 0.01–(-)0.11 (m, 2H, H<sub>11'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.3 (C<sub>6</sub>), 138.6 (C<sub>15</sub>), 138.2 (C<sub>12</sub>), 131.8 (2C, C<sub>8</sub>), 129.8 (2C, C<sub>14</sub>), 128.7 (2C, C<sub>7</sub>), 127.1 (2C, C<sub>13</sub>), 120.9 (C<sub>9</sub>), 54.9 (C<sub>4</sub>), 41.8 (C<sub>5</sub>), 35.8 (C<sub>3</sub>), 33.7 (C<sub>2</sub>), 30.7 (C<sub>4</sub>), 21.6 (C<sub>16</sub>), 17.0 (C<sub>10</sub>), 3.2 (C<sub>11</sub>), 3.1 (C<sub>11'</sub>).

**MS** (EI) *m/z*: 435 (2, M<sup>+</sup>), 433 (2, M<sup>+</sup>), 280 (62), 279 (26), 278 (100), 277 (25), 276 (23), 264 (25), 262 (21), 251 (10), 250 (14), 236 (14), 223 (22), 210 (12), 184 (17), 171 (17), 169 (20), 155 (43), 91 (99), 90 (15), 89 (11), 68 (12), 67 (21), 65 (19), 55 (21)

**HRMS**: Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrNO<sub>2</sub>SH [M+H]<sup>+</sup>: 434.0784 and 436.0763, Found: 434.0795 and 436.0773

(1*r*,4*r*)-1-(*tert*-Butyl)-4-cyclopropylcyclohexane, **P.35**



Cyclopropane **P.35** was prepared according to Procedure **E** from *trans*-1-(*tert*-butyl)-4-iodocyclohexane **S.25** or *cis*-1-(*tert*-butyl)-4-iodocyclohexane **S.25'** (57.8 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.52 mL, 0.50 M in MeTHF, 1.04 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100%) yielded cyclopropane **P.35** as a colourless oil (32.1 mg, 0.18 mmol, 82%).

**Formula**: C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>

**Mass**: 180.3 g.mol<sup>-1</sup>

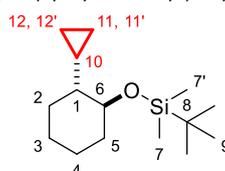
**IR** (neat): 1479, 1466, 1448, 1393, 1365, 1313, 1194, 1170, 1157, 1087, 1016, 957, 929 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-1.81 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.81-1.71 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.04 (q<sub>app</sub>, *J* = 12.0 Hz, 2H, H<sub>5'</sub>), 1.10 – 0.80 (m, 5H, H<sub>3</sub>, 4', 5), 0.83 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 0.50-0.29 (m, 4H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub> and 8'), -0.01 (m, 2H, H<sub>8</sub> and 8')

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 48.3 (C<sub>3</sub>), 43.4 (C<sub>6</sub>), 33.5 (2C, C<sub>5</sub>), 32.5 (C<sub>2</sub>), 27.7 (3C, C<sub>1</sub>), 27.4 (2C, C<sub>4</sub>), 17.6 (C<sub>7</sub>), 3.1 (2C, C<sub>7</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 180 (1), 124 (14), 123 (15), 122 (13), 109 (19), 96 (28), 95 (12), 83 (19), 82 (19), 81 (51), 79 (11), 69 (12), 67 (28), 57 (100), 56 (14), 55 (21)

*tert*-butyl(((1*S*,2*R*)-2-cyclopropylcyclohexyl)oxy)dimethylsilane, *trans*-**P.36**



Cyclopropane *trans*-**P.36** has been prepared according to general procedure **E** (with 40 mol % of Co(acac)<sub>2</sub>) from iodohydrine *cis*-**S.26** (74.0 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.69 mL, 0.39 M, 1.38 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1) yielded cyclopropane *trans*-**P.36** as a colourless oil (19.6 mg, 0.08 mmol, 35%) contaminated by the dehalogenated product **104** (2.5 mg, 0.01 mmol, 5%).

**Formula**: C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>OSi

**Mass**: 380.3 g.mol<sup>-1</sup>

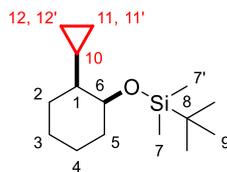
**IR** (neat): 3078, 2928, 2856, 1472, 1462, 1448, 1405, 1388, 1362, 1249, 1207, 1188, 1173, 1133, 1085, 1053, 1016, 1006, 994, 941, 877 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.46-3.37 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 1.89-1.80 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.78-1.64 (m, 2H, H<sub>4</sub> and H<sub>2</sub>), 1.64-1.53 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.34-0.96 (m, 4H, H<sub>2'</sub>, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub> and H<sub>5'</sub>), 1.90 (s, 9H, H<sub>9</sub>), 0.67-0.51 (m, 2H, H<sub>1</sub> and H<sub>10</sub>), 0.50-0.41 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 0.35-0.24 (m, 2H, H<sub>12</sub> and H<sub>11'</sub>), 0.06 (s, 6H, H<sub>7</sub>), -0.03–(-)0.11 (m, 1H, H<sub>12'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 76.0 (C<sub>6</sub>), 49.4 (C<sub>10</sub>), 35.7 (C<sub>5</sub>), 30.0 (C<sub>2</sub>), 26.0 (3C, C<sub>9</sub>), 25.2 (C<sub>3</sub>), 24.6 (C<sub>4</sub>), 18.2 (C<sub>8</sub>), 14.9 (C<sub>1</sub>), 5.5 (C<sub>11</sub>), 1.6 (C<sub>12</sub>), -4.3 (C<sub>7</sub>), -4.5 (C<sub>7</sub>)

MS (EI)  $m/z$ : 197 (43, M-57, -*t*-Bu), 169 (6), 155 (10), 121 (9), 115 (12), 77 (5), 76 (8), 75 (100), 73 (19), 59 (7)

*tert*-butyl(((1*S*,2*S*)-2-cyclopropylcyclohexyl)oxy)dimethylsilane, *cis*-**P.36**



Cyclopropane *cis*-**P.36** has been prepared according to general procedure **E** (with 40 mol % of Co(acac)<sub>2</sub>) from iodohydrine *cis*-**S.26** (74.0 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.69 mL, 0.39 M, 1.38 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1) yielded cyclopropane *cis*-**P.36** as a colourless oil (19.6 mg, 0.08 mmol, 35%).

**Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>OSi

**Mass:** 380.3 g.mol<sup>-1</sup>

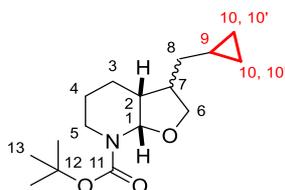
**IR** (neat) 3074, 2998, 2929, 2856, 1472, 1462, 1445, 1404, 1388, 1373, 1360, 1334, 1276, 1252, 1203, 1167, 1142, 1101, 1077, 1067, 1031, 1022, 1006, 955, 937, 906, 886 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.92 (s<sub>app</sub>, 1H, H<sub>6</sub>), 1.74-1.54 (m, 4H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 1.51-1.42 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 1.38-1.23 (m, 2H, H<sub>4'</sub> and H<sub>5'</sub>), 1.19-1.08 (1H, H<sub>3'</sub>), 0.91 (s, 9H, H<sub>9</sub>), 0.73 (m, 1H, H<sub>10</sub>), 0.43 (m, 1H, H<sub>11</sub>), 0.38-0.28 (m, 2H, H<sub>11'</sub> and H<sub>1</sub>), 0.05 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 0.04 (s, 3H, H<sub>7'</sub>), 0.03-(-)0.05 (m, 2H, H<sub>12</sub> and H<sub>12'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  70.3 (C<sub>6</sub>), 49.1 (C<sub>10</sub>), 34.2 (C<sub>5</sub>), 26.9 (C<sub>2</sub>), 26.3 (C<sub>3</sub>), 26.0 (3C, C<sub>9</sub>), 20.3 (C<sub>4</sub>), 18.3 (C<sub>8</sub>), 14.7 (C<sub>1</sub>), 4.2 (C<sub>11</sub>), 3.6 (C<sub>12</sub>), -4.4 (C<sub>7</sub>), -4.8 (C<sub>7</sub>)

MS (EI)  $m/z$ : 197 (42, M-57, -*t*-Bu), 169 (6), 155 (10), 121 (10), 115 (14), 76 (8), 75 (100), 73 (18), 59 (7)

*tert*-Butyl-(3*aR*,7*aS*)-3-(cyclopropylmethyl)hexahydrofuro[2,3-*b*]pyridine-7(4*H*)-carboxylate, **P.37**



Cyclopropane **P.37** was prepared according to procedure **E** from *tert*-butyl-(2*S*,3*R*)-2-(allyloxy)-3-iodopiperidine-1-carboxylate **S.31** (79.8 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.58 mL, 0.45 M, 1.16 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) yielded cyclopropane **P.37** (33.0 mg, 0.12 mmol, 54%) as a mixture of diastereoisomer ( $\alpha/\beta$  = 80:20) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>

**Mass:** 281.4 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1699, 1476, 1450, 1421, 1389, 1365, 1349, 1292, 1251, 1155, 1091, 1016, 976, 960, 942 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  5.53 (m, 0.2H, H<sub>1 $\beta$</sub> ), 5.47 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 0.8H, H<sub>1 $\alpha$</sub> ), 3.99 (dd,  $J$  = 8.5, 7.2 Hz, 0.8H, H<sub>6 $\alpha$</sub> ), 3.79 (t<sub>app</sub>,  $J$  = 8.0 Hz, 0.2H, H<sub>6</sub>), 3.65 (brd<sub>app</sub>,  $J$  = 12.8 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.42 (dd,  $J$  = 10.5, 7.8 Hz, 0.2H, H<sub>6 $\beta$</sub> ), 3.30 (dd,  $J$  = 8.7, 4.1 Hz, 0.8H, H<sub>6 $\alpha'$</sub> ), 2.70 (brt<sub>app</sub>,  $J$  = 11.0 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 2.43 (m,  $J$  = 16.2 Hz, 0.2H, H<sub>7 $\beta$</sub> ), 1.92 (m, 0.8H, H<sub>7 $\alpha$</sub> ), 1.80 (m, 0.8H, H<sub>2 $\alpha$</sub> ), 1.67 – 1.51 (m, 2.2H, H<sub>2 $\beta$</sub> , H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 1.35 (s, 9H, H<sub>13</sub>), 1.33 – 1.08 (m, 4H, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>8</sub>), 0.65 (m, 0.8H, H<sub>9 $\alpha$</sub> ), 0.56 (m, 0.2H, H<sub>9 $\beta$</sub> ), 0.40 – 0.29 (m, 2H, H<sub>10</sub>, H<sub>10'</sub>), 0.06 - (-)0.09 (m, 2H, H<sub>10</sub>, H<sub>10'</sub>)

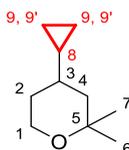
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  154.9 (C<sub>11</sub>), 83.0 (C<sub>1</sub>), 79.8 (C<sub>12</sub>), 69.9 (C<sub>6</sub>), 45.0 (C<sub>7 $\alpha$</sub> ), 42.5 (C<sub>7 $\beta$</sub> ), 38.4 (C<sub>8</sub>), 28.4 (3C, C<sub>13</sub>), 25.9 (C<sub>3</sub>), 22.8 (C<sub>4</sub>), 10.0 (C<sub>9 $\beta$</sub> ), 9.7 (C<sub>9 $\alpha$</sub> ), 4.9 (C<sub>10 $\alpha$  or 10' $\alpha$</sub> ), 4.8 (C<sub>10 $\alpha$  or 10' $\alpha$</sub> ), 4.7 (2C, C<sub>10 $\beta$ , 10' $\beta$</sub> ) –CH<sub>2</sub>N not visible and CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> under solvent pic

The same NMR spectra was obtained at 80 °C and 100 °C.

