

Université de Montréal

**Sels de tétraarylphosphonium : synthèse et application à
la synthèse de la (-)-coniine ;
capacité *trans*-directrice du groupement amide en
cyclopropanation d'oléfines**

par

David Marcoux

Département de chimie

Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiae Doctor* (Ph.D.)
en chimie

Août, 2009

© David Marcoux, 2009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Sels de tétraarylposphonium : synthèse et application à la synthèse de la (-)-coniine ;
capacité *trans*-directrice du groupement amide en cyclopropanation d'oléfines

présentée par :
David Marcoux

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Hélène Lebel, présidente-rapporteuse
André B. Charette, directeur de recherche
William D. Lubell, membre du jury
Sylvain Canesi, examinateur externe
Sjoerd Roorda, représentant du doyen de la FES

Résumé

Le développement ainsi que l'amélioration des différentes techniques de purification sont des défis importants pour la chimie d'aujourd'hui. Certaines des méthodes actuelles, tel que le greffage d'un réactif sur un support solide permettant d'accéder à un produit pur par simple filtration du milieu, comportent toutefois certains inconvénients. En effet, les propriétés de solubilité de ces polymères rendent la mise en œuvre des réactions plus difficiles. C'est dans ce contexte que le groupe du Pr. Charette a rapporté l'utilisation de réactifs liés à un sel de tétraarylphosphonium (TAP). Ces sels peuvent être solubilisés dans un solvant tel que le dichlorométhane et aisément retirés du milieu réactionnel par précipitation à l'aide d'éther diéthylique (Chapitre 1).

L'un des objectifs de cette thèse a donc été lié à la découverte de deux méthodes complémentaires qui, jusqu'à présent, sont considérées comme des méthodes de choix pour la synthèse des sels de TAP fonctionnalisés (Chapitre 2). L'une d'entre elles est utilisée par Soluphase inc., une entreprise qui commercialise ces sels de TAP. L'efficacité des sels en tant que support dans la synthèse de petites molécules a été démontrée lors de la synthèse d'un produit naturel, la (-)-coniine (Chapitre 3). L'isolement des intermédiaires synthétiques instables par simple précipitation à l'aide d'un support de TAP a permis de rendre cette synthèse plus efficace que celle déjà connue.

Dans le deuxième volet de cette thèse, plusieurs problèmes reliés à la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués ont été étudiés. Ces derniers font partie intégrale de plusieurs produits naturels et de médicaments. Cependant, leur formation par une réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant des réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur n'est pas tâche facile (Chapitre 4). En effet, cette réaction souffre d'un faible contrôle diastéréosélectif. Par le fait même, très peu de méthodologies de synthèse ont rapporté l'utilisation de ce type de réactifs diazoïques dans des réactions de cyclopropanation stéréosélectives.

L'étude du mécanisme de la réaction de cyclopropanation catalysée au Rh(II) a proposé des indices favorisant un modèle ayant des précédents dans la littérature (Chapitre 5). Ces études nous ont mené à la découverte de la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide lors des réactions de cyclopropanation d'oléfines.

Nous avons donc utilisé cette propriété afin de résoudre plusieurs problèmes rencontrés dans la littérature. Nous avons montré qu'elle permet l'accès à des dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements carboxyliques géminaux avec des sélectivités élevées (Chapitre 6). Ces produits étaient accessibles que par des séquences synthétiques nécessitant plusieurs étapes. De plus, nous avons démontrés que ces nouveaux dérivés cyclopropaniques sont des outils synthétiques fort utiles dans la synthèse de produits naturels d'intérêt biologique.

Cette formidable «capacité *trans*-directrice» du groupement amide nous a permis de résoudre le problème de la synthèse asymétrique de dérivés carboxyliques α -cyano cyclopropaniques (Chapitre 7). De plus, ce projet nous a menées à la découverte de l'effet de divers additif achiraux permettant d'augmenter la sélectivité dans certaines réactions. Cette réaction possède une vaste étendue et l'utilité de ces nouveaux dérivés cyclopropaniques a été démontrée par plusieurs transformations de groupements fonctionnels.

Mots-clés : Tétraarylposphonium, support, (-)-coniine, réactif diazoïque, dérivé cyclopropanique, cyclopropanation, rhodium(II), capacité *trans*-directrice, Bisabolanes.

Abstract

The development of new purification techniques is an important challenge for today's academic and industrial chemists. Present methods in which a given reagent is linked to a solid support to facilitate recovery still have some issues. Indeed, the solubility properties of these supports, mainly polymers, are not always reliable. In this context, the group of Pr. Charette has recently reported the use of a tetraarylphosphonium salt (TAP) as a solubility control group. TAPs are soluble in solvents such dichloromethane and can be quantitatively precipitated by the addition of diethyl ether (Chapter 1). However, the preparation of these TAPs still remains a synthetic challenge.

One of the goal of this thesis lead to the discovery of two complementary methods that are considered among the most versatile ways to access functionalized TAPs (Chapter 2). One of these methods is utilized by Soluphase Inc., which markets these salts. The efficiency of the TAP moiety as a solubility control group in the synthesis of small molecules has been demonstrated by the synthesis of (-)-coniine (Chapter 3). All of the synthetic intermediates were isolated by a simple precipitation/filtration sequence. The TAP-supported synthesis has proven to be more efficient than the unsupported one.

The second part of this thesis has focused on the synthesis of different 1,1-disubstituted cyclopropanes. Such cyclopropanes are a common motif in many natural products and synthetic drugs. However, the cyclopropanation reaction between an alkene and a metal carbene bearing two acceptor groups still remains a synthetic challenge (Chapter 4). Indeed, this reaction suffers from a low level of diastereocontrol. Therefore, little data have been reported to date on the stereoselective cyclopropanation with such carbenes.

Studying the Rh(II)-catalyzed cyclopropanation of alkenes, we have brought strong evidence in favor of a postulated model of this reaction (Chapter 5). This study has also led

to the discovery of the «*trans*-directing ability» of the amide group in Rh(II)-catalyzed cyclopropanation.

We have thus utilized this «*trans*-directing ability» of the amide group in the Rh(II)-catalyzed cyclopropanation to solve different problems observed in the literature. We first showed that it could enable the synthesis of 1,1-dicarboxy cyclopropanes (Chapter 6). Multi-step syntheses were previously necessary to access such products. We have also demonstrated that these new cyclopropanes are useful synthetic tools for the rapid synthesis of a variety of natural products and biologically active molecules.

We have also used this «*trans*-directing ability» of the amide group in Rh(II)-catalyzed cyclopropanation to enable the synthesis of 1-cyano-1-carboxy cyclopropanes (Chapter 7). Achiral additives were found to increase the selectivity of different metal catalyzed cyclopropanation reactions. The wide scope and synthetic utility of these new cyclopropanes has been further demonstrated by several functional group transformations.

Keywords : Tetraarylphosphonium, support, (–)-coniine, diazo reagents, cyclopropane, cyclopropanation, rhodium(II), *trans*-directing ability, Bisabolanes.

Résumé de vulgarisation

La route vers la découverte d'un médicament n'est pas de tout repos car elle nécessite plus de dix années de recherche et la synthèse de 10000 molécules afin d'en trouver une qui possèdera les qualités requises pour être un médicament. Cette longue période est due au temps consacré à la purification des composés. Or, plusieurs études ont été entreprises afin de diminuer cette durée beaucoup trop longue. C'est le cas du groupe du Pr. Charette, chez qui, un nouveau support à base d'un sel de tétraarylphosphonium (TAP) a été développé (Chapitre 1).

L'un des objectifs de cette thèse a donc été lié à la découverte de deux méthodes complémentaires qui, jusqu'à présent, sont considérées comme des méthodes de choix pour la synthèse des sels de TAP (Chapitre 2). L'une d'entre elles est utilisée par Soluphase inc., une entreprise qui commercialise ces sels. L'efficacité des sels en tant que support dans la fabrication de produits biologiquement actifs a été démontrée lors de la synthèse d'un produit naturel, la (-)-coniine (Chapitre 3). La purification s'est avérée grandement facilitée, ce qui a permis de rendre cette synthèse plus efficace que celle déjà connue.

Dans le deuxième volet de cette thèse, plusieurs problèmes reliés à la synthèse de dérivés cyclopropaniques ont été étudiés. Les dérivés cyclopropaniques sont des molécules possédant trois atomes de carbone reliés entre eux, formant un triangle. Chacune des pointes du triangle, représentant des atomes de carbone, peuvent être lié à deux autres atomes (des substituants). Ainsi, plusieurs variantes sont possibles. Ceux possédant trois substituants sur deux des trois atomes de carbone sont particulièrement difficiles à fabriquer. En effet, ces deux atomes de carbone deviennent ainsi chiraux, existant alors sous deux formes distinctes ; des énantiomères. Cela s'illustre un peu comme nos deux mains qui, bien qu'elles soient pratiquement identiques, ne sont pas superposables. Elles sont par contre l'image reflétée l'une de l'autre lorsque placée devant un miroir. Le même phénomène est observé avec les atomes de carbone chiraux qui sont assignés *R* ou *S* (tel

que droite et gauche pour nos mains). Il est très important de contrôler la formation de seulement l'une de ces deux formes puisque, par exemple, bien que la molécule *R* puisse être un médicament efficace, la molécule *S* pourrait être toxique, voir mortelle. Dans le cas des dérivés cyclopropaniques possédant trois substituants sur deux des trois atomes de carbone, quatre molécules différentes peuvent être formées (Chapitre 4). Nous avons alors entrepris des études permettant la fabrication sélective d'une seule de ces quatre molécules.

En étudiant davantage le mode d'action par lequel ces dérivés sont formés, nous avons découvert un nouvel outil : la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide (Chapitre 5). Nous avons alors utilisé cette propriété afin de résoudre plusieurs problèmes dans la fabrication de dérivés cyclopropaniques (Chapitre 5-6). De plus, ces nouvelles molécules ont permis l'accès rapide à des produits naturels actifs biologiquement contre le parasite *Babesia*. Cette nouvelle voie de synthèse est très efficace et pourrait permettre la préparation de nouveaux médicaments.

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	v
Résumé de vulgarisation.....	vii
Table des matières.....	ix
Liste des tableaux.....	xv
Liste des schémas.....	xviii
Liste des figures.....	xxii
Liste des abréviations.....	xxvi
Remerciements.....	xxxv
Partie 1 : Sels de tétraarylphosphonium : synthèse et application à la synthèse de la (-)-coniine.....	1
Chapitre 1 Supports en chimie organique.....	1
1.1. Qu'est-ce qu'un support en chimie organique?.....	1
1.2. Les différentes classes de supports.....	2
1.2.1. Supports à base de polymères.....	3
1.2.1.1. Polymères organiques.....	3
1.2.1.2. Polymères inorganiques.....	6
1.2.2. Supports à base de liquides ioniques.....	6
1.2.3. Supports à base de dérivés perfluoroalkyles.....	10
1.2.4. Supports à base de sels de type TAP.....	12
1.2.4.1. Caractéristiques de solubilité.....	13
1.2.4.2. Différents réactifs supportés sur dérivés TAP.....	15
1.3. Conclusion et objectifs.....	20
Chapitre 2 Synthèse de sels de type tétraarylphosphonium (TAP).....	22
2.1. Introduction sur les sels de phosphonium.....	22
2.2. Méthodes de synthèse de sels de type TAP.....	25

2.2.1. Méthodes de synthèse de dérivés TAP utilisant une quantité stœchiométrique de réactifs	25
2.2.2. Méthodes de synthèse des dérivés TAP catalysée par des métaux de transition	27
2.2.3. Problèmes associés aux méthodes existantes.....	32
2.3. Synthèse de dérivés TAP fonctionnalisés par catalyse au palladium	35
2.3.1. Résultats préliminaires	35
2.3.2. Optimisation de la réaction	36
2.3.3. Étendue de la réaction.....	39
2.3.4. Mécanisme de la réaction	41
2.3.5. Limitations de la méthodologie de synthèse.....	42
2.4. Synthèse de dérivés TAP fonctionnalisés par catalyse au nickel	45
2.4.1. Résultats préliminaires	46
2.4.2. Optimisation de la réaction	47
2.4.3. Étendue de la réaction.....	50
2.4.4. Mécanisme de la réaction	52
2.4.5. Limitations de la méthodologie de synthèse.....	56
2.5. Conclusion	56
Chapitre 3 Synthèse de la (-)-coniine à l'aide d'un support de type TAP.....	58
3.1. Synthèse organique sur supports organiques.....	58
3.1.1. Synthèse sur supports de type polymère organique	59
3.1.2. Synthèse sur supports de type liquide ionique et de dérivés perfluoroalkyles	63
3.2. Méthodologies de synthèse de dérivés pipéridines substitués en position 2 développées par le groupe du Pr. Charette.....	67
3.3. Utilisation d'un support de type TAP pour la synthèse de la (-)-coniine	72
3.3.1. Synthèse de l'amide supporté	72
3.3.2. Activation des divers amides supportés.....	73
3.3.3. Terminaison de la synthèse.....	78