MS (EI)  $m/z$ : 224 (43, M-57, -*t*-Bu), 180 (38), 143 (21), 140 (28), 96 (59), 83 (11), 82 (12), 81 (12), 69 (10), 57 (100), 56 (11), 55 (21)

HRMS: Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>H [M+H]<sup>+</sup>: 282.2064, Found: 282.2064

### 4-cyclopropyl-2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran, **P.56**



Cyclopropane **P.56** has been prepared according to general procedure **E** from 4-iodo-2,2-dimethyltetrahydro-2H-pyran **S.36** (52.17 mg) and cyclopropylmagnesium bromide **G.1** (0.59 mL, 0.48 M, 1.18 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE 100% to PE/Et<sub>2</sub>O 7:3) yielded cyclopropane **P.56** as a colourless liquid (5.0 mg, 0.03 mmol, 15%) contaminated by an unknown product.

**Formula:** C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O

**Mass:** 154.3 g.mol<sup>-1</sup>

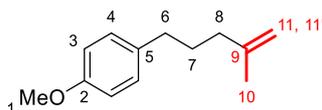
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73 (ddd, *J* = 11.8, 5.1, 1.5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.62 – 3.54 (m, 1H, H<sub>1'</sub>), 1.66 – 1.55 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.27 (dt, *J* = 19.8, 6.3 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 1.22 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1.14 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 0.92 – 0.79 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 0.52 – 0.41 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 0.41 – 0.35 (m, 2H, H<sub>9</sub>), 0.12 – 0.00 (m, 2H, H<sub>9'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 140 (10, (M+1)-15, -Me), 139 (100, M-15, -Me), 109 (7), 96 (10), 95 (32), 93 (12), 81 (47), 79 (15), 69 (10), 68 (63), 67 (78), 59 (17), 55 (39), 54 (14), 53 (21)

## II.2. Cross-coupling with Isopropenylmagnesium bromide **G.4**, 1-propenylmagnesium bromide **G.5**, 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide **G.6**

### • Cross-coupling with primary iodides

#### 1-Methoxy-4-(4-methylpent-4-en-1-yl)benzene, **P.21**



Olefin **P.21** was prepared according to Procedure **F** from 1-(3-iodopropyl)-4-methoxybenzene **S.1** (60 mg) and isopropenylmagnesium bromide **G.4** (0.70 mL, 0.37 M in THF, 1.40 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.35) yielded olefin **P.21** (29.7 mg, 0.16 mmol, 72%) contaminated by the dehalogenated **70** and elimination **72** products (1.1 mg, 0.01 mmol, 3%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O

**Mass:** 190.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1649, 1612, 1584, 1511, 1454, 1442, 1374, 1319, 1280, 1243, 1176, 1152, 1107, 1037, 965 cm<sup>-1</sup>

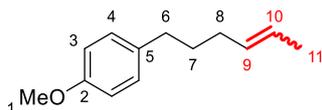
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.73 (brs, 1H, H<sub>11</sub>), 4.70 (brs, 1H, H<sub>11'</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.56 (t<sub>app</sub>, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.80 – 1.64 (m, 5H, H<sub>7</sub> and H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (C<sub>2</sub>), 145.8 (C<sub>9</sub>), 134.7 (C<sub>5</sub>), 129.4 (2C, C<sub>4</sub>), 113.8 (2C, C<sub>3</sub>), 110.0 (C<sub>11</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 37.4 (C<sub>8</sub>), 34.6 (C<sub>6</sub>), 29.7 (C<sub>7</sub>), 22.5 (C<sub>10</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 190 (2), 135 (11), 134 (100), 122 (4), 121 (41), 119 (7), 91 (8), 78 (5), 77 (7)

**HRMS:** Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 213.1250, Found: 213.1246

#### 1-Methoxy-4-(4-methylpent-4-en-1-yl)benzene, **P.22**



Olefin **P.22** was prepared according to Procedure **E** from 1-(3-iodopropyl)-4-methoxybenzene **S.1** (60 mg) and isopropenylmagnesium bromide **G.5** (0.75 mL, 0.35 M in THF, 1.50 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.35) yielded olefin **P.22** (23.8 mg, 0.12 mmol, 57%) as a mixture of *E* and *Z* isomers (*E/Z* = 60:40) contaminated by the dehalogenated **70** and elimination **72** products (1.1 mg, 0.01 mmol, 3%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O

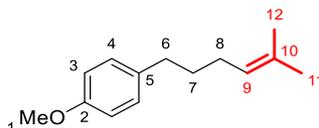
**Mass:** 190.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat) cm<sup>-1</sup> 3010, 2931, 2855, 2834, 1612, 1584, 1511, 1463, 1440, 1404, 1370, 1300, 1243, 1176, 1114, 1038, 966

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.14-7.08 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 6.86-6.81 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 5.55-5.36 (m, 2H, H<sub>9</sub> and H<sub>10</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.57 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), [2.08 (q, *J* = 7.2 Hz, 1.2H, H<sub>8E</sub>), 2.05-1.98 (m, 0.8H, H<sub>8Z</sub>)], 1.71-1.56 (m, 5H, H<sub>7</sub> and H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (C<sub>2</sub>), 134.7 (C<sub>5</sub>), [131.2, 130.4] (C<sub>9</sub>, *E* and *Z*), 129.4 (2C, C<sub>3</sub>), [125.2, 124.2] (C<sub>10</sub>, *E* and *Z*), 113.7 (2C, C<sub>4</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 34.6 (C<sub>6</sub>), [34.5, 31.6] (C<sub>7</sub>, *E* and *Z*), [32.2, 26.5] (C<sub>8</sub>, *E* and *Z*), [18.0, 12.9] (C<sub>11</sub>, *E* and *Z*)

1-Methoxy-4-(5-methylhex-4-en-1-yl)benzene, **P.23**<sup>335</sup>



Olefin **P.23** was prepared according to Procedure **G** from 1-(3-iodopropyl)-4-methoxybenzene **S.1** (60 mg) and 2-methyl-1-propenylmagnesium bromide **G.6** (0.84 mL, 0.31 M in THF, 1.68 mL/h) premixed with LiCl. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.35) yielded olefin **P.23** (17.9 mg, 0.09 mmol, 40%) contaminated by the dehalogenated **70** and elimination **72** products (7.2 mg, 22%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O

**Mass:** 204.3 g.mol<sup>-1</sup>

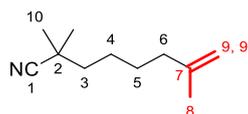
**IR** (neat): 1671, 1647, 1612, 1584, 1511, 1463, 1454, 1441, 1376, 1300, 1244, 1176, 1111, 1038, 964 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 5.15 (brt, *J* = 7.1 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.56 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.9 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.01 (q<sub>app</sub>, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.71 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 1.68-1.57 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.60 (s, 3H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (C<sub>2</sub>), 134.9 (C<sub>5</sub>), 131.7 (C<sub>10</sub>), 129.3 (2C, C<sub>4</sub>), 124.5 (C<sub>9</sub>), 113.7 (2C, C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 34.7 (C<sub>6</sub>), 31.9 (C<sub>7</sub>), 27.7 (C<sub>8</sub>), 25.8 (C<sub>12</sub>), 17.8 (C<sub>11</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 204 (54), 148 (15), 147 (53), 135 (19), 134 (49), 122 (17), 121 (100), 105 (8), 91 (17), 81 (12), 77 (15), 55 (14)

2,2,7-trimethyloct-7-enenitrile, **P.24**



Olefin **P.24** was prepared according to Procedure **F** from 6-iodo-2,2-dimethylhexanenitrile **S.16** (54.57 mg) and isopropenylmagnesium bromide **G.4** (0.90 mL, 0.29 M in THF, 1.80 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1 to 98:2) yielded olefin **P.24** (165.28 mg, 0.09 mmol, 42%) as a yellowish liquid.

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>N

**Mass:** 165.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 2234, 1699, 1650, 1558, 1541, 1507, 1471, 1457, 1391, 1372, 1263, 1206, 1160, 1123, 1061, 945, 886, 734 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.70 (s<sub>app</sub>, 1H, H<sub>9</sub>), 4.67 (s<sub>app</sub>, 1H, H<sub>9'</sub>), 2.03 (brt, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.71 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1.55 – 1.42 (m, 6H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub>), 1.33 (s, 6H, H<sub>10</sub>)

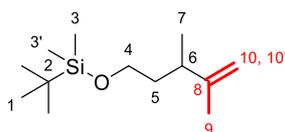
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.6 (C<sub>7</sub>), 125.3 (C<sub>1</sub>), 110.1 (C<sub>9</sub>), 41.0 (C<sub>3</sub>), 37.6 (C<sub>6</sub>), 32.4 (C<sub>2</sub>), 27.6 (C<sub>5</sub>), 26.7 (2C, C<sub>10</sub>), 24.9 (C<sub>4</sub>), 22.4 (C<sub>8</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 165 (9), 150 (40), 122 (56), 110 (32), 109 (12), 108 (47), 95 (15), 94 (31), 83 (34), 82 (23), 81 (14), 70 (10), 69 (92), 68 (21), 67 (32), 57 (11), 56 (100), 55 (94), 54 (11), 53 (18)

<sup>335</sup> Nagasawa, S.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y.; *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 10276-10279.

• Cross-coupling with secondary iodides

*tert*-Butyl(3-cyclopropylbutoxy)dimethylsilane, **P.25**<sup>336</sup>



Olefin **P.25** was prepared according to Procedure **F** from *tert*-butyl(3-iodobutoxy)dimethylsilane **S.18** (683 mg) and isopropenylmagnesium bromide **G.4** (7.1 mL, 0.37 M in THF, 1.42 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1) yielded olefin **P.25** (443.3 mg, 1.94 mmol, 89%) as a yellowish liquid.

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>OSi

**Mass:** 228.5 g.mol<sup>-1</sup>

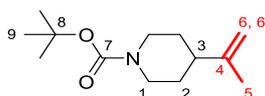
**IR** (neat): 1471, 1462, 1387, 1361, 1254, 1100, 1005, 981, 939, 890 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.70 – 4.65 (m, 2H, H<sub>10</sub> and H<sub>10'</sub>), 3.56 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.30 (sext<sub>app</sub>, *J* = 7.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.68 – 1.65 (m, 3H, H<sub>9</sub>), 1.62 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.50 (quint<sub>app</sub>, *J* = 6.7 Hz, 1H, H<sub>5'</sub>), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 0.04 (s, 6H, H<sub>3</sub> and H<sub>3'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.9 (C<sub>8</sub>), 109.5 (C<sub>10</sub>), 61.6 (C<sub>4</sub>), 38.0 (C<sub>5</sub>), 37.6 (C<sub>6</sub>), 26.1 (3C, C<sub>1</sub>), 19.8 (C<sub>7</sub>), 19.1 (C<sub>9</sub>), 18.4 (C<sub>2</sub>), -5.19 (C<sub>3</sub>) -5.21 (C<sub>3'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 172 (12, (M+1)-57, -*t*-Bu), 171 (75, M-57, -*t*-Bu), 141 (29), 129 (12), 113 (12), 101 (59), 99 (35), 89 (23), 85 (13), 75 (100), 73 (26), 59 (17)

*tert*-Butyl 4-(prop-1-en-2-yl)piperidine-1-carboxylate, **P.26**<sup>337</sup>



Olefin **P.26** was prepared according to Procedure **F** from *tert*-butyl-4-iodopiperidine-1-carboxylate **S.29** (67.6 mg) and isopropenylmagnesium bromide **G.4** (0.70 mL, 0.37 M in THF, 1.40 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 85:15) yielded olefin **P.26** (40.7 mg, 0.18 mmol, 83%) as a mixture of rotamers contaminated by the dehalogenated **96** and elimination **95** products (2.0 mg, 0.01 mmol 5%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 225.3 g.mol<sup>-1</sup>

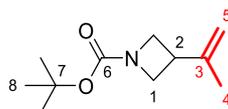
**IR** (neat): 1692, 1645, 1477, 1446, 1419, 1392, 1365, 1334, 1313, 1291, 1276, 1245, 1229, 1163, 1123, 1084, 1043, 989, 962, 938, 887 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.71 (brs, 1H, H<sub>6</sub>), 4.68 (brs, 1H, H<sub>6'</sub>), 4.26-4.03 (brs, 2H, H<sub>1</sub>), 2.68 (brt<sub>app</sub>, *J* = 11.9 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 1.98 (brtt, *J* = 12.1 Hz and 3.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 1.73-1.63 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 1.71 (s, 3H, H<sub>5</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>9</sub>), 1.34 (qd<sub>app</sub>, *J* = 12.4 Hz and 4.1 Hz, 2H, H<sub>2'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.9 (C<sub>7</sub>), 149.1 (C<sub>4</sub>), 109.1 (C<sub>6</sub>), 79.4 (C<sub>8</sub>), 44.2 (2C, C<sub>1</sub>), 43.6 (C<sub>3</sub>), 30.8 (2C, C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>9</sub>), 20.9 (C<sub>5</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 169 (12, (M+1)-57, -*t*-Bu), 152 (9), 126 (10), 113 (36), 100 (8), 82 (42), 57 (100), 56 (47), 55 (9)

*tert*-Butyl 3-cyclopropylazetidine-1-carboxylate, **P.27**



Olefin **P.27** was prepared according to Procedure **F** from *tert*-butyl-3-iodopropylazetidine-1-carboxylate **S.27** (61.5 mg) and isopropenylmagnesium bromide **G.4** (0.90 mL, 0.29 M in THF, 1.80 mL/h). Purification by flash

<sup>336</sup> Speck, K.; Magauer, T. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1157-1165.

<sup>337</sup> Gonnard, L.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12797-12803.

chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 85:15) yielded olefin **P.27** as a mixture of rotamers as a colourless oil (34.2 mg, 0.17 mmol, 80%).

**Formula:** C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 197.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1700, 1650, 1602, 1479, 1455, 1392, 1375, 1365, 1298, 1249, 1162, 1128, 1031, 969 cm<sup>-1</sup>

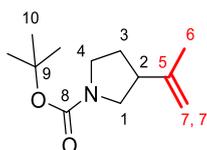
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.84 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 4.78 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 4.01 (t<sub>app</sub>, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 3.80 (dd, *J* = 8.4 Hz and 6.5 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 3.16 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.73 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5 (C<sub>6</sub>), 144.2 (C<sub>3</sub>), 110.9 (C<sub>5</sub>), 79.4 (C<sub>7</sub>), 53.1 (2C, C<sub>1</sub>), 35.0 (C<sub>2</sub>), 28.4 (3C, C<sub>8</sub>), 19.6 (C<sub>4</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 141 (6, (M+1)-57, -*t*-Bu), 140 (4), 126 (6), 82 (26), 81 (7), 68 (20), 67 (9), 57 (100), 56 (6), 55 (5)

**HRMS:** Calculated for C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 220.1308, Found: 220.1316

*tert*-Butyl 3-(prop-1-en-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate, **P.28**



Olefin **P.28** was prepared according to Procedure **F** from *tert*-butyl-3-iodopyrrolidine-1-carboxylate **S.28** (64.6 mg) and isopropenylmagnesium bromide **G.4** (0.69 mL, 0.38 M in THF, 1.38 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded olefin **P.28** (37.1 mg, 0.16 mmol, 81%) as a mixture of rotamers (a/b = 1:1) contaminated by the elimination product **93** (0.6 mg, 0.003 mmol, 2%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 211.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1693, 1649, 1478, 1453, 1399, 1365, 1339, 1292, 1253, 1167, 1121, 1091 cm<sup>-1</sup>

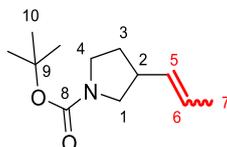
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.77 (brs, 1H, H<sub>7</sub>), 4.73 (brs, 1H, H<sub>7'</sub>), 3.65-3.39 (m, 2H, H<sub>1a</sub>, H<sub>1b</sub>, H<sub>4a</sub> and H<sub>4b</sub>), 3.27 (m, 1H, H<sub>4'a</sub> and H<sub>4'b</sub>), 3.09 (m, 1H, H<sub>1'a</sub> and H<sub>1'b</sub>), 2.70 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 1.97 (m, 1H, H<sub>3a</sub> and H<sub>3b</sub>), 1.75 (m, 1H, H<sub>3'a</sub> and H<sub>3'b</sub>), 1.73 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>10</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.6 (C<sub>8</sub>), 144.7 (C<sub>5</sub>), [110.34 (C<sub>7a</sub>), 110.29 (C<sub>7b</sub>)], 79.1 (C<sub>9</sub>), [50.0 (C<sub>1b</sub>), 49.6 (C<sub>1a</sub>)], [45.9 (C<sub>4b</sub>), 45.5 (C<sub>4a</sub>)], [45.5 (C<sub>2a</sub>), 44.7 (C<sub>2b</sub>)], [30.4 (C<sub>3a</sub>), 29.6 (C<sub>3b</sub>)], 28.6 (3C, C<sub>10</sub>), [21.4 (C<sub>6a</sub>), 21.3 (C<sub>6b</sub>)].

**MS** (EI) *m/z*: 155 (29, (M+1)-57, -*t*-Bu), 138 (11), 112 (7), 96 (6), 94 (5), 83 (12), 67 (8), 57 (100)

**HRMS:** Calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 234.1465, Found: 234.1465

*tert*-Butyl 3-(prop-1-en-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate, **P.29**



Olefin **P.29** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl-3-iodopyrrolidine-1-carboxylate **S.28** (64.6 mg) and isopropenylmagnesium bromide **G.5** (0.70 mL, 0.37 M in THF, 1.40 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded olefin **P.29** (25.6 mg, 0.12 mmol, 56%) as a mixture of rotamers (a/b = 1:1) and a mixture of configuration (*E/Z* = 1:1) contaminated by the elimination **93** and dehalogenated **95** product (3.5 mg, 0.02 mmol, 9%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 211.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat) 2973, 2932, 2870, 1695, 1541, 1478, 1453, 1397, 1365, 1337, 1253, 1167, 1117, 1066, 1034, 967, 949, 923, 879 cm<sup>-1</sup>

Attribution of rotamers not clearly identified.

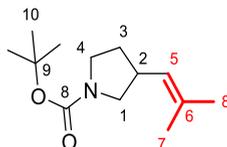
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.59-5.44 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 5.41-5.22 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 3.62-3.35 (m, 2H, H<sub>1</sub> and H<sub>4</sub>), 3.35-3.15 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 3.15-2.84 (m, 1.5H, H<sub>2</sub> and H<sub>1'</sub>), 2.79-2.63 (m, 0.5H, H<sub>2'</sub>), 2.04-1.88 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 1.70-1.54 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.44 (s, 9H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.6 (C<sub>8</sub>), [131.3, 131.0] (C<sub>6</sub>, *E* and *Z*), 126.0 (C<sub>5</sub>), 79.1 (C<sub>9</sub>), 51.5, 51.4, 51.1, 50.9 (C<sub>1</sub>), 45.9, 45.9, 45.5, 45.4 (C<sub>4</sub>), 42.1, 41.3 (C<sub>2'</sub>), 36.9, 36.1 (C<sub>2</sub>), 32.7, 32.5, 31.9, 31.8 (C<sub>3</sub>), 28.6 (3C, C<sub>10</sub>), [18.0, 13.2] (C<sub>7</sub>, *E* and *Z*)

**MS** (EI) *m/z*: 155 (23, (M+1)-57, -*t*-Bu), 138 (9), 82 (8), 69 (8), 67 (9), 57 (100)

**HRMS**: calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 234.1465, Found: 234.1465

### *tert*-Butyl 3-(prop-1-en-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate, **P.30**



Olefin **P.30** was prepared according to Procedure **G** from *tert*-butyl-3-iodopyrrolidine-1-carboxylate **S.28** (64.6 mg) and isopropenylmagnesium bromide **G.6** (1.04 mL, 0.25 M in THF, 2.08 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded olefin **P.30** (32.2 mg, 0.14 mmol, 66%) as a mixture of rotamers (*a/b* = 1:1) contaminated by the elimination **93** product (1 mg, 0.01 mmol, 3%) as a colourless oil.

**Formula**: C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass**: 225.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat) 2972, 2930, 2868, 1695, 1536, 1478, 1450, 1400, 1365, 1342, 1308, 1284, 1252, 1224, 1165, 1116, 1079, 1066, 1033, 980, 948, 877 cm<sup>-1</sup>

Attribution of rotamers not clearly identified.