3.4. Conclusion	80
Partie 2 : Capacité <i>trans</i> -directrice du groupement amide en cyclopropanation d'oléfines	81
Chapitre 4 Dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués	81
4.1. Introduction sur les dérivés cyclopropaniques.....	81
4.2. Importance des dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués.....	83
4.2.1. Présence de ce motif dans des molécules actives biologiquement.....	83
4.2.2. Utilité synthétique	85
4.3. Synthèse des dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués	86
4.3.1. Réactions utilisant des réactifs diazoïques possédant un groupement de type accepteur et un de type donneur	88
4.3.2. Réactions utilisant des réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur	98
4.3.3. Travaux du groupe du Pr. Charette	103
4.3.3.1. Réactions de cyclopropanation intramoléculaires.....	103
4.3.3.2. Réactions de cyclopropanation intermoléculaires.....	104
4.3.3.2.1. Étude de l'utilisation de réactifs diazoïques et de dérivés d'ylures d'iodonium	105
4.3.3.2.2. Synthèse de dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques de configuration relative <i>trans</i>	108
4.3.3.2.3. Synthèse de dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques de configuration relative <i>cis</i>	112
4.4. Conclusion et objectifs	115
Chapitre 5 Études mécanistiques de la réaction de cyclopropanation catalysée par un complexe de Rh(II) entre un réactif diazoïque et une oléfine.....	117
5.1. Introduction.....	117
5.2. Mécanisme de la formation du carbène métallique.....	117
5.3. Nature du carbène de Rh(II)	121
5.4. Mécanisme réactionnel impliquant une oléfine et un carbène métallique	126

5.4.1. Modèle proposé par le Pr. Doyle.....	128
5.4.2. Modèle proposé par le Pr. Davies	130
5.5. Modèle de contrôle de la stéréochimie absolue	131
5.6. Capacité <i>trans</i> -directrice de différents groupes	133
5.7. Conclusion	140
Chapitre 6 Capacité <i>trans</i> -directrice du groupement amide : application à la synthèse de dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements carboxyliques géminaux.....	142
6.1. Utilité synthétique des dérivés cyclopropaniques 1,1-diesters	142
6.2. Synthèse des dérivés cyclopropaniques 1,1-diesters.....	144
6.3. Précédents du groupe du Pr. Charette	148
6.4. Considérations mécanistiques.....	150
6.5. Capacité <i>trans</i> -directrice du groupement amide.....	153
6.5.1. Optimisation de la réaction	153
6.5.2. Étendue et limitations de la méthodologie de synthèse.....	162
6.5.3. Utilité synthétique des nouveaux dérivés cyclopropaniques	166
6.6. Conclusion	176
Chapitre 7 Capacité <i>trans</i> -directrice du groupement amide : application à la synthèse de dérivés carboxyliques α -cyano cyclopropaniques.....	178
7.1. Utilité synthétique des dérivés α -cyanoesters cyclopropaniques	178
7.2. Synthèse de dérivés cyclopropaniques possédant un groupement cyano.....	180
7.3. Synthèse de dérivés cyano α -carboxyliques cyclopropaniques.....	183
7.3.1. Résultats préliminaires	183
7.3.2. Optimisation de la réaction	184
7.3.3. Étude de l'effet de divers additifs	189
7.3.4. Étendue de la réaction.....	200
7.3.5. Utilité synthétique des nouveaux dérivés cyclopropaniques	205
7.4. Conclusion	208

Chapitre 8 Applications de la capacité <i>trans</i> -directrice du groupement amide dans les réactions de cyclopropanation : travaux futurs catalysés par un complexe de Rh(II).....	210
8.1. Introduction.....	210
8.2. Synthèse de dérivés d'acides α -trifluorométhyles cyclopropaniques.....	211
8.2.1. Travaux décrits dans la littérature.....	211
8.2.2. Stratégie suggérée.....	212
8.3. Synthèse de dérivés cyclopropaniques <i>via</i> une réaction intramoléculaire.....	213
8.3.1. Travaux décrits dans la littérature.....	213
8.3.2. Stratégie suggérée et résultats préliminaires.....	214
8.4. Synthèse de dérivés d'acides phosphoriques α -aminés cyclopropaniques.....	215
8.4.1. Travaux décrits dans la littérature.....	215
8.4.2. Stratégie suggérée et résultats préliminaires.....	216
8.5. Synthèse de dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques et de dérivés d'acides α -hydroxylés cyclopropaniques.....	218
8.6. Études d'additifs dans la réaction de cyclopropanation catalysée au Rh(II).....	219
8.7. Conclusion.....	221
Chapitre 9 Conclusion générale.....	222
9.1. Partie 1 : Utilisation de sels de tétraarylphosphonium comme groupement de contrôle de la solubilité.....	222
9.1.1. Synthèse de sels de tétraarylphosphonium fonctionnalisés.....	222
9.1.2. Synthèse de la (-)-coniine sur support de type TAP.....	223
9.2. Partie 2 : Les dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués.....	224
9.2.1. Mécanisme de la réaction de cyclopropanation entre un carbène métallique disubstitué et une oléfine.....	224
9.2.2. Synthèse de dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements carboxyliques géminaux.....	225
9.2.3. Synthèse de dérivés cyclopropaniques possédant un groupement cyano.....	226

9.2.4. Autres applications de la «capacité <i>trans</i> -directrice» du groupement amide en réaction de cyclopropanation.....	227
Partie expérimentale	228
Bibliographie.....	231

Liste des tableaux

Tableau 1. Résumé des avantages et inconvénients des divers types de supports.....	21
Tableau 2. Synthèse de dérivés TAP selon la méthode du groupe de Horner.....	28
Tableau 3. Synthèse de dérivés TAP selon la méthode du groupe de Cassar.....	29
Tableau 4. Synthèse de dérivés TAP selon la méthode de Migita.....	31
Tableau 5. Résultats préliminaires utilisant les conditions de Migita.....	36
Tableau 6. Optimisation de la réaction de couplage catalysée par le palladium.....	38
Tableau 7. Étendue de la réaction de couplage catalysée au Pd.....	40
Tableau 8. Optimisation de la température avec l'alcool 23e-Br	43
Tableau 9. Optimisation du solvant réactionnel.....	46
Tableau 10. Optimisation de la réaction de couplage catalysée par le nickel.....	48
Tableau 11. Étendue de la réaction catalysée au Ni.....	51
Tableau 12. Résumé des avantages et inconvénients des divers types de supports dans la synthèse de dérivés peptidiques et d'autres petites molécules.....	67
Tableau 13. Synthèse diastéréosélective de dérivés pipéridines substitués en position 2...	69
Tableau 14. Différences entre les conditions réactionnelles sur support et sans support....	75
Tableau 15. Activation de l'amide 110	76
Tableau 16. Réaction d'hydrogénation de 120	78
Tableau 17. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque 151a et le $Rh_2(DOSP)_4$	90
Tableau 18. Variation du groupement électrodonneur du réactif diazoïque 151	91
Tableau 19. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant les réactifs diazoïques 166a-e possédant un groupement de type accepteur autre qu'un groupement ester.....	95
Tableau 20. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque 168	96
Tableau 21. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque 170	97
Tableau 22. Diastéréosélectivité de la réaction en fonction de différents GEAs.....	99
Tableau 23. Réaction de cyclopropanation d'alcène catalysée par un complexe de Co(II)/porphyrine.....	101

Tableau 24. Étude de différents catalyseurs pour la synthèse énantiosélective de 185a ...	102
Tableau 25. Réaction de cyclopropanation intramoléculaire utilisant les réactifs diazoïques 186a-f	104
Tableau 26. Comparaison entre les dérivés diazoïques 174 et les dérivés d'ylures d'iodonium formés à partir de 188 en réaction de cyclopropanation diastéréosélective....	106
Tableau 27. Comparaison entre le dérivé diazoïque 176a et le dérivé d'ylure d'iodonium formé à partir de 192 en réaction de cyclopropanation diastéréosélective	106
Tableau 28. Comparaison entre les dérivés diazoïques 189 et les dérivés d'ylures d'iodonium formés à partir de 190 en réaction de cyclopropanation diastéréosélective....	107
Tableau 29. Étude de différents catalyseurs de Rh(II) chiraux dans la réaction de cyclopropanation utilisant les réactifs diazoïques 176a-c	108
Tableau 30. Réaction de cyclopropanation catalysée au Cu(I) utilisant le précurseur 192	110
Tableau 31. Réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 174e .	114
Tableau 32. Différence entre les carbènes métalliques de type Schrock et de type Fischer	122
Tableau 33. Réaction de cyclopropanation utilisant les réactifs diazoïques 177a-d	135
Tableau 34. Réaction de cyclopropanation utilisant les réactifs diazoïques 174a, b, e-h .	136
Tableau 35. Synthèse des dérivés cyclopropaniques 185 utilisant la méthodologie de synthèse développée par le groupe de Müller	145
Tableau 36. Résolution cinétique des dérivés cyclopropaniques 185	147
Tableau 37. Optimisation de la réaction de cyclopropanation stéréosélective utilisant le réactif diazoïque 226a	154
Tableau 38. Synthèse des différents dérivés diazoïques 226	156
Tableau 39. Étude de la structure des réactifs diazoïques 226 sur la formation énantio- et diastéréosélective des dérivés cyclopropaniques 227	158
Tableau 40. Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 226f	160

Tableau 41. Étendue de la réaction de cyclopropanation stéréosélective utilisant le réactif diazoïque 226f	163
Tableau 42. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque 291	181
Tableau 43. Réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 294 ...	182
Tableau 44. Synthèse de différents réactifs diazoïques 298a-c	185
Tableau 45. Optimisation du catalyseur dans la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 298a	186
Tableau 46. Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 298a et le $\text{Rh}_2(\text{TCPTV})_4$	187
Tableau 47. Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 298b	188
Tableau 48. Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 298c	189
Tableau 49. Étude de l'effet d'additifs achiraux sur la sélectivité dans la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 298c	193
Tableau 50. Étude de l'effet d'un additif achiral sur la sélectivité dans la réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque 226f	198
Tableau 51. Étude de l'effet d'additifs achiraux sur la sélectivité dans la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 151a	199
Tableau 52. Étendue de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque 298c	201
Tableau 53. Optimisation de la température de la réduction du groupement cyano du dérivé cyclopropanique 299c	207

Liste des schémas

Schéma 1. Réaction d'estérification à l'aide d'un réactif de type carbodiimide.....	1
Schéma 2. Principe général des supports en chimie organique.....	3
Schéma 3. Synthèse d'un peptide sur support de type polymère organique réticulé.....	4
Schéma 4. Exemple d'une réaction utilisant un support de type polymère soluble	5
Schéma 5. Principe d'une réaction utilisant un support de type liquide ionique.....	8
Schéma 6. Caractéristiques de solubilité qualitative du BrTTP	13
Schéma 7. Réaction de Corey-Fuchs utilisant le PPh₃-TAP	17
Schéma 8. Utilisation du CITPP dans divers couplages catalysés au Pd : (a) Pd(OAc) ₂ (10 mol %), NaOAc (3 équiv.), DMF, O ₂ (1 atm), 130 °C, 12 h, (b) Pd(OAc) ₂ (10 mol %), NaOAc (3 équiv.), DMF, 100 °C, 12 h, (c) Pd(OAc) ₂ (5 mol %), Et ₃ N (2 équiv.), DMF, 100 °C, 12 h. ⁴⁷	24
Schéma 9. Synthèse de dérivés triphénylphosphines via un dérivé TAP.....	25
Schéma 10. Analyse rétrosynthétique des réactifs sur support de type TAP.....	33
Schéma 11. Synthèse du dérivé TAP 26e	34
Schéma 12. Mécanisme de la réaction de couplage catalysée par le palladium.....	42
Schéma 13. Différentes stratégies tentées pour la synthèse de PPh₃-TAP	44
Schéma 14. Mécanisme de la réaction proposé par le Pr. Horner	52
Schéma 15. Mécanisme de la réaction proposé par le Pr. Allen.....	53
Schéma 16. Mécanisme de la réaction de couplage catalysé au Ni proposé d'après nos observations.....	55
Schéma 17. Synthèse de phénylpyrazolones 57 sur support de type PSR	59
Schéma 18. Synthèse de différentes sulfonamides sur support de type PEG.....	60
Schéma 19. Synthèse de PGE ₂ -OMe (68) sur support de PSNR de M _{MM} faible	61
Schéma 20. Synthèse d'un dérivé peptidique sur un support à base de liquide ionique.....	64
Schéma 21. Synthèse d'isoxazolines sur un support de type perfluoroalkyle.....	64
Schéma 22. Réaction de type Ugi sur un support à base de dérivés perfluoroalkyles.....	65
Schéma 23. Synthèse d'un dérivé trisaccharide sur support de type perfluoroalkyles.....	66