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.00 (bd, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 3.60-3.35 (m, 2H, H<sub>1</sub> and H<sub>4</sub>), 3.32-3.18 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 3.01-2.80 (m, 2H, H<sub>2</sub> and H<sub>1'</sub>), 1.99-1.88 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.68 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 1.64 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 1.55 (m, 1H, H<sub>3'</sub>), 1.44 (s, 9H, H<sub>10</sub>)

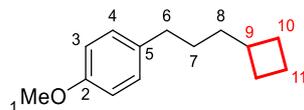
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.6 (C<sub>8</sub>), [133.6 (C<sub>6a</sub>), 133.5 (C<sub>6b</sub>)], 125.2 (C<sub>5</sub>), 79.0 (C<sub>9</sub>), [51.7 (C<sub>1a</sub>), 51.2 (C<sub>1b</sub>)], [45.9 (C<sub>4a</sub>), 45.6 (C<sub>4b</sub>)], [38.1 (C<sub>2b</sub>), 37.3 (C<sub>2a</sub>)], [32.8 (C<sub>3b</sub>), 32.1 (C<sub>3a</sub>)], 28.6 (3C, C<sub>10</sub>), 25.8 (C<sub>7</sub>), 18.2 (C<sub>8</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 169 (24, (M+1)-57, -*t*-Bu), 152 (8), 124 (10), 113 (9), 96 (9), 81 (7), 69 (8), 67 (8), 57 (100)

**HRMS**: calculated for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 248.1621, Found: 248.1620

## II.3. Cross-coupling with cyclobutylmagnesium bromide

### 1-(3-Cyclobutylpropyl)-4-methoxybenzene, **P.31**



Cyclobutane **P.31** was prepared according to Procedure **E** from 1-(3-iodopropyl)-4-methoxybenzene **S.1** (60 mg) and cyclobutylmagnesium bromide **G.2** (0.58 mL, 0.45 M in MeTHF, 1.16 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.35) yielded cyclobutane **P.31** (354 mg, 0.17 mmol, 80%) contaminated by the dehalogenated **70** and elimination **72** products (1.1 mg, 3%) as a colourless oil.

**Formula**: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O

**Mass**: 204.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1612, 1584, 1511, 1463, 1441, 1300, 1243, 1176, 1117, 1038, 965, 913 cm<sup>-1</sup>

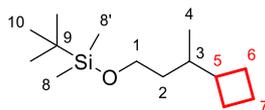
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.53 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.5 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.28 (hept<sub>app</sub>, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 2.10 – 1.96 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.92 – 1.72 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 1.64 – 1.55 (m, 2H, H<sub>10'</sub>), 1.55 – 1.46 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.46 – 1.37 (m, 2H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (C<sub>2</sub>), 135.1 (C<sub>5</sub>), 129.3 (2C, C<sub>3</sub>), 113.7 (2C, C<sub>4</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 36.7 (C<sub>8</sub>), 36.1 (C<sub>9</sub>), 35.1 (C<sub>6</sub>), 29.4 (C<sub>7</sub>), 28.4 (2C, C<sub>10</sub>), 18.6 (C<sub>11</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 204 (19), 161 (10), 134 (15), 122 (10), 121 (100), 91 (7), 78 (5), 77 (6)

**HRMS**: Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ONa [M+Na]<sup>+</sup>: 227.1406, Found: 227.1408

*tert*-butyl(3-cyclobutylbutoxy)dimethylsilane, **P.32**



Cyclobutane **P.32** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl-3-iodopyrrolidine-1-carboxylate **S.18** (68.3 mg) and cyclobutylmagnesium bromide **G.2** (0.69 mL, 0.38 M in MeTHF, 1.38 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 to 7:3) yielded cyclobutene **P.32** (21.7 mg, 0.09 mmol, 41%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>OSi

**Mass:** 242.5 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1741, 1462, 1387, 1361, 1290, 1253, 1093, 1025, 1006, 990, 939, 896, 833, 810, 773, 732, 678, 662, 615 cm<sup>-1</sup>

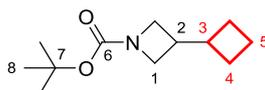
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.69 – 3.52 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 2.05 – 1.90 (m, 3H, H<sub>5</sub> and H<sub>6</sub>), 1.85 – 1.49 (m, 5H, H<sub>6'</sub>, H<sub>7</sub> and H<sub>2</sub>), 1.49 – 1.34 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 1.19 – 1.07 (m, 1H, H<sub>2'</sub>), 0.90 (s, 9H, H<sub>10</sub>), 0.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H<sub>4</sub>), 0.05 (s, 6H, H<sub>8</sub> and H<sub>8'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 61.7 (C<sub>1</sub>), 42.8 (C<sub>5</sub>), 37.4 (C<sub>2</sub>), 36.6 (C<sub>3</sub>), 27.4 (C<sub>6</sub>), 27.0 (C<sub>6'</sub>), 26.1 (3C, C<sub>10</sub>), 18.4 (C<sub>9</sub>), 17.7 (C<sub>7</sub>), 16.5 (C<sub>4</sub>), -5.1 (C<sub>8</sub>), -5.2 (C<sub>8'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 242 (1), 185 (29), 110 (9), 109 (100), 89 (26), 81 (10), 75 (41), 73 (19), 67 (33), 59 (12), 55 (12)

**HRMS:** Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 243.2139, Found: 243.2138

*tert*-Butyl 3-cyclobutylazetidine-1-carboxylate, **P.33**<sup>338</sup>



Cyclobutane **P.33** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl-3-iodobutylazetidine-1-carboxylate **S.27** (61.5 mg) and cyclobutylmagnesium bromide **G.2** (0.69 mL, 0.38 M in MeTHF, 1.38 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 92:8) yielded cyclobutane **P.33** as a colourless oil (27.2 mg, 59 mmol, 59%).

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 211.3 g.mol<sup>-1</sup>

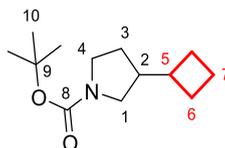
**IR** (neat): 1701, 1479, 1455, 1397, 1365, 1340, 1297, 1250, 1159, 1142 982, 931 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.91 (t<sub>app</sub>, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 3.53 (dd, *J* = 8.2 Hz and 4.1 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 2.59-2.46 (m, 2H, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>), 2.08-1.93 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.96-1.74 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 1.71-1.56 (m, 2H, H<sub>4'</sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5 (C<sub>6</sub>), 79.2 (C<sub>7</sub>), 52.4 (2C, C<sub>1</sub>), 38.3 (C<sub>3</sub>), 33.1 (C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>8</sub>), 24.9 (2C, C<sub>4</sub>), 17.9 (C<sub>5</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 211 (1), 156 (9), 94 (12), 83 (7), 82 (9), 79 (9), 68 (9), 67 (7), 57 (100), 56 (10), 55 (8), 54 (21)

*tert*-Butyl 3-cyclobutylpyrrolidine-1-carboxylate, **P.34**



Cyclobutane **P.34** was prepared according to Procedure **E** from *tert*-butyl-3-iodopyrrolidine-1-carboxylate **S.28** (64.6 mg) and cyclobutylmagnesium bromide **G.2** (0.69 mL, 0.38 M in MeTHF, 1.38 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded cyclobutene **P.34** (31.5 mg, 0.14 mmol, 64%) as a

<sup>338</sup> Vyžir, I. I.; Iminov, R. T.; Tverdokhlebov, A.; Tolmachev, A. A.; Scherbatiuk, A. V.; Mykhailiuk, P. K.; Biitseva, A.; V. *Synthesis*, **2015**, *47*, 3963-3971.

mixture of rotamers (a/b = 1:1) contaminated by the elimination product **93** (1.29 mg, 0.01 mmol, 4%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 225.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1694, 1478, 1453, 1399, 1365, 1343, 1249, 1168, 1123, 1109, 979 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.47-3.29 (m, 2H, H<sub>1a</sub>, H<sub>4a</sub>, H<sub>1b</sub>, H<sub>4b</sub>), 3.29-3.15 (m, 1H, H<sub>1b'</sub>, H<sub>4b'</sub>), 2.89 (dd, *J* = 10.8 Hz and 7.2 Hz, 0.5H, H<sub>1a'</sub>), 2.81 (dd, *J* = 10.8 Hz and 6.9 Hz, 0.5H, H<sub>4a'</sub>), 2.27-2.06 (m, 2H, H<sub>2a</sub> and <sub>2b</sub>, H<sub>5</sub>), 2.06-1.94 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.92-1.72 (m, 3H, H<sub>3a</sub>, H<sub>7</sub>), 1.72-1.58 (m, 2H, H<sub>6'</sub>), 1.50-1.36 (m, 1H, H<sub>3b</sub>), 1.44 (s, 9H, H<sub>10</sub>)

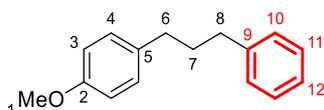
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.8 (C<sub>8</sub>), 78.9 (C<sub>9</sub>), [49.5 (C<sub>4a</sub>), 45.7 (C<sub>4b</sub>)], [49.0 (C<sub>1a</sub>), 45.4 (C<sub>1b</sub>)], [45.2 (C<sub>2a</sub>), 44.2 (C<sub>2b</sub>)], [38.42 (C<sub>5a</sub>), 38.37 (C<sub>5b</sub>)], [29.2 (C<sub>3a</sub>), 26.8 (C<sub>3b</sub>)], 28.6 (3C, C<sub>10</sub>), 26.6 (2C, C<sub>6</sub>), [18.3 (C<sub>7a</sub>), 18.2 (C<sub>7b</sub>)]

**MS** (EI) *m/z*: 225 (3), 170 (16), 169 (11), 168 (13), 152 (9), 126 (7), 82 (14), 70 (8), 67 (7), 57 (100), 55 (8)

**HRMS:** Calculated for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 248.1621, Found: 248.1622

#### II.4. Cross-coupling with other Grignard reagents

##### 1-methoxy-4-(3-phenylpropyl)benzene, **136**



Aromatic **142** has been prepared according to general procedure **E** from 1-(3-iodopropyl)-4-methoxybenzene **S.1** (60 mg) and phenylmagnesium bromide **128** (0.31 mL, 0.84 M, 0.62 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.35) yielded aromatic **136** (46.9 mg, 0.21 mmol, 95%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>O

**Mass:** 226.3 g.mol<sup>-1</sup>

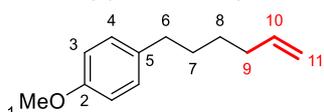
**IR** (neat): 1611, 1583, 1511, 1496, 1453, 1441, 1350, 1319, 1300, 1243, 1176, 1106, 1077, 1036, 975, 907, 869 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 – 7.28 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 7.26 – 7.17 (m, 3H, H<sub>10</sub> and H<sub>12</sub>), 7.17 – 7.07 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 6.94 – 6.79 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.66 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.7 Hz, 4H, H<sub>6</sub> and H<sub>8</sub>), 2.03 – 1.89 (m, 2H, H<sub>7</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.8 (C<sub>2</sub>), 142.4 (C<sub>9</sub>), 134.4 (C<sub>5</sub>), 129.4 (C<sub>4</sub> or C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 128.6 (C<sub>4</sub> or C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 128.3 (C<sub>4</sub> or C<sub>10</sub> or C<sub>11</sub>), 125.8 (C<sub>12</sub>), 113.8 (2C, C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 35.4 (C<sub>6</sub> or C<sub>8</sub>), 34.6 (C<sub>6</sub> or C<sub>8</sub>), 33.3 (C<sub>7</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 226 (35), 135 (9), 134 (15), 122 (14), 121 (100), 92 (7), 91 (15), 78 (6), 77 (10), 65 (6)

##### 1-(hex-5-en-1-yl)-4-methoxybenzene, **P.62**



Olefin **P.62** has been prepared according to general procedure **E** from 1-(3-iodopropyl)-4-methoxybenzene **S.1** (60 mg) and allylmagnesium bromide **G.15** (0.41 mL, 0.64 M, 0.82 mL/h). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.35) yielded olefin **P.62** (19.2 mg, 0.10 mmol, 46%) contaminated by dehalogenated **70** and elimination **72** products (4.0 mg, 0.03 mmol, 15%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O

**Mass:** 190.3 g.mol<sup>-1</sup>

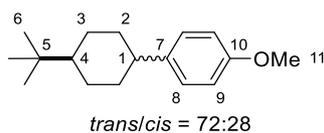
**IR** (neat): 1640, 1612, 1584, 1510, 1463, 1441, 1418, 1300, 1243, 1176, 1115, 1037, 993, 910 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 5.82 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 5.01 (ddd, *J* = 17.1, 3.4, 1.7 Hz, 1H, H<sub>11E</sub>), 4.95 (ddt, *J* = 10.2, 2.1, 1.1 Hz, 1H, H<sub>11Z</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.57 (t<sub>app</sub>, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 2.09 (td, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.68 – 1.53 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.48–1.36 (m, 2H, H<sub>8</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (C<sub>2</sub>), 139.0 (C<sub>10</sub>), 134.9 (C<sub>5</sub>), 129.3 (2C, C<sub>4</sub>), 114.4 (C<sub>11</sub>), 113.7 (2C, C<sub>3</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 34.9 (C<sub>6</sub>), 33.7 (C<sub>9</sub>), 31.3 (C<sub>7</sub>), 28.6 (C<sub>8</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 190 (20), 148 (4), 147 (34), 134 (11), 122 (10), 121 (100), 91 (9), 78 (7)

1-(4-(*tert*-butyl)cyclohexyl)-4-methoxybenzene, **P.58**<sup>274</sup>



Methoxyde **P.58** has been prepared according to general procedure **E** from 3-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol **S.25** (57.84 mg) and *p*-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-MgBr **G.11**. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1 to 96:4) yielded **P.58** (46.8 mg, 0.19 mmol, 88%) as a white solid as a mixture of diastereomers *trans/cis* = 78:28.

**Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>O

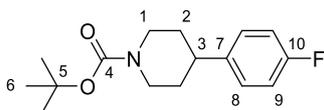
**Mass:** 246.4 g.mol<sup>-1</sup>

*trans*-**P.58**:

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 3.81 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 2.42 (btt, *J* = 12.2, 3.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.01 - 1.86 (m, 4H, H<sub>2</sub> and H<sub>3</sub>), 1.43 (q<sub>app</sub>, *J* = 12.2, 2H, H<sub>2'</sub>), 1.26 - 1.04 (m, 3H, H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub>), 0.91 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (C<sub>7</sub>), 140.1 (C<sub>10</sub>), 127.7 (2C, C<sub>8</sub>), 113.7 (2C, C<sub>9</sub>), 55.3 (C<sub>11</sub>), 47.8 (C<sub>4</sub>), 34.7 (C<sub>1</sub>), 35.1 (2C, C<sub>2</sub>), 32.6 (C<sub>5</sub>), 27.8 (2C, C<sub>3</sub>), 27.7 (3C, C<sub>9</sub>)

*tert*-butyl 4-(4-fluorophenyl)piperidine-1-carboxylate, **P.59**



Fluoride **P.59** has been prepared according to general procedure **E** from 3-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol **S.29** (67.62 mg). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1 to 96:4) yielded **P.59** (57.7 mg, 0.21 mmol, 95%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>2</sub>

**Mass:** 279.4 g.mol<sup>-1</sup>

IR (neat): 1687, 1604, 1510, 1478, 1421, 1365, 1320, 1296, 1279, 1226, 1158, 1121, 1012, 987, 942, 886, 862, 831, 812, 772, 749, 733, 644 cm<sup>-1</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15 (dd, *J* = 8.6, 5.4 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 6.98 (t<sub>app</sub>, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 4.24 (br<sub>sapp</sub>, 2H, H<sub>1</sub>), 2.79 (br<sub>tapp</sub>, *J* = 11.7 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 2.62 (brtt, *J* = 12.2, 3.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 1.79 (d<sub>app</sub>, *J* = 13.1 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 1.68 - 1.51 (m, 2H, H<sub>2'</sub>), 1.48 (s, 9H, H<sub>6</sub>)

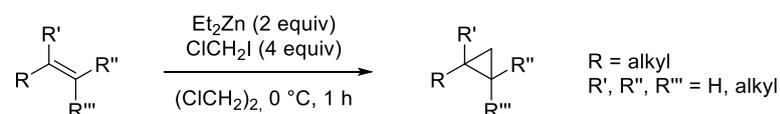
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.5 (d, *J* = 244.0 Hz, C<sub>10</sub>), 154.9 (C<sub>4</sub>), 141.5 (d, *J* = 3.1 Hz, C<sub>7</sub>), 128.2 (d, *J* = 7.7 Hz, 2C, C<sub>8</sub>), 115.3 (d, *J* = 21.0 Hz, 2C, C<sub>9</sub>), 79.6 (C<sub>5</sub>), 44.5 (2C, C<sub>1</sub>), 42.1 (C<sub>3</sub>), 33.4 (2C, C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>6</sub>)

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -116.97

MS (EI) *m/z*: 279 (2), 224 (8), 223 (28), 206 (10), 179 (6), 178 (8), 127 (10), 109 (10), 83 (13), 57 (100), 56 (15)

## II.5. Cyclopropanation

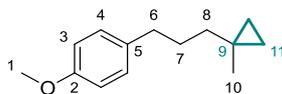
Procedure H:



To a solution of olefin (1 equiv) in 1,2-dichloroethane at 0 °C, was added Et<sub>2</sub>Zn (1M solution in pentane, 2 equiv) and then chloro-iodomethane (4 equiv) was slowly added via syringe. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h before the addition of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was

extracted with Et<sub>2</sub>O and the combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired cyclopropane.

1-Methoxy-4-(3-(1-methylcyclopropyl)propyl)benzene, **99**



Cyclopropane **99** was prepared according to Procedure **H** from 1-methoxy-4-(4-methylpent-4-en-1-yl)benzene **P.21** (50 mg, 0.27 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.35) yielded cyclopropane **99** as a colourless oil (45.1 mg, 0.22 mmol, 84%) contaminated by a small amount of an impurity.

**Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O

**Mass:** 204.3 g.mol<sup>-1</sup>

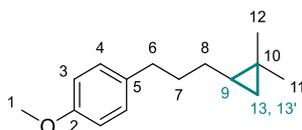
**IR** (neat) 1612, 1584, 1511, 1461, 1442, 1383, 1366, 1319, 1300, 1244, 1176, 1110, 1088, 1038, 1009, 935, 909 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.55 (t<sub>app</sub>, *J* = 7.8 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.73 - 1.63 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.31-1.23 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.03 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 0.23 (brd<sub>app</sub>, *J* = 6.8 Hz, 4H, H<sub>11</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (C<sub>2</sub>), 135.1 (C<sub>5</sub>), 129.3 (2C, C<sub>3</sub>), 113.7 (2C, C<sub>4</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 39.1 (C<sub>8</sub>), 35.3 (C<sub>6</sub>), 29.2 (C<sub>7</sub>), 22.8 (C<sub>10</sub>), 15.3 (C<sub>9</sub>), 13.0 (2C, C<sub>11</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 204 (16), 175 (8), 161 (8), 147 (36), 135 (9), 134 (55), 122 (11), 121 (100), 91 (12), 77 (10)

1-(3-(2,2-Dimethylcyclopropyl)propyl)-4-methoxybenzene, **100**



Cyclopropane **100** was prepared according to Procedure **H** from 1-methoxy-4-(5-methylhex-4-en-1-yl)benzene **P.23** (50 mg, 0.25 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 100:0 to 50:0.35) yielded quantitatively cyclopropane **100** as a colourless oil (56.8 mg, 0.25 mmol, quant.).

**Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O

**Mass:** 218.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1613, 1584, 1511, 1456, 1442, 1419, 1376, 1300, 1244, 1177, 1111, 1039 cm<sup>-1</sup>

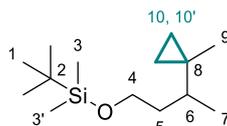
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 6.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.58 (td, *J* = 7.9 Hz and 2.9 Hz, 2H, H<sub>6</sub>), 1.72-1.61 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.42-1.24 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.02 (s, 3H, H<sub>11 or 12</sub>), 1.01 (s, 3H, H<sub>11 or 12</sub>), 0.48 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 0.36 (dd, *J* = 8.4 Hz and 4.0 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), (-)0.13 (t<sub>app</sub>, *J* = 4.7 Hz, 1H, H<sub>13'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (C<sub>2</sub>), 135.1 (C<sub>5</sub>), 129.3 (2C, C<sub>3</sub>), 113.7 (2C, C<sub>4</sub>), 55.3 (C<sub>1</sub>), 35.0 (C<sub>6</sub>), 32.4 (C<sub>7</sub>), 29.5 (C<sub>8</sub>), 27.7 (C<sub>11 or 12</sub>), 24.7 (C<sub>9</sub>), 20.0 (C<sub>11 or 12</sub>), 19.8 (C<sub>13</sub>), 15.4 (C<sub>10</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 218 (21), 162 (21), 147 (41), 135 (8), 134 (53), 122 (11), 121 (100), 91 (12), 77 (10), 55 (8)

**HRMS**: : Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 219.1743, Found: 219.1743

*tert*-Butyldimethyl(3-(1-methylcyclopropyl)butoxy)silane, **101**



Cyclopropane **101** was prepared according to Procedure **H** from *tert*-butyl(3-cyclopropylbutoxy)dimethylsilane **P.25** (50 mg, 0.22 mmol). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.1) yielded cyclopropane **101** as a colourless oil (43.6 mg, 0.18 mmol, 82%).

**Formula:** C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>OSi

**Mass:** 242.5 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1472, 1462, 1429, 1387, 1361, 1254, 1096, 1007, 982, 93 cm<sup>-1</sup>

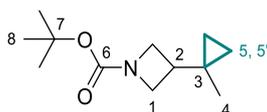
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70-3.58 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 1.69 (m, 1H, H<sub>5</sub>), 1.45 (m, 1H, H<sub>5'</sub>), 0.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 0.91 - 0.87 (m, 3H, H<sub>9</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 0.84-0.76 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 0.30-0.13 (m, 4H, H<sub>10, 10'</sub>), 0.04 (s, 6H, H<sub>3, 3'</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 61.9 (C<sub>4</sub>), 38.1 (C<sub>6</sub>), 37.9 (C<sub>5</sub>), 26.1 (3C, C<sub>1</sub>), 19.6 (C<sub>2 or 8</sub>), 18.4 (C<sub>2 or 8</sub>), 17.8 (C<sub>9</sub>), 17.6 (C<sub>7</sub>), 14.1 (C<sub>10</sub>), 12.9 (C<sub>10</sub>), -5.2 (C<sub>3</sub>), -5.3 (C<sub>3'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 186 (11, (M+1)-57, -*t*-Bu), 185 (66, M-57, -*t*-Bu), 157 (12), 155 (38), 143 (11), 129 (19), 127 (26), 115 (12), 113 (63), 101 (45), 99 (14), 95 (10), 89 (29), 82 (14), 75 (100), 73 (36), 67 (14), 59 (20), 55 (19)

**HRMS:** Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>30</sub>OSiH [M+H]<sup>+</sup>: 243.2139, Found: 243.2141

### *tert*-butyl 3-(1-methylcyclopropyl)azetidine-1-carboxylate, **102**



To a solution of olefin **P.27** (50 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in 1,2-dichloroethane at 0 °C, was added diethylzinc (1.0 mL, 1.0 mmol, 1.0 M, 4 equiv) and then slowly *via* syringe was added chloriodomethane (0.15 mL, 2.0 mmol, 8 equiv). The reaction mixture was allowed to stir at rt for two hours before the addition of a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl. The organic layer was extracted with diethylether and the combined organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) afforded the desired cyclopropane **102** as a colourless oil (7.2 mg, 0.03 mmol, 13%).