Schéma 24. Méthodologies développées par le groupe du Pr. Charette utilisant l'intermédiaire 89	68
Schéma 25. Utilité synthétique de la dihydropyridine 98a	70
Schéma 26. Synthèse de la (-)- <i>N</i> -Boc-coniine (99).....	71
Schéma 27. Synthèse des amides 110 et 111	72
Schéma 28. Formation du sel de pyridinium 114	75
Schéma 29. Mécanisme de formation du dérivé oxazoline 115	77
Schéma 30. Complétion de la synthèse et isolement de la (-)- <i>N</i> -Boc-coniine (99).....	79
Schéma 31. Ouverture d'un dérivé cyclopropanique électrophile à l'aide d'un nucléophile et d'un acide de Lewis (AL).....	85
Schéma 32. Différentes méthodes de formation de dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués	87
Schéma 33. Formation d'un carbène métallique	88
Schéma 34. Synthèse de dérivés d'acides aminés cyclopropaniques à l'aide de 153g	92
Schéma 35. Cycloaddition [4+3] utilisant le dérivé diazoïque 151b	93
Schéma 36. Formation stéréosélective et utilité synthétique du dérivé cyclopropanique 163	94
Schéma 37. Approche synthétique des isomères d'acides aminés 156 et 159	105
Schéma 38. Formation d'isoxazoline à partir de 194a	112
Schéma 39. Synthèse du dérivé d'acide aminé cyclopropanique 205	115
Schéma 40. Mécanisme de la formation d'un carbène de Rh(II)	118
Schéma 41. Réaction à l'équilibre menant à la décomposition du réactif diazoïque 211 ..	121
Schéma 42. Mécanisme de la formation du dimère 210	123
Schéma 43. Mécanisme de la réaction impliquant un carbène de Rh(II) et une oléfine....	126
Schéma 44. Deux modes d'interactions possibles pour une cycloaddition [2+1]	127
Schéma 45. Modèle d'état de transition proposé par le Pr. Doyle.....	129
Schéma 46. Effet stéréoélectronique de Doyle expliquant la diastéréosélectivité de la réaction.....	129

Schéma 47. Modèle d'état de transition proposé par le Pr. Davies	130
Schéma 48. Modèle de l'état de transition proposé par le Pr. Davies permettant d'expliquer la stéréochimie absolue du dérivé cyclopropanique 153g	131
Schéma 49. Modèle de l'état de transition proposé par le groupe de Charette	134
Schéma 50. Synthèse du réactif diazoïque 230	139
Schéma 51. Mécanisme proposé par le groupe du Pr. Charette	141
Schéma 52. Utilité synthétique du dérivé cyclopropanique 185a	142
Schéma 53. Synthèse de la sertraline par le groupe de Corey	144
Schéma 54. Stratégies de synthèse énantiosélective du dérivé cyclopropanique 185a	146
Schéma 55. Synthèse du dérivé cyclopropanique 185a par catalyse au Cu(I)	148
Schéma 56. États de transition possibles lors de la réaction entre le réactif diazoïque 184 et une oléfine	151
Schéma 57. Stratégie utilisant un carbène de Rh(II) possédant deux groupements différents ayant des capacités <i>trans</i> -directrices différentes	152
Schéma 58. Mécanisme réactionnel de transfert diazoïque	157
Schéma 59. Utilité synthétique du dérivé cyclopropanique 227f	167
Schéma 60. Utilité synthétique du dérivé cyclopropanique <i>cis</i> - 265	169
Schéma 61. Mécanisme d'hydrolyse de la réaction de Gassman	172
Schéma 62. Synthèse formelle du (<i>S</i>)-(+)-curcumène, du (<i>S</i>)-(+)-nuciféral, du (<i>S</i>)-(+)-nuciférol et du (+)-érogorgiaène	174
Schéma 63. Synthèse formelle du (\pm)-xanthorrhizol et de la (\pm)-2-hydroxycalamène	176
Schéma 64. Utilité synthétique potentielle du dérivé α -cyanoester cyclopropanique <i>trans</i> - 283	178
Schéma 65. Réactivité du dérivé cyclopropanique <i>cis</i> - 283	179
Schéma 66. Rôle potentiel du TfNH ₂ dans la réaction de cyclopropanation	197
Schéma 67. Utilité synthétique du dérivé cyclopropanique 299c	206
Schéma 68. Applications connexes des différents projets suggérés	210
Schéma 69. Synthèse du réactif diazoïque 318	215

Schéma 70. Synthèse du dérivé d'acide phosphorique α -aminé cyclopropanique 327	216
Schéma 71. Synthèse du dérivé cyclopropanique 342 en route vers le produit naturel 343	220

Liste des figures

Figure 1. Structure générale de différents polymères organiques a) PSR b) PPh₃-PSR c) PSNR d) PEG	4
Figure 2. Immobilisation d'un réactif sur silice : a) principe général b) exemple de réactif de type TEMPO ^{8a}	6
Figure 3. Principales sous-catégories de liquides ioniques	7
Figure 4. Exemples de supports de type liquides ioniques : a) réactif de type DAIB b) réactif de type TEMPO c) liquide ionique CYPHOS® IL 103.....	8
Figure 5. Supports de type perfluoroalkyle : a) principe générale b) réactif de type oxaziridine et catalyseur de Rh	10
Figure 6. Représentation du principe sous-jacent aux supports de type perfluoroalkyle a) à 25 °C b) à 36 °C	11
Figure 7. Représentation des sels de type TAP comme support organique.....	12
Figure 8. Graphique du pourcentage de précipitation en fonction du rapport Et ₂ O/DCM ..	14
Figure 9. Démonstration de la précipitation sélective : a) BrTPP et colorant rouge sudan-7b dans le DCM b) précipitation après ajout de 2 volumes d'Et ₂ O c) sudan-7b dans le filtrat d) BrTPP récupéré après filtration e) BrTPP resolubilisé dans le DCM.....	15
Figure 10. Réactifs et catalyseurs supportés sur dérivés TAP développés par le groupe du Pr. Charette.....	16
Figure 11. Utilisation des sels de type TAP en tant que support organique	18
Figure 12. Groupements <i>o</i> -basiques ne permettant pas la réaction d'Allen	30
Figure 13. Dérivés aryles activés fonctionnalisés ne réagissant pas dans la réaction catalysée au Pd	43
Figure 14. Dérivés aryles activés fonctionnalisés ne permettant pas la réaction catalysée au Ni	56
Figure 15. Spectre RMN ¹ H de l'intermédiaire synthétique 66 dans la synthèse supportée de PGE ₂ -OMe (68)	62
Figure 16. Dérivés de la PGE ₂ synthétisés par le groupe de Janda	63

Figure 17. Spectre RMN ^1H de la molécule 112 isolée par simple séquence de précipitation/filtration	74
Figure 18. Représentation des deux tensions de cycle majeures.....	82
Figure 19. Représentation du modèle de Coulson et Moffit	82
Figure 20. Analyse conformationnelle de la molécule d'éthane	83
Figure 21. Molécules d'intérêt biologique possédant un dérivé cyclopropanique 1,1-disubstitué	84
Figure 22. Structure de différents catalyseurs à base de Rh(II)	89
Figure 23. Différents carbènes de Cu(I) et de Ru(II) caractérisés par diffraction des rayons-X	118
Figure 24. Réactivité face à la décomposition d'un réactif diazoïque en fonction de différents ligands sur le Rh(II)	119
Figure 25. Ordre de réactivité de différents réactifs diazoïque face à leur décomposition par le Rh(II).....	120
Figure 26. Exemples de carbènes métalliques de type Schrock.....	122
Figure 27. Exemples de carbènes métalliques de type Fischer	123
Figure 28. Réactivité relative de différents carbènes de Rh(II)	125
Figure 29. Ordre de réactivité de diverses oléfines en réaction de cyclopropanation avec des carbènes de Rh(II)	125
Figure 30. Valeurs de ρ de réactions catalysés par $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ utilisant divers réactifs diazoïques et des alcènes aromatiques.....	127
Figure 31. Effet isotopique de ^{13}C dans la réaction utilisant le réactif diazoïque 151a	128
Figure 32. Distributions possibles des quatre ligands de symétrie C_1	131
Figure 33. Représentation des structures par rayons-X et symétrie de différents complexes	132
Figure 34. Conformations possibles d'un carbène métallique possédant un groupement cétone et un groupement ester.....	134
Figure 35. Structure de 181c analysée par diffraction des rayons-X.....	136

Figure 36. Valeur de la $\nu_{C=O}$ de diverses fonctions carbonyles	137
Figure 37. Graphique de la diastéréosélectivité en fonction de l'absorption IR.....	138
Figure 38. Molécules naturelles et synthétiques préparées grâce à la nature électrophile d'un dérivé cyclopropanique possédant deux groupements esters géminaux.....	143
Figure 39. Structure de 226f déterminée par analyse par diffraction des rayons-X.....	157
Figure 40. Modèle proposé de l'état de transition de la réaction formant le dérivé cyclopropanique 227f	161
Figure 41. Concentration d'inhibition à 50% de la recapture de la sérotonine 5-HT de diverses molécules	168
Figure 42. Structure de 264 déterminée par analyse par diffraction des rayons-X	169
Figure 43. Versatilité de la séquence synthétique	175
Figure 44. Stéréochimie relative du dérivé cyclopropanique 299a déterminée par analyse par diffraction des rayons-X.....	184
Figure 45. Spectre RMN 1H du dérivé diazoïque 298c en présence de 10% de TfNH ₂	190
Figure 46. Interactions entre le réactif diazoïque 298c et le TfNH ₂ observées par analyse RMN 1H : 298c en bleu et 298c + TfNH ₂ en rouge.....	196
Figure 47. Conformation du carbène métallique formé à partir des réactifs diazoïques 298	203
Figure 48. Structure du dérivé cyclopropanique 305i déterminé par analyse par diffraction des rayons-X.....	204
Figure 49. Modèle de l'état de transition postulé pour la réaction de cyclopropanation du styrène (152a).....	204
Figure 50. Structure du dérivé cyclopropanique 306 déterminé par une analyse par diffraction des rayons-X	206
Figure 51. Modèle de l'état de transition de la réaction impliquant le réactif diazoïque 318	214
Figure 52. Inhibition à 50% de l'enzyme protéase VHC NS3	216
Figure 53. Exemples de réactifs diazoïques chiraux pouvant être utilisés.....	218

Figure 54. Différents acides de Brønsted chiraux pouvant être utilisés dans la réaction de cyclopropanation employant le réactif diazoïque **299c**221

Liste des abréviations

1°	primaire
2°	secondaire
3°	tertiaire
$\nu_{C=O}$	élongation du carbonyle
$[\alpha]_D$	rotation optique; raie D du sodium
Å	Armstrong
AA	acide aminé
Ac	acétyle
acac	acétoacétate
ACC	acide carboxylique α -aminé du cyclopropane (acronyme anglais d' <i>amino cyclopropane carbocylate</i>)
Ad	adamantyle
aq.	aqueux ou aqueuse
AL	acide de Lewis
Ar	aryle
Boc	<i>t</i> -butyloxycarbonyle
Bn	benzyle
BNAZ	benzyl (<i>S</i>)-2-oxaazetidine-4-carboxylate
BNOX	(<i>R</i>)-4-benzyl-2-oxazolidinone
BPTPA	(<i>S</i>)- <i>N</i> -biphthaloylphenylalanine
BPTTL	(<i>S</i>)- <i>N</i> -biphthaloyl- <i>tert</i> -leucine
BPTV	(<i>S</i>)- <i>N</i> -biphthaloylvaline
BrNTTL	(<i>S</i>)- <i>N</i> -4-bromo-1,8-naphthoyl- <i>tert</i> -leucine
Bu	butyle
Bz	benzoyle

<i>c</i>	<i>cyclo</i>
CAM	molybdate de cérium et d'ammonium
cat.....	catalyseur
CCM.....	chromatographie sur couche mince
CDI	carbonyldiimidazole
CHAZ.....	cyclohexyle (S)-2-oxaazetidine-4-carboxylate
CIC.....	Institut Canadienne de Chimie (acronyme anglais de <i>canadian institute of chemistry</i>)
cm	centimètre
conc.....	concentration
conv.....	conversions
CRSNG	Conseil de Recherche en Science Naturelle et Génie
CSC	Société Canadienne de Chimie (acronyme anglais de <i>canadian society of chemistry</i>)
CYPHOS.....	décanoate de trihexyldécylphosphonium
d	<i>diem</i> ou jour
DAIB.....	diacétoxyiodobenzène
dba.....	dibenzylidèneacétone
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-ene
DCC	<i>N, N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DEAD	diéthyl-1,2-diazènedicarboxylate
DIBAL	diisobutylaluminium
DIC	diisopropylcarbodiimide
DIPEA.....	diisopropyléthylamine

DMAP	<i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine
DMB	diméthylbutane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DOSP	1-[(4-dodécylphényl)-sulfonyl]-(2 <i>S</i>)- pyrrolidinecarboxylate
DPPA	Diphényl phosphorazidate
DPTI.....	(<i>R</i>),(<i>R</i>)-diphényl- <i>N</i> -triflylimidazolidinone
<i>E</i>	<i>entgegen</i>
ee.....	excès énantiomères
EFE	enzyme de formation d'éthylène (acronyme anglais de ethylene-forming enzyme)
éq.	équation
équiv.....	équivalent
E_N^T	polarité empirique
Et.....	éthyle
EMIM.....	1-éthyl-3-méthylimidazolium
esp.....	α , α , α' , α' -Tétraméthyl-1,3- benzenedipropanoate
ES.....	électronébulisation (acronyme anglais d' <i>Electrospray</i>)
FBNAZ	4'-fluorobenzyl (<i>S</i>)-2-oxaazetidine-4- carboxylate
FES	Faculté d'étude supérieure
FT-IR	infra-rouge à transformée de Fourier
g	gramme
GC.....	chromatographe en phase gazeuse
GEA	groupement électroattracteur