**Formula:** C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 211.3 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat) 3073, 2963, 2884, 1703, 1548, 1536, 1479, 1454, 1399, 1364, 1298, 1254, 1164, 1134, 1039, 1012, 937, 862 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.86 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 3.52 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 2H, H<sub>1'</sub>), 2.50 (tt, *J* = 8.5, 5.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, H<sub>8</sub>), 1.05 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 0.44 - 0.35 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 0.32 - 0.24 (m, 2H, H<sub>5'</sub>)

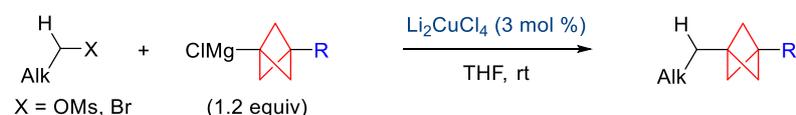
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.5 (C<sub>6</sub>), 79.2 (C<sub>7</sub>), 51.4 (2C, C<sub>1</sub>), 34.8 (C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>8</sub>), 21.3 (C<sub>4</sub>), 16.0 (C<sub>3</sub>), 9.9 (2C, C<sub>5</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 154 (7, M-57, -*t*-Bu), 140 (8), 96 (17), 95 (5), 82 (14), 81 (5), 67 (36) 57 (100), 56 (6), 55 (7)

**HRMS:** calculated for C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 234.1465, Found: 234.1465

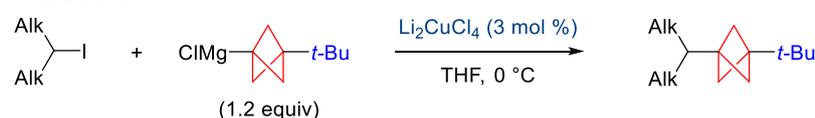
### III- CROSS-COUPLING WITH COPPER CATALYSIS

Procedure I:



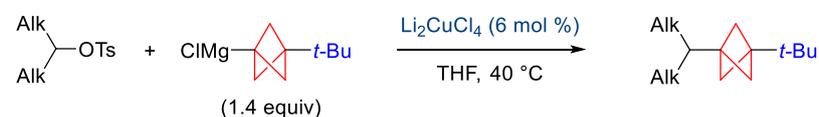
To a solution of primary mesylate or primary bromine in THF was added Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> (1 M solution in THF, 3 mol %) followed by the Grignard reagent (solution in Et<sub>2</sub>O, rapid manual dropwise addition, 1.2 equiv) at rt. The reaction was allowed to stir at rt until completion (*t* = 30 min for mesylates and 1 h for bromines unless otherwise specified). The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired coupling product.

Procedure J:



To a solution of secondary iodide in THF was added  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (1 M solution in THF, 3 mol %) followed by the Grignard reagent (solution in  $\text{Et}_2\text{O}$ , rapid manual dropwise addition, 1.2 equiv) at 0 °C. The reaction was allowed to stir at 0 °C until completion. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired coupling product.

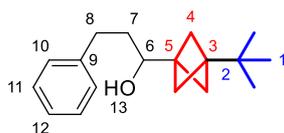
Procedure K:



To a solution of secondary tosylate in THF was added  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$  (1 M solution in THF, 6 mol %) followed by the Grignard reagent (solution in  $\text{Et}_2\text{O}$ , rapid manual dropwise addition, 1.4 equiv) at 0 °C. The reaction was allowed to stir at 0 °C until completion. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel afforded the desired coupling product.

### III.1. Cross-coupling with the bicyclo[1.1.1]pentane Grignard reagent substituted by a *t*-butyl in C3, G.7

#### 1-(3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-3-phenylpropan-1-ol, **118**



To a solution of hydrocinnamaldehyde **117** (25 mL, 0.19 mmol, 1 equiv) in THF (0.4 mL) was added Grignard reagent **G.7** (0.43 mL, 0.44 M in Et<sub>2</sub>O, 1 equiv). The reaction was kept stirring at rt for 2 h before being quenched with an aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl. The aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 8:2) afforded the desired bicyclo[1.1.1]pentane **121** (27.8 mg, 0.1 mmol, 51%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O

**Mass:** 258.4 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 3357, 1604, 1496, 1477, 1456, 1390, 1361, 1275, 1196, 1143, 1072, 1030, 1001, 918, 842, 814, 746, 698 cm<sup>-1</sup>

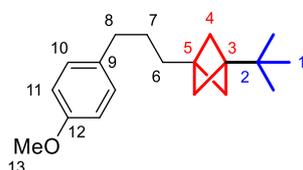
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32 – 7.25 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 7.24 – 7.15 (m, 3H, H<sub>11</sub> and H<sub>12</sub>), 3.57 (dd, *J* = 9.4, 3.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.90 – 2.79 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 2.66 (ddd, *J* = 13.7, 9.9, 6.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 1.81 – 1.68 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.67 – 1.54 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.45 (qd, *J* = 9.6, 1.3 Hz, 6H, H<sub>4</sub>), 1.38 (s, 1H, H<sub>13</sub>), 0.83 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.4 (C<sub>9</sub>), 128.5 (2C, C<sub>10</sub>), 128.4 (2C, C<sub>11</sub>), 125.8 (C<sub>12</sub>), 70.5 (C<sub>6</sub>), 47.3 (C<sub>3</sub>), 44.1 (3C, C<sub>4</sub>), 40.0 (C<sub>5</sub>), 35.8 (C<sub>7</sub>), 32.4 (C<sub>8</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 25.9 (3C, C<sub>1</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 258 (1), 173 (14), 149 (13), 121 (18), 109 (12), 107 (14), 105 (31), 97 (20), 93 (18), 92 (16), 91 (100), 84 (13), 83 (17), 81 (11), 79 (15), 77 (10), 96 (19), 67 (11), 65 (12), 57 (40), 55 (26)

#### • Cross-coupling with primary alkyl (pseudo)halides

#### 1-(*tert*-butyl)-3-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)bicyclo[1.1.1]pentane, **P.38**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.38** was prepared according to Procedure I from methanesulfonic acid 3-(4-methoxyphenyl)propyl ester **S.37** (60.0 mg, 0.25 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.67 mL, 0.44 M in Et<sub>2</sub>O). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 9:1) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.38** (61.9 mg, 0.23 mmol, 93%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O

**Mass:** 272.4 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1613, 1584, 1512, 1460, 1443, 1392, 1361, 1300, 1269, 1245, 1194, 1176, 1118, 1094, 1040, 951, 823, 806, 755, 700, 665, 638 cm<sup>-1</sup>

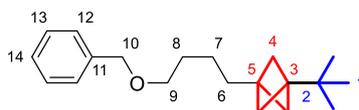
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 6.84 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>13</sub>), 2.56 (d<sub>app</sub>, *J* = 7.6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.60 – 1.49 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 1.49 – 1.41 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.39 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 0.83 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7 (C<sub>12</sub>), 135.1 (C<sub>9</sub>), 129.3 (2C, C<sub>10</sub>), 113.7 (2C, C<sub>11</sub>), 55.3 (C<sub>13</sub>), 47.7 (C<sub>3</sub>), 46.5 (3C, C<sub>4</sub>), 36.7 (C<sub>5</sub>), 35.3 (C<sub>8</sub>), 31.7 (C<sub>6</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 29.0 (C<sub>7</sub>), 26.0 (3C, C<sub>1</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 272 (2), 173 (3), 135 (12), 134 (100), 121 (30), 91 (7), 77 (6), 57 (5), 55 (7)

**HRMS:** Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 273.2213, Found: 273.2213

1-(4-(benzyloxy)butyl)-3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentane, **P.39**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.39** was prepared according to Procedure I from 4-(benzyloxy)butyl methanesulfonate **S.39** (56.83 mg, 0.22 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.63 mL, 0.42 M in Et<sub>2</sub>O). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 97:3) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.39** (54.0 mg, 0.19 mmol, 86%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O

**Mass:** 286.5 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1722, 1496, 1475, 1455, 1392, 1361, 1273, 1224, 1195, 1101, 1028, 732, 711, 696, 611 cm<sup>-1</sup>

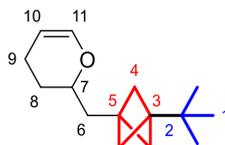
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 (d<sub>app</sub>, *J* = 4.4 Hz, 4H, H<sub>13</sub> and H<sub>12</sub>), 7.23 – 7.15 (m, *J* = 9.3, 6.2, 3.9 Hz, 1H, H<sub>14</sub>), 4.42 (s, 2H, H<sub>10</sub>), 3.38 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.54 (quint<sub>app</sub>, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 1.38 – 1.30 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.29 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.28 – 1.20 (m, 2H, H<sub>7</sub>), 0.74 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.8 (C<sub>11</sub>), 128.4 (2C, C<sub>13</sub> or C<sub>12</sub>), 127.7 (2C, C<sub>13</sub> or C<sub>12</sub>), 127.5 (C<sub>14</sub>), 72.9 (C<sub>10</sub>), 70.6 (C<sub>9</sub>), 47.6 (C<sub>3</sub>), 46.5 (3C, C<sub>4</sub>), 36.7 (C<sub>5</sub>), 32.0 (C<sub>6</sub>), 30.0 (C<sub>8</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 26.0 (C<sub>1</sub>), 23.4 (3C, C<sub>7</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 271 (1, M-15, -Me), 195 (1, M-91, -Bn), 123 (11), 121 (15), 107 (11), 95 (16), 93 (14), 91 (100), 83 (23), 81 (16), 79 (11), 69 (11), 67 (10), 57 (35), 55 (23)

**HRMS:** Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O Na [M+Na]<sup>+</sup>: 309.2189, Found: 309.2188

2-((3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)methyl)-3,4-dihydro-2H-pyran, **P.40**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.40** was prepared according to Procedure I from (3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl)methyl methanesulfonate **S.40** (64.5 mg, 0.22 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.63 mL, 0.42 M in Et<sub>2</sub>O) for 21 h. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 96:4 to 8:2) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.40** (16.3 mg, 0.07 mmol, 40% (52% brsm)) as a yellowish oil.

**Formula:** C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O

**Mass:** 220.4 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1650, 1474, 1460, 1391, 1361, 1271, 1254, 1238, 1224, 1196, 1065, 1031, 977, 927, 887, 825, 759, 725 cm<sup>-1</sup>

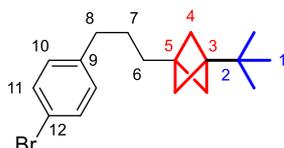
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.34 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 4.64 (dddd, *J* = 6.1, 4.8, 2.6, 1.3 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 3.87 – 3.73 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.12 – 2.00 (m, 1H, H<sub>9</sub>), 1.98 – 1.89 (m, 1H, H<sub>9'</sub>), 1.89 – 1.85 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 1.81 (dd, *J* = 14.4, 6.9 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.61 (dd, *J* = 14.3, 5.7 Hz, 1H, H<sub>6'</sub>), 1.59 – 1.53 (m, 1H, H<sub>8'</sub>), 1.47 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 0.82 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.9 (C<sub>11</sub>), 100.3 (C<sub>10</sub>), 74.2 (C<sub>7</sub>), 48.4 (C<sub>3</sub>), 47.6 (3C, C<sub>4</sub>), 37.5 (C<sub>6</sub>), 34.5 (C<sub>5</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 28.3 (C<sub>8</sub>), 26.0 (3C, C<sub>1</sub>), 19.8 (C<sub>9</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 220 (2), 121 (18), 107 (20), 95 (11), 93 (19), 91 (15), 83 (100), 81 (28), 79 (18), 67 (13), 57 (40), 55 (52)

**HRMS:** Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O [M+H]<sup>+</sup>: 221.1900, Found: 221.1900

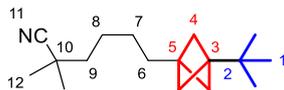
1-(3-(4-bromophenyl)propyl)-3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentane, **P.41**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.41** was prepared according to Procedure I from 3-(4-bromophenyl)propyl methanesulfonate **S.41** (64.5 mg, 0.22 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.63 mL, 0.42 M in Et<sub>2</sub>O). Purification



6-(3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)-2,2-dimethylhexanenitrile, **P.43**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.43** was prepared according to Procedure I from 6-bromo-2,2-dimethylhexanenitrile **S.15** (46.3 mg, 0.22 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.59 mL, 0.45 M in Et<sub>2</sub>O). Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 99:1) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.43** (47.8 mg, 0.19 mmol, 88%) as an off-white solid.

**Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>N

**Mass:** 247.4 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 46-47 °C

**IR** (neat): 1472, 1461, 1392, 1361, 1272, 1223, 1195, 1058, 943, 813, 728, 700 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 – 1.40 (m, 6H, H<sub>6</sub>, H<sub>7</sub>, H<sub>9</sub>), 1.37 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.33 (s, 6H, H<sub>12</sub>), 1.30 – 1.23 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 0.81 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

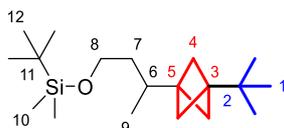
**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 125.4 (C<sub>12</sub>), 47.7 (C<sub>3</sub>), 46.5 (3C, C<sub>4</sub>), 41.2 (C<sub>9</sub>), 36.6 (C<sub>5</sub>), 32.5 (C<sub>10</sub>), 31.9 (C<sub>6</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 26.78 (2C + 1C, C<sub>12</sub> + C<sub>8</sub>), 26.0 (3C, C<sub>1</sub>), 25.5 (C<sub>7</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 246 (1, M-1), 232 (18), 190 (41), 173 (10), 134 (13), 131 (12), 124 (14), 123 (100), 121 (13), 119 (12), 109 (16), 107 (21), 105 (12), 95 (38), 93 (24), 91 (19), 84 (14), 83 (81), 82 (22), 81 (67), 79 (32), 77 (13), 69 (29), 68 (10), 67 (65), 57 (57), 55 (94), 53 (16)

**HRMS:** Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NNa [M+Na]<sup>+</sup>: 270.2192, Found: 270.2194

• Cross-coupling with secondary alkyl (pseudo)halides

*tert*-butyl(3-(3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)butoxy)dimethylsilane, **P.48**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.48** was prepared according to Procedure J from *tert*-butyl(3-iodobutoxy)dimethylsilane **S.18** (69.1 mg, 0.22 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.59 mL, 0.45 M in Et<sub>2</sub>O) for 6 h. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O up to 98:2) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.48** (34.1 mg, 0.11 mmol, 50%) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>OSi

**Mass:** 310.6 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1472, 1461, 1389, 1361, 1273, 1255, 1225, 1196, 1096, 1032, 1005, 987, 939, 899, 835, 774, 735, 662 cm<sup>-1</sup>

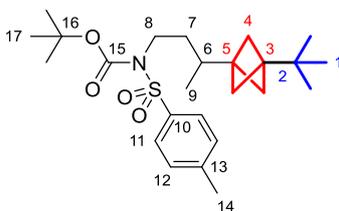
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.72 – 3.54 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 1.70 – 1.50 (m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>6</sub>), 1.33 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.20 – 1.12 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 0.89 (s, 9H, H<sub>1</sub>), 0.82 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 0.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 0.05 (s, 6H, H<sub>10</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 62.0 (C<sub>8</sub>), 46.7 (C<sub>3</sub>), 44.3 (3C, C<sub>4</sub>), 41.0 (C<sub>5</sub>), 36.7 (C<sub>7</sub>), 30.3 (C<sub>6</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 26.1 (3C, C<sub>1</sub> or C<sub>12</sub>), 26.0 (3C, C<sub>1</sub> or C<sub>12</sub>), 18.5 (C<sub>11</sub>), 16.3 (C<sub>9</sub>), -5.1 (C<sub>10</sub>), -5.2 (C<sub>10'</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 295 (1, M-15, -Me), 169 (12), 121 (13), 101 (27), 95 (10), 83 (16), 75 (100), 73 (19), 59 (10), 57 (25), 55 (12)

**HRMS:** Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>39</sub>OSi [M+H]<sup>+</sup>: 311.2765, Found: 311.2764

*tert*-butyl (3-(3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)butyl)(tosyl)carbamate, **P.49**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.49** was prepared according to Procedure **J** from *tert*-butyl (3-iodobutyl)(tosyl)carbamate **S.19** (99.7 mg, 0.22 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.59 mL, 0.45 M in Et<sub>2</sub>O) for 6 h. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 to 9:1) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.49** (52.8 mg, 0.12 mmol, 53%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>S

**Mass:** 449.7 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 77-83 °C

**IR** (neat): 1726, 1599, 1459, 1358, 1287, 1258, 1226, 1196, 1153, 1089, 1044, 1019, 957, 937, 851, 812, 771, 746, 722, 705, 674, cm<sup>-1</sup>

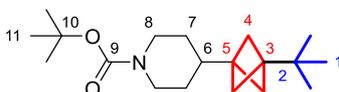
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 3.91 – 3.76 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 2.43 (s, 3H, H<sub>14</sub>), 1.88 – 1.75 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 1.60 – 1.50 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 1.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.38 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 1.33 (s, 9H, H<sub>17</sub>), 0.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, H<sub>9</sub>), 0.82 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.0 (C<sub>15</sub>), 144.0 (C<sub>10</sub>), 137.7 (C<sub>13</sub>), 129.3 (2C, C<sub>12</sub>), 127.9 (2C, C<sub>11</sub>), 84.0 (C<sub>16</sub>), 46.7 (C<sub>3</sub>), 46.2 (C<sub>8</sub>), 44.5 (3C, C<sub>4</sub>), 40.7 (C<sub>5</sub>), 34.2 (C<sub>7</sub>), 31.9 (C<sub>6</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 28.0 (3C, C<sub>17</sub>), 26.0 (3C, C<sub>1</sub>), 21.7 (C<sub>14</sub>), 16.3 (C<sub>9</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 334 (1, (M+1)-57-57, -*t*-Bu), 194 (47), 184 (28), 155 (70), 137 (19), 123 (21), 121 (33), 110 (38), 109 (43), 107 (15), 96 (14), 95 (32), 94 (17), 93 (22), 92 (11), 91 (100), 83 (16), 81 (19), 79 (16), 69 (10), 67 (16), 65 (18), 57 (46), 55 (30)

**HRMS:** Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>NO<sub>4</sub>S Na [M+Na]<sup>+</sup>: 472.2492, Found: 472.2506

*tert*-butyl 4-(3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)piperidine-1-carboxylate, **P.47**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.47** was prepared according to Procedure **J** from *tert*-butyl 4-iodopiperidine-1-carboxylate **S.29** (46.7 mg, 0.15 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.44 mL, 0.41 M in Et<sub>2</sub>O) for 1 h. Purification by flash chromatography on silica gel by dry loading (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 to 9:1) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.47** (35.6 mg, 0.12 mmol, 77%) as a white solid.

**Formula:** C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 307.5 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 94-97 °C

**IR** (neat): 1638, 1476, 1464, 1441, 1420, 1391, 1363, 1336, 1306, 1276, 1256, 1236, 1175, 1151, 1110, 1099, 1069, 10000, 980, 930, 908, 871, 814, 766, 732, 637 cm<sup>-1</sup>

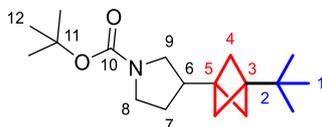
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.10 (brs, 2H, H<sub>8</sub>), 2.62 (brt, *J* = 12.2 Hz, 2H, H<sub>8</sub>'), 1.52 (brd, *J* = 13.0 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 1.44 (s, 9H, H<sub>11</sub>), 1.43 – 1.33 (m, 2H, H<sub>6</sub>), 1.32 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.03 (brqd, *J* = 12.6, 4.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 0.80 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.0 (C<sub>9</sub>), 79.2 (C<sub>10</sub>), 46.9 (C<sub>3</sub>), 44.2 (3C, C<sub>4</sub>), 44.0 (2C, C<sub>8</sub>), 39.6 (C<sub>5</sub>), 36.8 (C<sub>6</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 28.5 (3C, C<sub>11</sub>), 28.5 (2C, C<sub>7</sub>), 26.0 (3C, C<sub>1</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 307 (1), 251 (13), 195 (15), 194 (18), 150 (10), 133 (12), 126 (10), 107 (10), 82 (13), 57 (100), 56 (22)

**HRMS:** Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 308.2584, Found: 308.2584

*tert*-butyl 3-(3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)pyrrolidine-1-carboxylate, **P.51**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.51** was prepared according to Procedure **K** from *tert*-butyl 3-(tosyloxy)pyrrolidine-1-carboxylate **S.45** (51.2 mg, 0.15 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.51 mL, 0.41 M in Et<sub>2</sub>O) for 3.5 h. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 95:5 to 9:1) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.51** (20.3 mg, 0.07 mmol, 46%) as a yellowish oil.