GED	groupement électrodonneur
GF	groupement fonctionnel
GP	groupement protecteur
HOBT.....	Hydroxybenzotriazole
HOMO	plus haute orbitale moléculaire occupée (acronyme anglais de <i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>). On dit aussi haute occupée (HO)
HPLC	chromatographie en phase liquide à haute performance (acronyme anglais de <i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
Hg	mercure
h ν	lumière
HRMS	spectroscopie (ou spectre) de masse à haute résolution (acronyme anglais de <i>High Resolution Mass Spectroscopy</i>)
Hz.....	hertz
IBAZ	<i>iso</i> -butyl (<i>S</i>)-2-oxaazetidine-4-carboxylate
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butyle
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propyle
IR.....	infra rouge
<i>J</i>	constante de couplage
L.....	ligand
L*	ligand chiral
LAH	hydrure d'aluminium de lithium
LI	liquide ionique
LG.....	groupement partant (acronyme anglais de <i>Leaving Group</i>)

LiHMDS.....	lithium hexamethyldisilazide
LRMS.....	spectroscopie (ou spectre) de masse à basse résolution
LUMO.....	plus basse orbitale moléculaire inoccupée (acronyme anglais de <i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>). On dit aussi basse vacante (BV)
<i>m</i> -CPBA.....	acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque
Me.....	méthyle
MEAZ.....	methyl 2-oxaazetidine-4-carboxylate
MEPY.....	(<i>S</i>)-méthyl-2-pyrrolidone-5-carboxylate
MEOX.....	(<i>S</i>)-4-méthyl-2-oxazolidinone
MIRC.....	Fermeture de cycle initié par une addition de Michael (acronyme anglais de <i>Michael initiated ring closure</i>).
MHz.....	mégahertz
M_{MM}	masse moléculaire moyenne
Ms.....	mésityl
nbd.....	norbornadiène
NEPAZ.....	<i>tert</i> -butyl (<i>S</i>)-2-oxaazetidine-4-carboxylate
NIH.....	institut national de la santé (acronyme anglais de <i>national institute of health USA</i>).
NTPA.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -1,8-naphthoylphénylalanine
NTTL.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -1,8-naphthoyl- <i>tert</i> -leucine
NTV.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -1,8-naphthoylvaline
Nu.....	nucléophile
Oct.....	octanoate
$P_{éb}$	point d'ébullition

PEG.....	polyéthylène glycol
PGE ₂	prostaglandine E ₂
Ph.....	phényle
Piv.....	pivaloate
pKa.....	potentiel de la constante d'acidité
PMA.....	acide phosphomolybdique
ppm.....	partie par million
PPTS.....	acide de pyridinium paratoluène sulfonique
Pr.....	professeur
PSR.....	polystyrène réticulé
PSNR.....	polystyrène non réticulé
PTAD.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -phthaloyladamantane
PTPA.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -phthaloylphénylalanine
PTTL.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -phthaloyl- <i>tert</i> -leucine
PTV.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -phthaloylvaline
pyr.....	pyridine
R ²	coefficient de corrélation
<i>R</i>	<i>rectus</i>
R.....	substituant
R ^L	substituant gros (abréviation anglaise de <i>Large Susbtituant</i>)
R ^s	substituant petit (abréviation anglaise de <i>Small Susbtituant</i>)
<i>R_f</i>	rapport frontal (abréviation anglaise de <i>Retarding Factor</i>)
<i>rac</i>	racémique
rd.....	rapport de diastéréomères
rdt.....	rendement

Réf.....	référence
Ru.....	ruthénium
<i>S</i>	<i>sinister</i>
sec.....	seconde
RMN.....	résonance magnétique nucléaire
SFC.....	chromatographie en phase fluide supercritique
SM.....	spectroscopie de masse
Sm.....	samarium
Sn.....	étain
S _N 2.....	substitution nucléophile de second ordre
S _N Ar.....	substitution nucléophile aromatique
<i>t</i> -Bu.....	<i>tert</i> -butyle
TAP.....	tétraarylphosphonium
TAAP.....	triarylkylphosphonium
TBAF.....	fluorure de tétrabutylammonium
TBS.....	<i>t</i> -butyldiméthylsilyle
TBSP.....	1-[(4- <i>tert</i> -butylphényl)-sulfonyl]-(2 <i>S</i>)- pyrrolidinecarboxylate
TCPTAD.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -tétrachlorophthaloyladamantane
TCPTPA.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -tétrachlorophthaloylphénylalanine
TCPTTL.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -tétrachlorophthaloyl- <i>tert</i> -leucine
TCPTV.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -tétrachlorophthaloylvaline
Temp.....	température
Tf.....	triflyl
TFA.....	acide trifluoroacétique
TFPTPA.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -tétraflorophthaloylphénylalanine
TFPTTL.....	(<i>S</i>)- <i>N</i> -tétraflorophthaloyl- <i>tert</i> -leucine

TFPTV	(<i>S</i>)- <i>N</i> -tétraflorophthaloylvaline
TFT	trifluorotoluène
THF	tétrahydrofurane
Ts	tosyle
TM	tamis moléculaire
TMS	triméthylsilyle
TPA	acide triphénylméthanecarboxylique
TPP	tétraphénylphosphonium
VCH	Virus C de l'hépatite
X	halogénure
Z	<i>zusammen</i>

À tous mes proches,

Remerciements

J'aimerais débiter par remercier mon directeur de recherche, le Pr. André Charette, pour m'avoir donné l'opportunité d'effectuer mon doctorat dans son groupe. Je lui suis très reconnaissant pour les ressources instrumentales mises à notre disposition et de m'avoir permis de présenter mes résultats dans plusieurs congrès scientifiques. Cet environnement de recherche stimulant avec des réunions de recherches et de littératures nombreuses ont été indispensables à mon épanouissement intellectuel.

Un gros merci à Barbara Bessis qui déborde beaucoup de ses fonctions d'adjointe administrative afin de nous aider à tous moments. Merci pour tes nombreux services rendus, ta bonne humeur et pour nos agréables discussions autour de la machine à café!

Je tiens également à remercier mes collègues du laboratoire C avec qui j'ai passé énormément de mon temps. Ils m'ont permis d'apprendre d'avantage sur la chimie et sur ma personne. Fedérica, Jean-Christophe, Marie-Noelle, Maryon, Kim, Maude, Lucie, Julie, et Scott, j'espère, qu'autant que moi, vous retiendrez de bons souvenirs de ce temps. Sans votre présence et soutien, ces études n'auraient pas été aussi stimulantes. Un merci aux personnes externes du labo C avec qui j'ai discuté de mes projets et des leurs. Plus précisément, Vincent, Sébastien G., James M., Guillaume B., Guillaume L., Jean-Nicolas, Alexandre C., Michael D. et Michael P. chacun de mes projets ont un peu de vous et c'est grâce à vous s'ils ont pu être mis à terme. Un merci spécifique à Soula qui m'a permis d'apprendre sur la supervision d'une étudiante et qui a fait un travail colossal durant l'été 2008. Merci également à Jad, le maître de la SFC, qui absorbe nos excès de stress par son calme naturel et qui allonge ses heures de travail en situation de crise. Le groupe Charette a également réuni plusieurs excellents scientifiques qui ont souvent généreusement su partager leur opinion lorsque mon esprit était dans le brouillard. Merci à tous ceux que j'ai côtoyé au courant de ces 4 années, le partage de vos idées et les discussions stimulantes ont pris une place importante dans mon cheminement scientifique.

Merci au personnel du département pour leurs précieux services. Plus précisément, merci aux Pr. Lebel, Collins, Zargarian, Charette et Schaper qui m'ont permis de repousser mon niveau d'apprentissage. Merci à tous les membres du Laboratoire Régional, Tan Phan-Viet, Sylvie Bilodeau, Cédric et Shawny St-Amant pour les analyses RMN. Merci à Francine Bélanger-Gariépy, pour mes analyses cristallographiques. Merci au personnel d'analyse par spectrométrie de masse, Alexandra Furtos, Karine Venne et Marie-Christine Tang pour votre efficacité. Un merci à toute l'équipe de l'atelier mécanique pour leurs bonnes humeurs et leurs aides dans les nombreuses réparations des GCs. Je ne peux passer sous silence l'aide de Lyne Laurin qui m'a suivi administrativement tout le long de mes études. Je te suis reconnaissant pour nos discussions intéressantes, ton écoute et ton aide dans les diverses étapes de mon doctorat.

J'aimerais remercier tous ceux qui ont eu la patience de lire et relire les chapitres de ma thèse. Marie-Noelle, Lucie, Vincent, Scott, Maude et Marie-Christine, je vous remercie d'avoir embelli et amélioré grandement cette thèse.

Tous au long de mes études j'ai été supporté financièrement par des bourses dont je remercie les donateurs : le CRSNG, le CSC (CIC), la FES, la Caisse Populaire des Plaines Boréales, les fonds Merck/Marc Labelle et la Financière Manuvie.

Une reconnaissance spéciale à ma famille qui m'a supporté tout au long de mes études et ils ont su me motiver durant les nombreux échecs. Maman, Papa et frèrot, merci pour ce que vous êtes et, à votre façon, vous représentez des modèles pour moi. Certes, ces études m'ont permis de m'épanouir scientifiquement, mais elles m'ont aussi permis de rencontrer une fille exceptionnelle. Maude ta détermination et ton courage ont su me motiver plus que tout. Ta simplicité et ta bonne humeur sont apaisantes. Ta compréhension, ta patience et ton écoute font de toi une personne hors du commun. Merci pour tout!

Laissez-moi devenir celui que je choisis d'être.

-Albert Jacquard

Partie 1 : Sels de tétraarylphosphonium : synthèse et application à la synthèse de la (-)-coniine

Chapitre 1 Supports en chimie organique

1.1. Qu'est-ce qu'un support en chimie organique?

Par définition, un support est une entité chimique qui confère certaines de ses propriétés physico-chimiques, principalement sa propriété de solubilité, à un réactif, un catalyseur ou un substrat lorsqu'il lui est lié de manière covalente ou ionique. Le support facilite ainsi le retrait du milieu réactionnel du réactif qui lui est lié. Ceci permet de diminuer le coût et le temps lié à la purification d'un produit réactionnel tout en diminuant l'effet néfaste de certains réactifs envers l'environnement. L'avantage d'utiliser un réactif supporté peut s'illustrer de la manière suivante (Schéma 1).¹ L'acide carboxylique **1** est premièrement activé par une quantité stœchiométrique d'un réactif de type carbodiimide **2a**. L'intermédiaire réactionnel **3** réagit par la suite avec l'éthanol (EtOH) pour former l'ester **4** désiré générant un équivalent de l'urée **5a**.

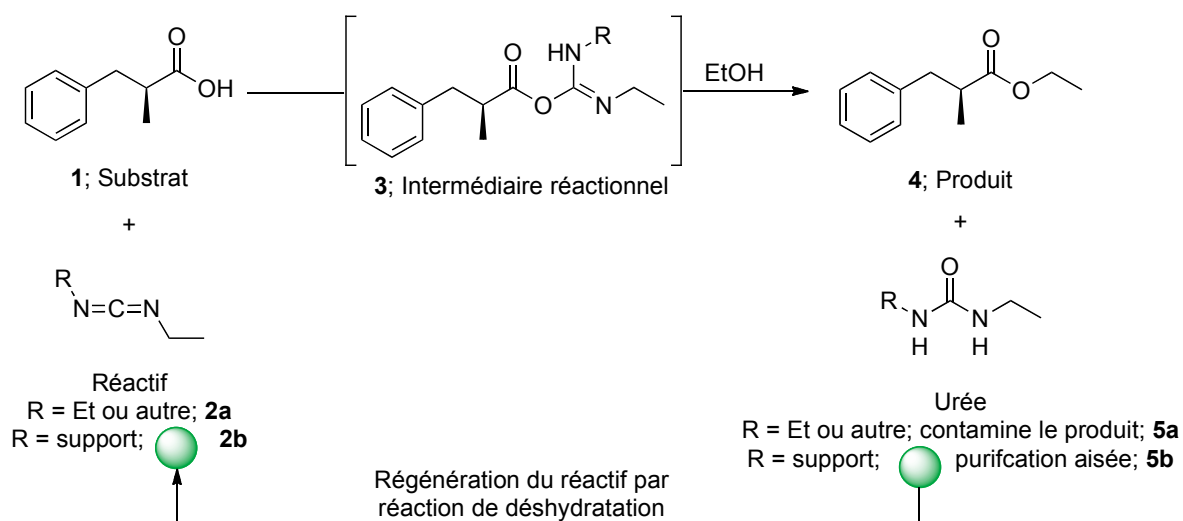


Schéma 1. Réaction d'estérification à l'aide d'un réactif de type carbodiimide

Ce sous-produit est connu pour interagir avec la plupart des produits réactionnels *via* des ponts hydrogène, rendant ainsi leur purification difficile. De plus, les réactifs du type **2a** sont dispendieux et, tous comme les urées *N*-alkylées du type **5a**, ils sont toxiques et néfastes pour l'environnement.¹ Pour résoudre ce problème, les chimistes ont lié de manière covalente la fonctionnalité carbodiimide à un support (**2b**) de façon à faciliter sa récupération et la purification du produit réactionnel. Ils ont aussi rendu possible la régénération de la fonction urée en carbodiimide.

Cet exemple est le fruit de plusieurs décennies de recherche sur la chimie supportée. Depuis les années 60, plusieurs types de supports de plus en plus performants ont été développés. Le présent chapitre passera en revue les différentes classes et présentera quelques exemples clés. En dernier lieu, une attention plus particulière sera portée sur un nouveau type de support développé dans les laboratoires du Pr. Charette : les sels de tétrarylphosphonium (TAP).