**Formula:** C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 293.5 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1698, 1478, 1457, 1401, 1364, 1342, 1302, 1254, 1169, 1141, 1114, 1077, 976, 921, 878, 772, 733, 646 cm<sup>-1</sup>

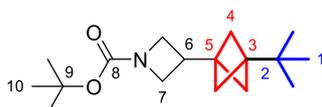
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.43 – 3.37 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 3.34 (dd, *J* = 10.7, 7.6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 3.24 (dt, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 3.00 (dd, *J* = 10.6, 7.7 Hz, 1H, H<sub>9'</sub>), 2.20 (dt, *J* = 14.6, 7.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.81 (dtd, *J* = 11.7, 7.1, 4.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 1.64 – 1.52 (m, 1H, H<sub>7'</sub>), 1.45 (s, 9H, H<sub>12</sub>), 1.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 6H, H<sub>4</sub>), 0.81 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154.7 (C<sub>10</sub>), 79.0 (C<sub>11</sub>), 48.5 (C<sub>9</sub>), 47.5 (C<sub>3</sub>), 45.8 (C<sub>8</sub>), 45.1 (3C, C<sub>4</sub>), 39.4 (C<sub>6</sub>), 37.4 (C<sub>5</sub>), 29.5 (C<sub>2</sub>), 28.6 (3C, C<sub>12</sub>), 28.5 (C<sub>7</sub>), 26.0 (3C, C<sub>1</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 293 (1), 237 (14), 222 (15), 178 (9), 153 (10), 136 (9), 119 (6), 109 (9), 57 (100), 55 (7)

**HRMS:** Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 316.2247, Found: 316.2247

*tert*-butyl 3-(3-(*tert*-butyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)azetidine-1-carboxylate, **P.50**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.50** was prepared according to Procedure **J** from *tert*-butyl 4-iodopiperidine-1-carboxylate **S.27** (62.3 mg, 0.22 mmol) and Grignard reagent **G.7** (0.63 mL, 0.42 M in Et<sub>2</sub>O) for 1 h. Purification by flash chromatography on silica gel by dry loading (PE/Et<sub>2</sub>O 97:3 to 95:5) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.50** (35.3 mg, 0.13 mmol, 57%) as a beige solid.

**Formula:** C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>

**Mass:** 279.4 g.mol<sup>-1</sup>

**mp:** 67-70 °C

**IR** (neat): 1703, 1478, 1459, 1396, 1360, 1298, 1267, 1255, 1225, 1198, 1165, 1127, 947, 912, 860, 773, 733 cm<sup>-1</sup>

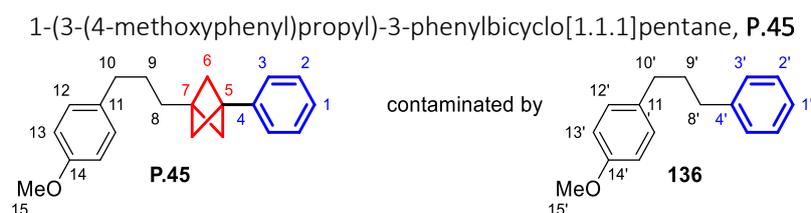
**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.87 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 3.59 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 2H, H<sub>7'</sub>), 2.55 (tt, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 1.43 (s, 6H, H<sub>4</sub>), 1.42 (s, 9H, H<sub>10</sub>), 0.83 (s, 9H, H<sub>1</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.6 (C<sub>8</sub>), 79.2 (C<sub>9</sub>), 51.4 (2C, C<sub>7</sub>), 48.1 (C<sub>3</sub>), 44.3 (3C, C<sub>4</sub>), 37.5 (C<sub>5</sub>), 29.6 (C<sub>2</sub>), 29.5 (C<sub>6</sub>), 28.5 (3C, C<sub>10</sub>), 25.9 (3C, C<sub>1</sub>)

**MS** (EI) *m/z*: 279 (1), 223 (5), 135 (5), 107 (6), 94 (9), 93 (13), 82 (12), 79 (7), 58 (5), 57 (100), 55 (7)

**HRMS:** Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 302.2091, Found: 302.2092

### III.2. Cross-coupling with the bicyclo[1.1.1]pentane Grignard reagents substituted by an aromatic group at C3, G.8 and G.9



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.45** was prepared according to Procedure **I** from 1-(3-iodopropyl)-4-methoxybenzene **S.1** (41.4 mg, 0.15 mmol), Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> (10 mol %) and Grignard reagent **G.8** (0.58 mL, 0.31 M in Et<sub>2</sub>O) for 24 h.

Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.2) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.45** (29.1 mg, 0.1 mmol, 66%) contaminated by **136** (12.1 mg, 0.05 mmol, 36%) as a yellowish oil.

**Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>O

**Mass:** 292.4 g.mol<sup>-1</sup>

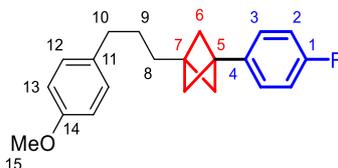
**IR** mixture **P.45/136** (neat): 1612, 1583, 1510, 1445, 1300, 1268, 1244, 1177, 1157, 1108, 1037, 908, 828, 808, 744, 698, 670 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** **P.45** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.28 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 7.28 – 7.18 (m, 3H, H<sub>3</sub> and H<sub>1</sub>), 7.18 – 7.11 (m, 2H, H<sub>12</sub>), 6.91 – 6.84 (m, 2H, H<sub>13</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.65 – 2.59 (m, 2H, H<sub>10</sub>), 1.93 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 1.69 – 1.55 (m, 4H, H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** **P.45** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.8 (C<sub>14</sub>), 141.6 (C<sub>11</sub>), 134.9 (C<sub>4</sub>), 129.4 (2C, C<sub>12</sub>), 128.1 (2C, C<sub>2</sub>), 126.2 (C<sub>1</sub>), 126.1 (2C, C<sub>3</sub>), 113.8 (2C, C<sub>13</sub>), 55.3 (C<sub>15</sub>), 52.2 (3C, C<sub>6</sub>), 41.7 (C<sub>5</sub>), 38.9 (C<sub>7</sub>), 35.3 (C<sub>10</sub>), 31.4 (C<sub>8</sub>), 29.0 (C<sub>9</sub>)

**MS** **P.45** (EI) *m/z*: 292 (1), 143 (31), 135 (11), 134 (100), 128 (9), 121 (38), 119 (6), 105 (15), 91 (14), 77 (13)

1-(4-fluorophenyl)-3-(3-(4-methoxyphenyl)propyl)bicyclo[1.1.1]pentane, **P.46**



Bicyclo[1.1.1]pentane **P.46** was prepared according to Procedure I from methanesulfonic acid 3-(4-methoxyphenyl)-propyl ester **S.37** (53.8 mg, 0.22 mmol) and Grignard reagent **G.9** (0.61 mL, 0.43 M in Et<sub>2</sub>O) for 24 h. Purification by flash chromatography on silica gel (PE/Et<sub>2</sub>O 50:0.2 and Et<sub>2</sub>O/EA 7:3) yielded bicyclo[1.1.1]pentane **P.46** (39.2 mg, 0.13 mmol, 57% (87% brsm)) as a colourless oil.

**Formula:** C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FO

**Mass:** 310.4 g.mol<sup>-1</sup>

**IR** (neat): 1611, 1584, 1511, 1463, 1442, 1300, 1269, 1245, 1219, 1177, 1152, 1132, 1109, 1087, 1037, 1015, 907, 833, 809, 732, 700, 666, 649 cm<sup>-1</sup>

**<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 – 7.10 (m, 4H, H<sub>3</sub> and H<sub>12</sub>), 6.98 (t<sub>app</sub>, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 6.87 (d<sub>app</sub>, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>13</sub>), 3.82 (s, 3H, H<sub>15</sub>), 2.61 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 1.90 (s, 6H, H<sub>6</sub>), 1.69 – 1.52 (m, 4H, H<sub>8</sub> and H<sub>9</sub>)

**<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.6 (d, *J* = 243.9 Hz, C<sub>1</sub>), 157.8 (C<sub>14</sub>), 137.5 (C<sub>4</sub>), 134.8 (C<sub>11</sub>), 129.4 (2C, C<sub>12</sub>), 127.6 (d, *J* = 7.8 Hz, 2C, C<sub>3</sub>), 114.6 (d, *J* = 21.1 Hz, 2C, C<sub>2</sub>), 113.8 (2C, C<sub>13</sub>), 55.3 (C<sub>15</sub>), 52.3 (3C, C<sub>6</sub>), 41.1 (C<sub>5</sub>), 38.8 (C<sub>7</sub>), 35.3 (C<sub>10</sub>), 31.3 (C<sub>8</sub>), 29.0 (C<sub>9</sub>)

**<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -116.88

**HRMS:** Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>FO [M+H]<sup>+</sup>: 311.1806, Found: 311.1805







## RÉSUMÉ

---

La majorité des médicaments sur le marché possède un ou plusieurs noyaux aromatiques au sein de leurs structures. Si ces motifs sont souvent essentiels à l'interaction des molécules avec leur cible, leur présence en trop grand nombre peut avoir des conséquences néfastes sur les propriétés physico-chimiques ou sur la toxicité des candidats médicaments. Il est donc intéressant de remplacer ces motifs par des bioisostères d'aryle, notamment par des cycles tendus (cyclopropanes, cyclobutanes, bicyclo[1.1.1]pentanes). Au cours de ce travail de thèse, deux méthodes permettant le couplage entre des (pseudo)-halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard incorporant des cycles tendus ont été développées. La première repose sur un système catalytique au cobalt et permet le couplage des bromures de cyclopropylmagnésium et de cyclobutylmagnésium et des réactifs de Grignard vinyliques avec des iodures d'alkyle. La seconde réaction, catalysée par un sel de cuivre, met en jeu des (pseudo)-halogénures d'alkyle et des réactifs de Grignard bicyclo[1.1.1]pentaniques. Ces deux réactions sont robustes, facile à mettre en œuvre et utilisent des catalyseurs simples et peu coûteux. La chimiosélectivité des couplages est particulièrement attractive et font de ces couplages des outils prometteurs en chimie médicinale.

## MOTS CLÉS

---

couplage croisé – cobalt – cuivre – réactif de Grignard – alkyle – bioisostère – cyclopropane – cyclobutane – bicyclo[1.1.1]pentane – études mécanistiques – voltampérométrie cyclique

## ABSTRACT

---

Most of the marketed drugs contain one or more aromatic rings in their structure. Even though, those moieties are often essential for a molecule to interact with its target, a too high number of aromatic rings can have a negative impact on the physico-chemical properties and on the toxicity of a drug candidate. It is therefore of high interest to replace a phenyl ring by bioisosteres, such as strained cycles (cyclopropane, cyclobutane, bicyclo[1.1.1]pentane). During the course of this thesis, two methods have been developed for the cross-coupling of alkyl (pseudo)-halides with several Grignard reagents containing strained cycles. The first method relies on a cobalt catalytic system and allow the cross-coupling of the cyclopropylmagnesium bromide as well as the cyclobutylmagnesium bromide with alkyl iodides. The cross-coupling has also been extended to the use of alkenyl Grignard reagents. The second method uses a copper salt to achieve the cross-coupling of alkyl (pseudo)-halides with bicyclo[1.1.1]pentane Grignard reagents. Both cross-coupling are robust, easy-to-handle and simple and cheap catalysts are used. As these cross-couplings are chemoselective they are promising powerful synthetic tools for medicinal chemists.

## KEYWORDS

---

cross coupling – cobalt – copper – Grignard reagent – alkyl – bioisoster – cyclopropane – cyclobutane – bicyclo[1.1.1]pentane – mechanistic studies – cyclic voltametry