1.2. Les différentes classes de supports

De manière générale, tant un réactif, un catalyseur ou un substrat peut être lié de manière covalente ou ionique à un support qui est soumis à des conditions réactionnelles dans un milieu homogène ou hétérogène (Schéma 2).² Quand la réaction est terminée, le support est retiré du mélange réactionnel grâce à ses différentes propriétés physico-chimiques, principalement sa solubilité. Le produit est ainsi facilement isolé et le réactif dénaturé sur le support peut être régénéré pour une éventuelle réutilisation.

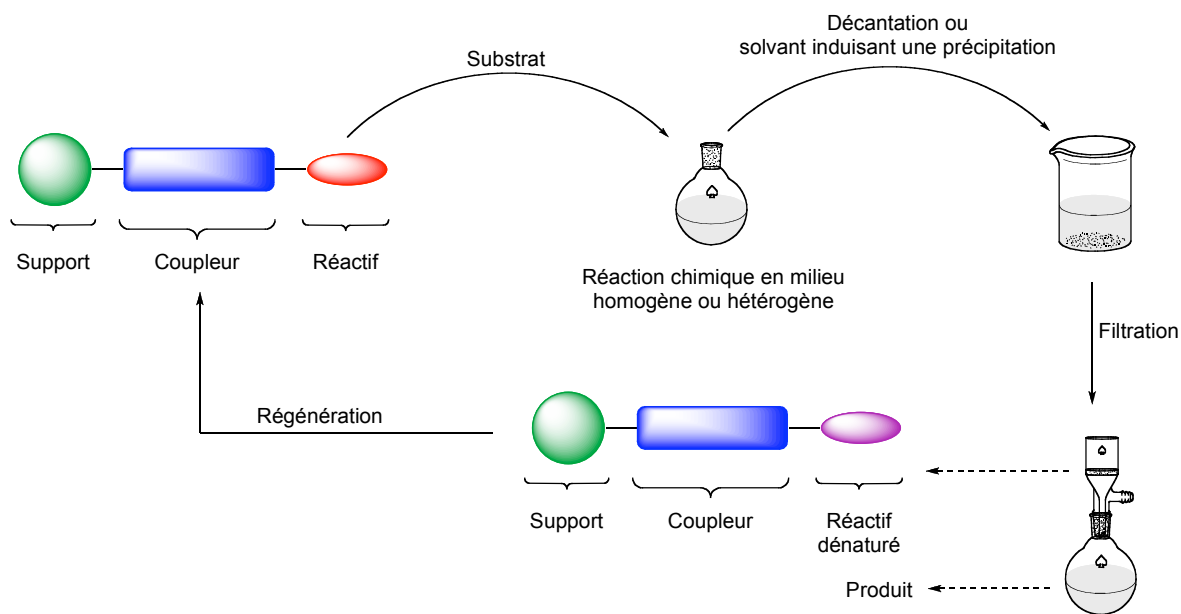


Schéma 2. Principe général des supports en chimie organique

1.2.1. Supports à base de polymères

1.2.1.1. Polymères organiques

Merrifield a été un pionnier dans le domaine de la chimie sur support en appliquant ce nouveau concept à la synthèse de différents peptides dans les années 60.³ La synthèse peptidique nécessite l'utilisation d'une variété de réactifs qui compliquent l'isolement du peptide obtenu suite à une réaction de couplage. De plus, les peptides possèdent une polarité élevée rendant leur isolement et leur purification difficiles. Pour contrer ces problèmes, Merrifield a eu l'idée de lier un acide aminé à un polymère de type polystyrène réticulé (PSR) (Schéma 3). D'autres acides aminés peuvent donc être couplés à tour de rôle de manière à obtenir le peptide désiré. À la fin de la séquence, une simple filtration permet d'isoler le peptide lié au support puisque les PSR sont insolubles dans la plupart des systèmes de solvant, rendant ainsi ces réactions hétérogènes.

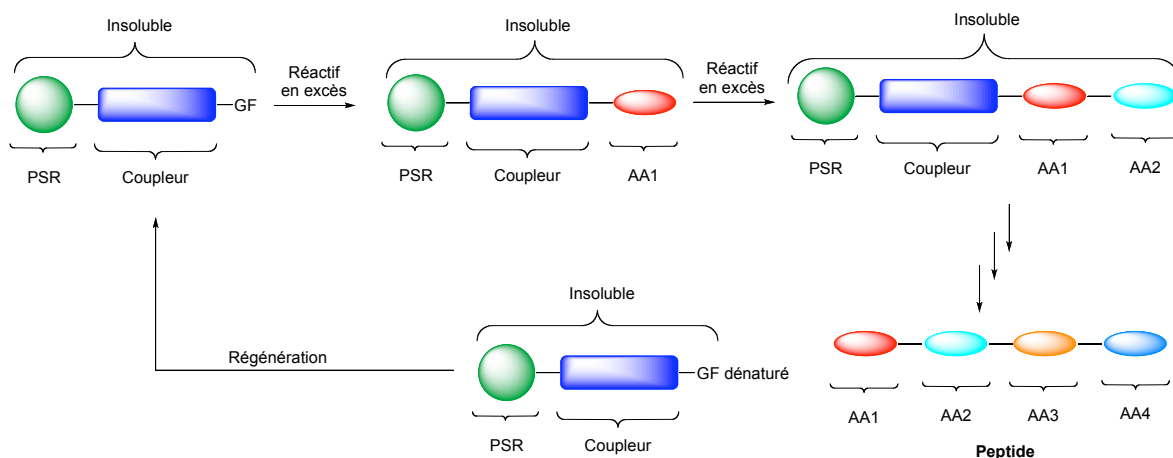


Schéma 3. Synthèse d'un peptide sur support de type polymère organique réticulé

Une réaction de clivage du support, mettant à profit les propriétés du coupleur utilisé, permet d'obtenir un peptide avec une excellente pureté. L'utilisation de supports dans la synthèse de peptides et de petites molécules sera discutée plus en détail au Chapitre 3. Ce type de polymère organique a aussi été utilisé pour lier des réactifs (b, Figure 1). Ici aussi, **PPh₃-PSR** est insoluble dans les solvants usuels, ce qui facilite la purification et l'isolement par simple filtration.⁴ Cependant, la chimie en milieu hétérogène exige l'utilisation d'excès de réactifs et demande des temps de réaction beaucoup plus longs. De plus, la capacité de chargement du polymère est généralement faible, soit de l'ordre de 0,1-1,0 mmol/g.

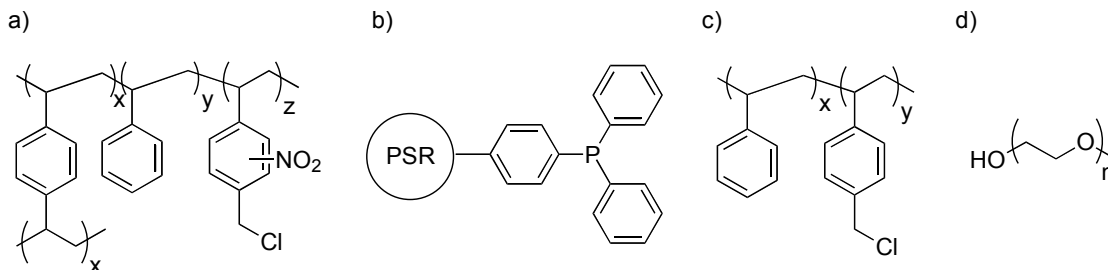


Figure 1. Structure générale de différents polymères organiques a) PSR b) **PPh₃-PSR** c) PSNR d) PEG

Pour remédier à ce problème, les chercheurs se sont tournés vers l'utilisation de polymères solubles dans les solvants organiques usuels.^{5,6} Le polyéthylène glycol (PEG) et le polystyrène non réticulé (PSNR) en sont des exemples (c-d, Figure 1). Il est important de noter que le mode de polymérisation est aussi important puisqu'il affecte les propriétés de solubilité qu'auront les divers polymères. Par exemple, un PSNR de masse moléculaire moyenne (M_{MM}) élevé sera moins soluble qu'un autre de faible masse moléculaire. De même, le degré de réticulation du réseau polymérique diminue la solubilité. Cette caractéristique s'avère importante car les supports de type polymères organiques solubles sont séparés du milieu réactionnel grâce à leurs propriétés de solubilité. Par exemple, la réaction d'aza-Wittig suivante se produit dans le THF, solvant où tous les réactifs sont solubles (Schéma 4)⁷. À la fin de la réaction, du méthanol est ajouté au mélange réactionnel, induisant ainsi la précipitation sélective du polymère **6b** dans ce solvant.

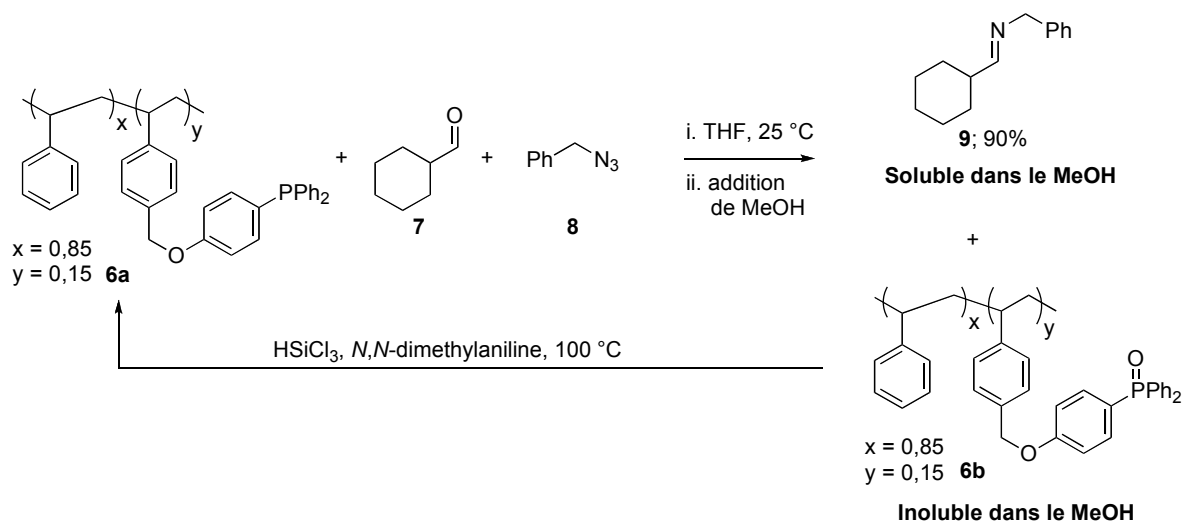


Schéma 4. Exemple d'une réaction utilisant un support de type polymère soluble

Une filtration permet d'isoler **6b** pendant que l'imine **9** reste en solution. Le réactif **6b** peut ensuite être régénéré par une réaction de réduction. Plusieurs problèmes sont néanmoins associés à ce type de polymère organique. La reproductibilité de la fonctionnalisation du

PSNR (installation du coupleur) de manière à y lier un réactif peut s'avérer difficile. Il est souvent laborieux de prédire les propriétés de solubilité des PSNR car elles varient en fonction du réactif qui y est attaché et de son chargement. La filtration est souvent fastidieuse et, bien que la capacité de chargement soit généralement modérée pour le PSNR (1,5-2,0 mmol/g), elle est plutôt faible pour le PEG (0,1-1,0 mmol/g).

1.2.1.2. Polymères inorganiques

Les polymères inorganiques sont généralement constitués d'un réactif lié à de la silice à l'aide d'un coupleur.⁸ Ce support est insoluble dans les solvants usuels et sa filtration s'avère plus efficace que celle des polymères organiques. De plus, la surface de fonctionnalisation est généralement plus grande que celle des autres polymères, ce qui s'avère un avantage par rapport aux autres réactions hétérogènes. Cependant, ce genre de système requiert lui aussi un excès de réactifs pour accélérer la réaction et lui permettre de se rendre à complétion dû à son hétérogénéité. Un exemple de réactif de type TEMPO est présenté ci-bas (b, Figure 2).

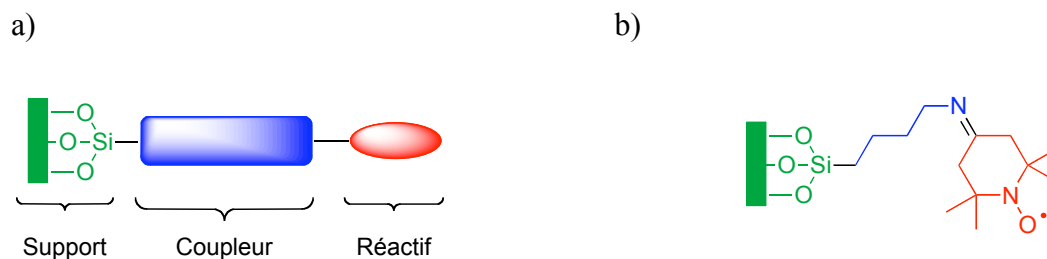


Figure 2. Immobilisation d'un réactif sur silice : a) principe général b) exemple de réactif de type TEMPO^{8a}

1.2.2. Supports à base de liquides ioniques

Les polymères organiques et inorganiques permettent d'isoler le produit réactionnel par une séparation solide/liquide. Ainsi le polymère solide est retiré du milieu réactionnel

de façon à récupérer le produit ou les réactifs, selon le cas, dans une phase liquide, soit le solvant organique. Une autre alternative consiste en l'utilisation d'un liquide ionique comme support, ce qui implique une séparation de phases liquides lors de l'isolement du produit de la réaction.⁹ Par définition, les liquides ioniques sont des sels organiques ayant un point de fusion inférieur à 100 °C. Les sels organiques asymétriques du genre alkylammonium, alkylphosphonium, *N,N'*-dialkylimidazolium ou *N*-alkylpyridinium sont les principales sous-catégories. Les *N,N'*-dialkylimidazolium sont de loin les plus utilisés (Figure 3). Le choix du contre-ion s'avère primordial afin de conférer les bonnes propriétés physiques. Par exemple, le **EMIM** passe d'un point de fusion de 87 °C à -9 °C uniquement en remplaçant l'anion chlorure par un ion triflate (Figure 3).

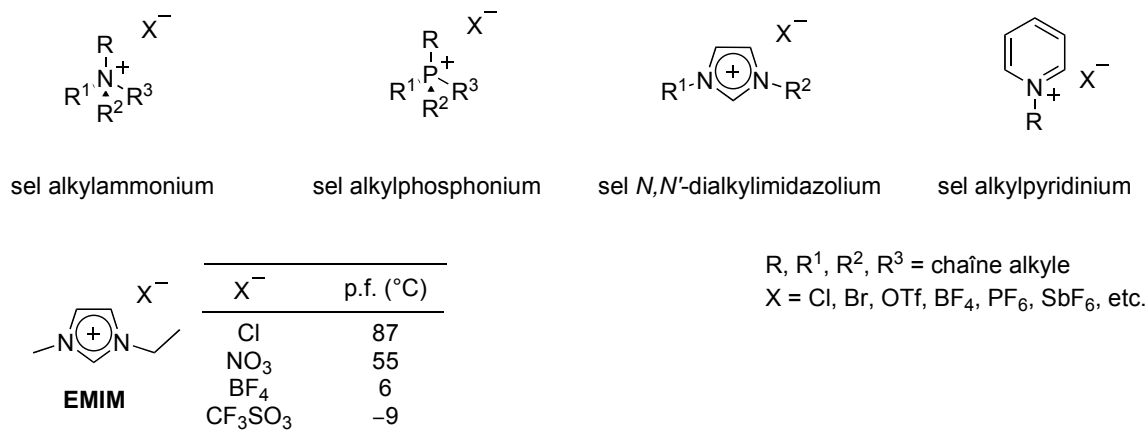


Figure 3. Principales sous-catégories de liquides ioniques

Étant donné la faible solubilité de ces supports ainsi que leur nature liquide à la température de la réaction, une extraction liquide/liquide sera effectuée dans ces cas afin de séparer le support du milieu réactionnel (Schéma 5). Un réactif lié à un support de type liquide ionique peut être soumis à des conditions de réaction où il forme un mélange biphasique. Une agitation vigoureuse ou, dans la plupart des cas, un chauffage permet une miscibilité des deux phases facilitant la réaction. Une fois la réaction terminée, l'agitation et le chauffage sont arrêtés, induisant une séparation de phase qui permet l'isolement du

produit de la réaction et du réactif supporté. Le réactif dénaturé lié au support peut ensuite être régénéré pour une éventuelle réutilisation. Deux exemples de réactifs sur support de type liquides ioniques sont illustrés à la Figure 4.

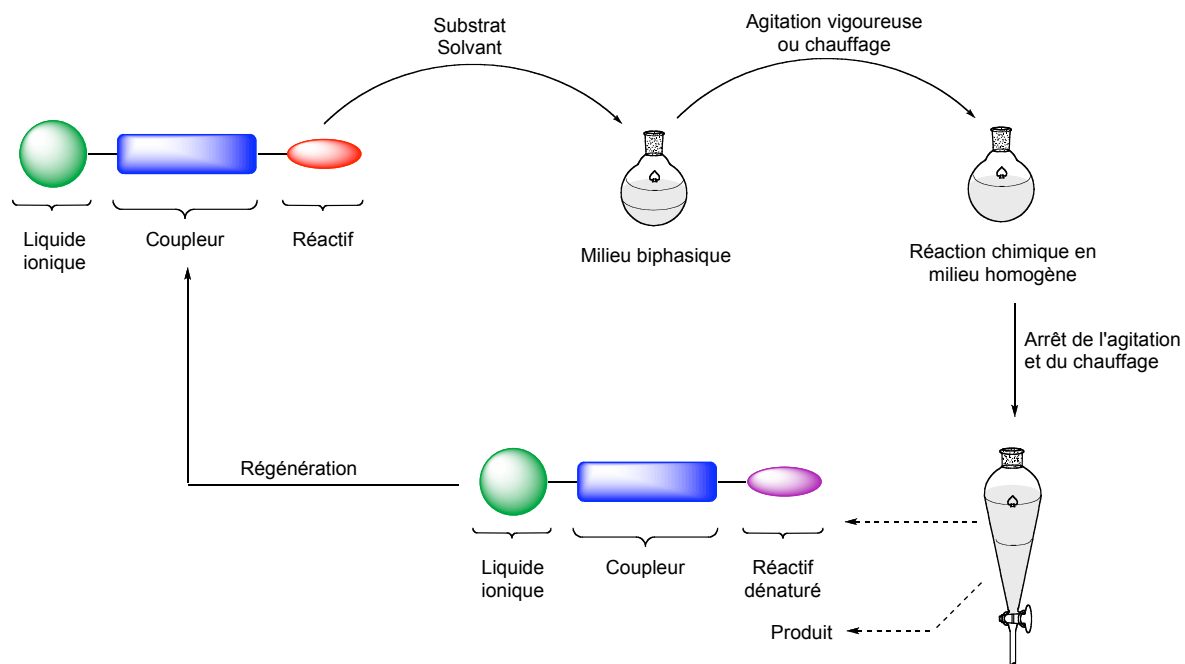


Schéma 5. Principe d'une réaction utilisant un support de type liquide ionique

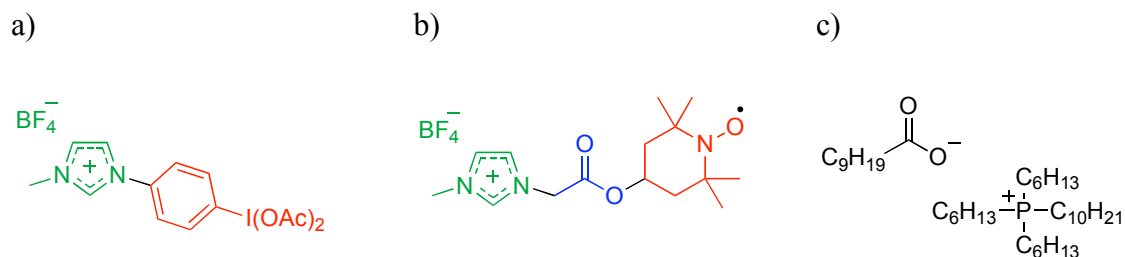


Figure 4. Exemples de supports de type liquides ioniques : a) réactif de type DAIB b) réactif de type TEMPO c) liquide ionique CYPHOS® IL 103

D'autre part, les liquides ioniques peuvent être utilisés en tant que solvant réactionnel ou comme solvant à extraction. Le groupe de Chauvin a démontré que les métaux de transition ont une affinité particulière pour les liquides ioniques.¹⁰ Par exemple, une réaction de couplage de type Suzuki peut être effectuée en présence d'un liquide ionique tel CYPHOS® IL (c, Figure 4). La réaction est d'abord chauffée pour permettre l'homogénéité du milieu et elle est ensuite refroidie lorsque terminée. Le traitement de la réaction consiste à séparer les deux phases et à piéger le Pd dans le liquide ionique. Ce dernier est solubilisé dans le liquide ionique par affinité électrostatique. Ce solvant confinant le palladium peut être réutilisé dans une autre réaction de couplage.

De plus, les sels d'imidazolium comme liquides ioniques se sont montrés être efficaces pour catalyser ou faciliter la catalyse dans certaines réactions.¹¹ Cette propriété a été récemment attribuée à la capacité des sels d'imidazolium à faire des ponts hydrogène.¹² Par exemple, une réaction catalysée par 10 mol % de proline n'en a besoin que de 1 mol % lorsqu'elle est conduite dans un liquide ionique pour obtenir les mêmes rendements dans un temps de réaction similaire.¹³

Bien qu'il ait été démontré que certains liquides ioniques sont inflammables¹⁴ et cytotoxiques,¹⁵ la majorité d'entre eux ne possèdent pas ces désavantages. Peu volatiles comparativement aux solvants organiques usuels, les liquides ioniques sont considérés comme « verts » puisqu'ils sont moins toxiques et peuvent être récupérés. La capacité de chargement de ce type de support est généralement élevée (2,0-3,0 mmol/g) et il est stable thermiquement.¹⁶ Toutefois, il faut s'assurer que le produit réactionnel n'est pas soluble dans le liquide ionique. De plus, il est difficile de prévoir la solubilité qu'aura un réactif lorsque lié sur ce type de support.

1.2.3. Supports à base de dérivés perfluoroalkyles

Bien que les supports perfluoroalkylés aient été rapportés en premier dans la thèse de l'Allemand M. Vogt en 1991,¹⁷ ce n'est qu'en 1994 qu'un autre groupe publia l'utilisation de cette technologie novatrice.^{18,19} Ces supports, qui permettent eux aussi une séparation liquide/liquide, se démarquent par la faible solubilité des dérivés perfluoroalkyles dans les solvants organiques. Un réactif ou catalyseur est lié de manière covalente à ce support et est ainsi rendu soluble dans une phase fluorée. En règle générale, une chaîne aliphatique de quelques carbones précède le coupleur de manière à diminuer l'impact de l'électronégativité des atomes de fluor sur la réactivité (Figure 5).

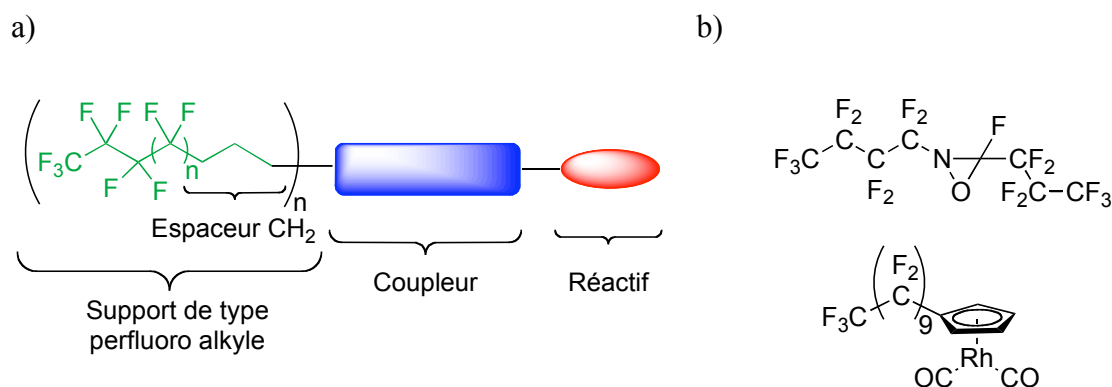


Figure 5. Supports de type perfluoroalkyle : a) principe générale b) réactif de type oxaziridine et catalyseur de Rh

Le principe sous-jacent de ce type de supports est très similaire à celui à la base des liquides ioniques (Schéma 5).^{19b} Par exemple, une phase fluorée à base de $c\text{-C}_6\text{F}_{11}\text{CF}_3$ n'est pas miscible et est plus dense qu'un mélange hexanes/toluène de 3/1 tel qu'illustré dans la Figure 6. La couleur foncée de la phase fluorée est due à la présence d'un complexe de Co. En réchauffant le système seulement avec la paume d'une main (36 °C), les deux phases deviennent miscibles, facilitant ainsi le mélange des réactifs. Tout comme les liquides

ioniques, les dérivés perfluoroalkyles peuvent être utilisés comme solvant réactionnel dans différents couplages catalysés par des métaux de transition.²⁰

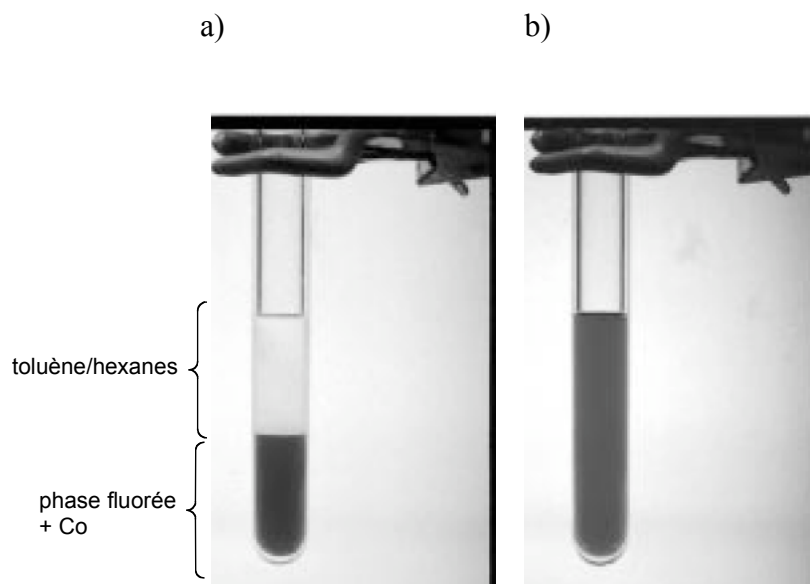


Figure 6. Représentation du principe sous-jacent aux supports de type perfluoroalkyle a) à 25 °C b) à 36 °C

Une application populaire est d'utiliser un réactif sur support de type perfluoroalkyle dans un solvant constitué de CO₂ supercritique.²¹ Ce type de support est soluble dans le CO₂ supercritique et, à la fin de la réaction, une dépressurisation du système permet d'obtenir le produit et le support.²² Lorsque le produit est un liquide, l'isolement par extraction liquide/liquide de ce dernier est fort simple.

Il est intéressant de noter qu'il y a une corrélation entre la masse molaire d'un réactif donné et la longueur de la chaîne fluorée du support qui permet de prédire les propriétés de solubilité de ce réactif supporté. Cependant, il ne semble pas exister de méthode générale pour la séparation des phases, ce qui nécessite une optimisation pour chaque nouveau réactif supporté. La stabilité des dérivés perfluoroalkyles peut rendre difficile le traitement des déchets issus d'une réaction. Il a été soulevé que ces molécules ne

sont pas biodégradables (stabilité de plus de 2000 ans) et qu'ils pourraient libérer des gaz à effet de serre.²³ De plus, les dérivés perfluoroalkyles s'avèrent coûteux à synthétiser et leur capacité de chargement est modérée (1,0-2,0 mmol/g).

1.2.4. Supports à base de sels de type TAP

Le groupe du Pr. Charette a commencé à s'intéresser à la chimie du phosphore vers le début des années 2000. Celle-ci a été utilisée sous la forme de phosphinoylimines lors de réactions d'alkylations énantiosélectives.²⁴ Le phosphore a aussi été incorporé à la chimie sur support de type PSNR.²⁵ Durant ses travaux de doctorat portant sur la formation d'amines chirales énantioenrichies et l'utilisation d'un réactif dérivé de la triphénylphosphine sur PSNR, Alessandro Boezio s'est intéressé aux propriétés de solubilité des sels de phosphonium. En effet, lorsque de la triphénylphosphine et du 2-bromopropane sont chauffés dans le toluène à 100 °C dans un tube scellé, un sel d'isopropyle de triphénylphosphonium précipite au fur et à mesure qu'il se forme. Alessandro a donc émis l'hypothèse que ces sels de phosphonium pourraient être utilisés en tant que nouveau groupe de contrôle de solubilité, c'est à dire en tant que support pour un réactif ou un substrat (Figure 7). Le docteur Jean-Christophe Poupon a dès lors exploré cette hypothèse au cours de ses études post-doctorales dans le groupe du Pr. Charette.

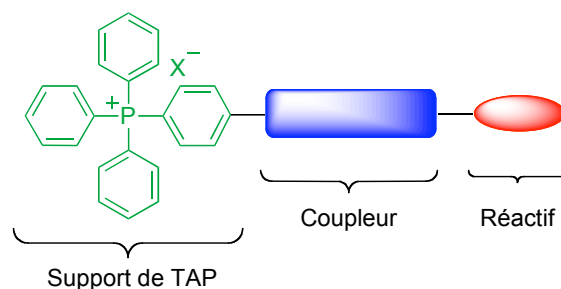


Figure 7. Représentation des sels de type TAP comme support organique

1.2.4.1. Caractéristiques de solubilité

Utilisant le **BrTPP** ($\text{Br}^-\text{PPh}_4^+$), le Dr Poupon a d'abord qualitativement évalué la solubilité de ce sel dans divers solvants (Schéma 6).²⁶ Ce sel de type TAP est très soluble dans les solvants chlorés tel que le DCM et d'autres solvants de polarité moyenne tels que le MeCN et le DMF. Ces derniers sont des solvants usuels pour y effectuer des réactions chimiques et ont une valeur de polarité empirique (E_N^T) entre 0,250 et 0,470.²⁷ Lorsque la polarité du solvant est augmentée ($0,470 < E_N^T < 0,900$) comme dans le cas du méthanol et de l'isopropanol, la solubilité du **BrTPP** s'avère légèrement diminuée. Le même phénomène est observé avec des solvants ayant une valeur de E_N^T entre 0,200 et 0,250 (THF, EtOAc), ce qui fait que ces solvants pourraient être utilisés comme co-solvant dans une réaction.

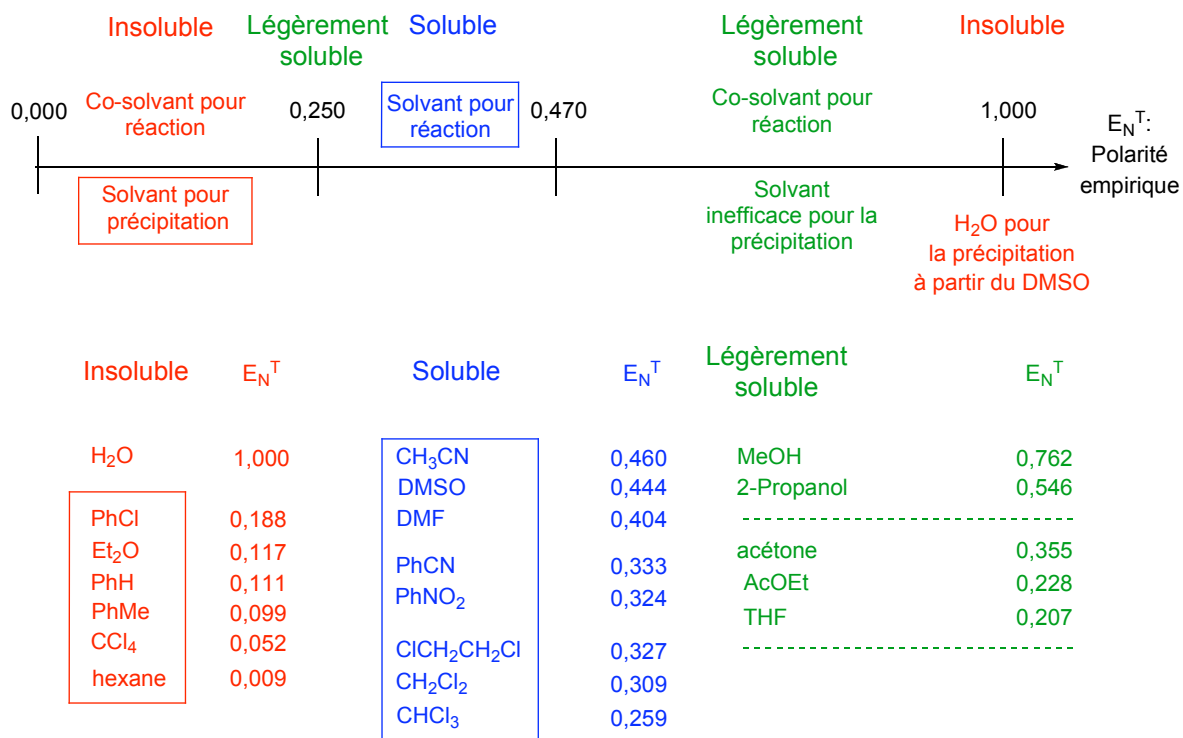


Schéma 6. Caractéristiques de solubilité qualitative du **BrTPP**

Cependant, dans des liquides polaires tels que l'eau ($E_N^T > 0,900$) ce sel de TAP est peu soluble. De plus, dans les solvants qui sont peu polaires, tels que l'hexane et l' Et_2O ($E_N^T < 0,200$), le **BrTPP** est insoluble. Ce type de solvant peut donc être utilisé pour induire une précipitation sélective du dérivé TAP.

Ces résultats encourageants ont soulevé deux questions : (1) quelle est la quantité de solvant à précipitation nécessaire par rapport au solvant réactionnel pour induire une précipitation quantitative et (2) la précipitation est-elle sélective? Autrement dit, est-il possible que le dérivé TAP précipité emprisonne d'autres substrats, comme par exemple un produit réactionnel? Cette possibilité pourrait compromettre l'utilisation de dérivés TAP en tant que support en chimie organique.

Afin de répondre à ces interrogations, une expérience simple a tout d'abord été effectuée. Une quantité prédéterminée de **BrTPP** a été solubilisée dans 1 mL de DCM et la précipitation a été induite par l'ajout de différents volumes d' Et_2O . Le pourcentage de précipitation en fonction du rapport $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$ a ensuite été examiné (Figure 8).

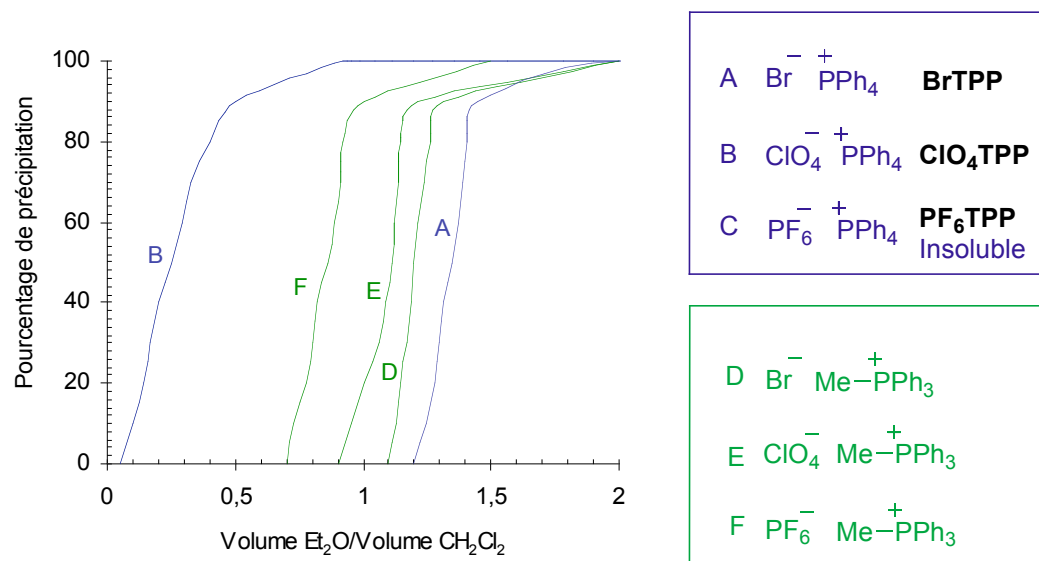


Figure 8. Graphique du pourcentage de précipitation en fonction du rapport $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$

Fait important, la précipitation est complète avec un faible rapport v/v Et₂O/DCM de 2. De plus, le bromure de méthyltriphénylphosphonium démontre des propriétés semblables au **BrTPP**. Le contre-ion du dérivé TAP semble aussi jouer un rôle important car un anion ClO₄⁻ permet de diminuer le rapport Et₂O/DCM pour la précipitation à 1 tandis que le PF₆⁻ rend le TPP insoluble dans le DCM.²⁸

Dans un deuxième temps, la précipitation sélective du TAP devait être démontrée. Le docteur Poupon a donc effectué une expérience consistant à solubiliser le **BrTPP** dans du DCM en présence d'un colorant rouge, le sudan-7b (Figure 9). Une séquence de précipitation et de filtration démontre hors de tout doute une précipitation sélective du **BrTPP** par l'absence de couleur rouge dans le solide isolé.

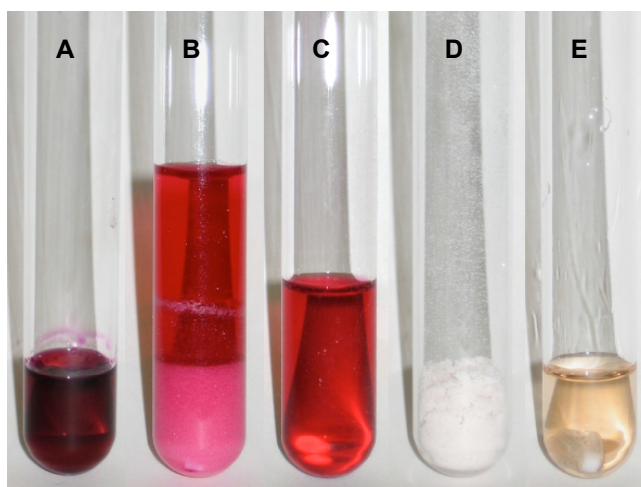


Figure 9. Démonstration de la précipitation sélective : a) **BrTPP** et colorant rouge sudan-7b dans le DCM b) précipitation après ajout de 2 volumes d'Et₂O c) sudan-7b dans le filtrat d) **BrTPP** récupéré après filtration e) **BrTPP** resolubilisé dans le DCM

1.2.4.2. Différents réactifs supportés sur dérivés TAP

Après avoir déterminé que les propriétés de solubilité des sels de type TAP sont appropriées pour l'usage envisagé, l'étude de leur efficacité en tant que support et groupe

de contrôle de solubilité a pu par la suite débiter. Ces travaux ont permis de démontrer que les sels de type TAP peuvent être utilisés comme supports de manière pratique et efficace. De plus, une étude de la solubilité de ces sels a été effectuée dans le but de prédire leur comportement en solution lorsque des groupements grandement polaires ou apolaires y sont liés.

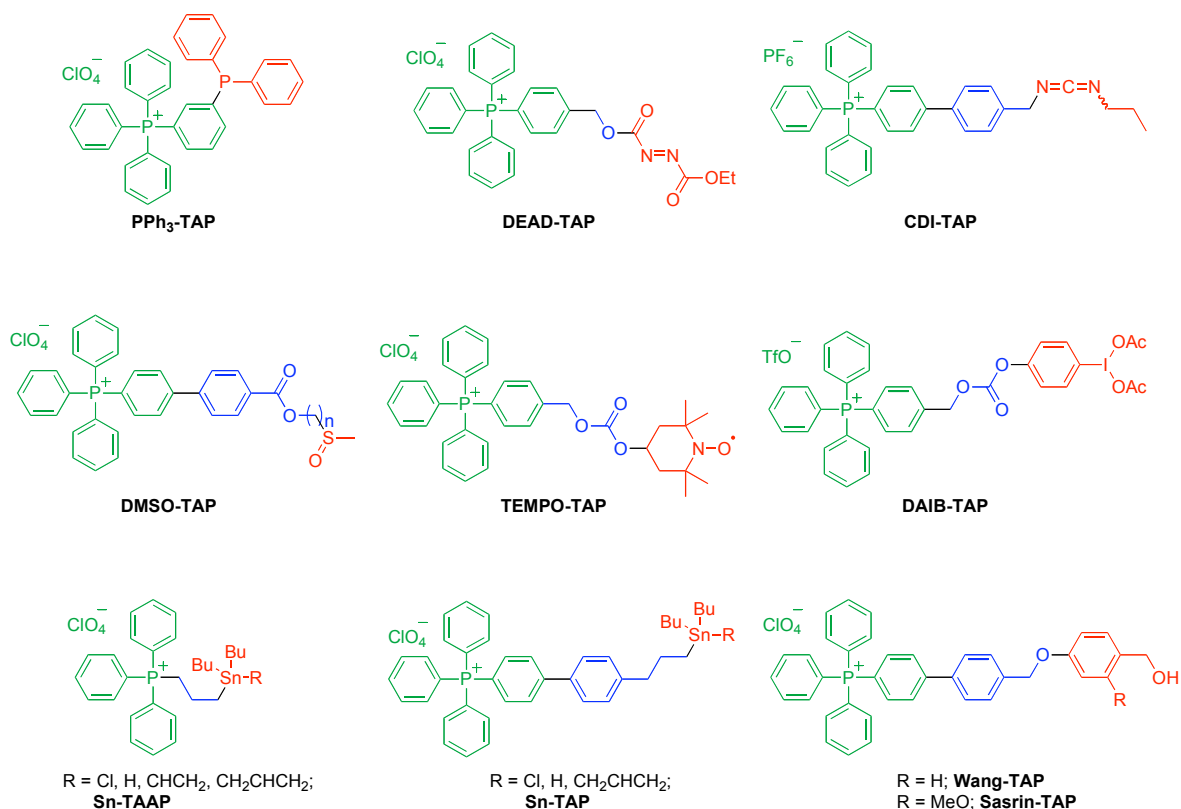


Figure 10. Réactifs et catalyseurs supportés sur dérivés TAP développés par le groupe du Pr. Charette

Le groupe du Pr. Charette a développé une variété de réactifs et de catalyseurs supportés sur des dérivés TAP pour différentes applications (Figure 10). En premier lieu, un réactif de type triphénylphosphine sur dérivé TAP (**PPh₃-TAP**) a été préparé et utilisé dans une oléfination de Corey-Fuchs et dans une réaction de Mitsunobu.²⁶ La réaction de Corey-Fuchs²⁹ requiert un excès de PPh₃ qui n'est pas totalement consommé lors de la

transformation (Schéma 7). De plus, la polarité souvent similaire entre la triphénylphosphine résiduelle et le produit réactionnel **11**, occasionne une purification par chromatographie sur gel de silice quelquefois laborieuse.

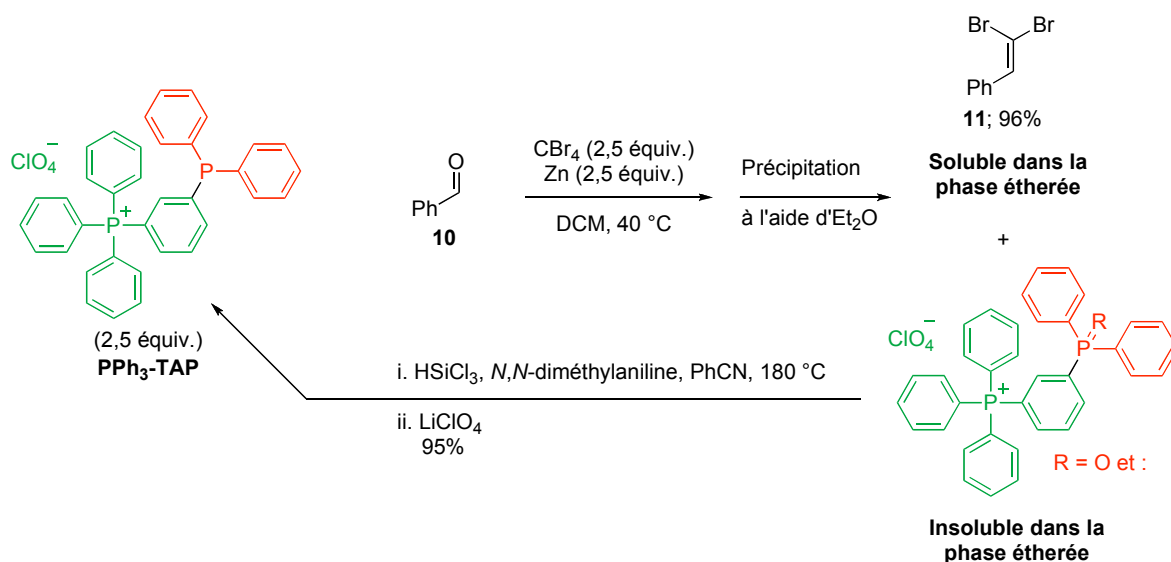


Schéma 7. Réaction de Corey-Fuchs utilisant le **PPh₃-TAP**

Or, par l'utilisation de **PPh₃-TAP**, il a été possible de retirer l'oxyde de phosphine et la phosphine résiduelle par une simple précipitation sélective du sel de TAP menant à un produit libre de toute trace de dérivé TAP par analyse de la RMN ^1H du mélange réactionnel brut (Schéma 7). L'oxyde de phosphine peut ensuite subir une réduction pour régénérer **PPh₃-TAP** pour une future réutilisation. La Figure 11 illustre le processus d'une réaction utilisant un réactif sur sel de TAP.

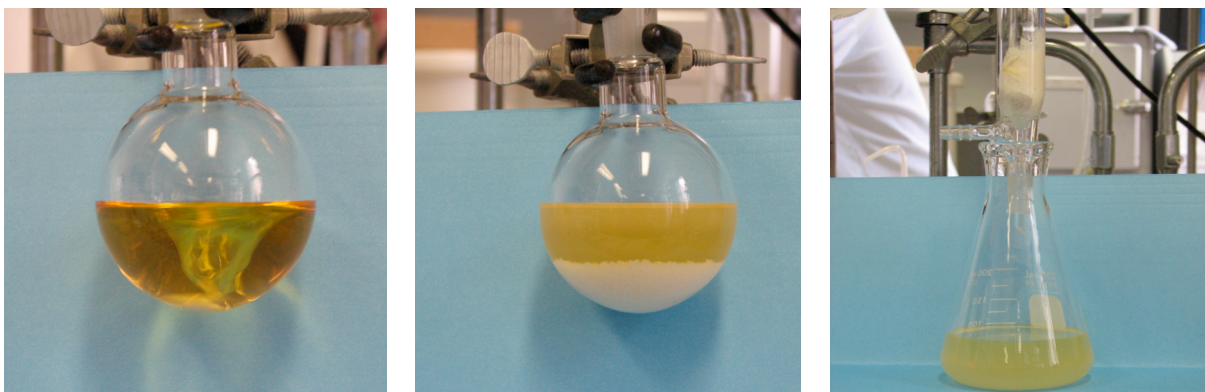


Figure 11. Utilisation des sels de type TAP en tant que support organique

De manière similaire, des réactifs de type DEAD,²⁶ carbodiimide (CDI),¹ DMSO,³⁰ TEMPO³⁰ et DAIB³⁰ ont été synthétisés et utilisés. Dans tous les cas, ces réactifs et leurs applications ont été choisis de façon à faciliter la purification des produits réactionnels qui est souvent laborieuse lorsque des réactifs non supportés sont employés.

L'étude du comportement en solution des nouveaux sels de type TAP a ensuite été effectuée. Idéalement, le dérivé TAP devrait contrôler la solubilité du substrat ou du réactif qui y est attaché, quelle que soit sa polarité et sa nature. Pour tous les réactifs développés (Figure 10), le dérivé TAP effectue bien son rôle de sorte que le rapport Et₂O/DCM nécessaire à la précipitation quantitative est généralement de 4. Les travaux se sont alors séparés en deux parties, l'une portant sur l'utilisation d'un réactif très apolaire et l'autre se penchant sur des réactions avec des intermédiaires réactionnels très polaires sur support de TAP. Ces expériences pourront déterminer les limites du dérivé TAP en tant que groupement contrôlant la solubilité.

Un dérivé portant un groupement SnBu₂R a été choisi pour la première étude. Les réactifs de type **SnTAP** et **SnTAAP** ont donc été préparés (Figure 10).³¹ Bien que plus faciles à synthétiser, les sels dérivés de TAAP (triarylalkylphosphonium) ont rapidement démontré un désavantage car ces produits ont été récupérés sous forme de solides

grasseux. Ils ont pu toutefois être utilisés dans des réactions de couplage au palladium de type Stille et des réactions d'allylation, mais leur isolement et leur manipulation ont été quelquefois laborieuses. Une amélioration a été remarquée lorsque le groupement SnBu_2R a été lié à un sel dérivé de TAP. Ainsi, le produit a été isolé sous la forme d'une poudre blanche qui ne dégage aucune odeur d'étain. Les **SnTAPs** ont pu être précipités en utilisant un rapport $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$ de 5 malgré la grande lipophilicité du groupement y étant attaché. En plus de démontrer le pouvoir de contrôle de la solubilité des sels de TAP, ce réactif a permis d'éliminer efficacement les résidus d'étain du produit final par simple précipitation sélective.³²

Afin d'étudier l'effet de molécules polaires sur les dérivés TAP, la synthèse de peptides sur support de type TAP a été explorée.³³ Les supports **Wang-TAP** et **Sasrin-TAP** ont été utilisés de manière à synthétiser différents peptides (Figure 10). De manière générale, des peptides de six acides aminés peuvent être facilement obtenus dans des conditions usuelles. La formation de plus longs peptides diminue grandement l'impact du dérivé TAP en tant que groupement contrôlant la solubilité. L'utilisation du DMSO devient alors nécessaire pour solubiliser le dérivé TAP.

Toutes ces expériences ont démontré que les sels de type TAP peuvent être utilisés comme supports organiques compte tenu que le motif TAP permet de contrôler la solubilité d'une variété de molécules qui y sont greffées. Les principaux avantages face aux autres supports sont qu'ils permettent une réaction homogène qui peut être suivie par les techniques usuelles d'analyse telles la CCM, la spectrométrie de masse et la RMN ^1H . Leur capacité de chargement modérée (1,0 à 2,0 mmol/g), leur faible masse moléculaire comparativement aux supports polymériques ainsi que leur contrôle sur la solubilité indépendamment de la nature du substrat qui y est lié sont aussi des atouts importants.

1.3. Conclusion et objectifs

Ce chapitre a passé en revue les différents supports développés par les chimistes de manière à faciliter la purification et l'isolement des produits réactionnels. Le Tableau 1 qui suit résume les principaux avantages et inconvénients de chacun des types de supports.

Le premier objectif de cette partie de thèse sera de résoudre les problèmes associés à la synthèse des sels de type TAP fonctionnalisés. La fonctionnalité qui joue le rôle de coupleur s'avère essentielle pour lier des réactifs aux sels de type TAP. Cependant, la faible versatilité des méthodes synthétiques existantes rend la tâche difficile et nécessite plusieurs étapes réactionnelles. Le Chapitre 2 présentera deux nouvelles méthodes de synthèse.

En deuxième lieu, l'étude du contrôle de solubilité du dérivé TAP en fonction de la polarité du groupement lié sera poursuivie avec la synthèse de la (-)-coniine sur support de type TAP. Cet exercice permettra aussi de démontrer l'utilité de ce support dans la synthèse en multiples étapes de petites molécules organiques autres que des peptides.

Tableau 1. Résumé des avantages et inconvénients des divers types de supports

Type de support	Avantages	Inconvénients
Polymère organique réticulé (PSR)	Séparation solide/liquide	Faible capacité de chargement Insoluble Filtration difficile Difficulté à suivre une réaction
Polymère organique soluble (PSNR, PEG)	Séparation solide/liquide Possibilité de suivre une réaction	Faible capacité de chargement (PEG) Solubilité imprévisible Filtration difficile
Polymère inorganique	Filtration simple Grande surface de contact Stabilité thermique Séparation solide/liquide	Capacité de chargement faible Insoluble Difficulté à suivre une réaction
Liquide ionique	Bonne capacité de chargement Séparation liquide/liquide	Coût de production élevé Dépendance de la nature du substrat sur la solubilité
Perfluoro alkyle	Corrélation de solubilité entre support et substrat Séparation liquide/liquide	Capacité de chargement modérée Coût de production élevé Séparation de phases parfois difficile
TAP	Solubilité peu dépendant de la substitution Séparation solide/liquide Capacité à suivre une réaction Filtration simple	Capacité de chargement modérée Fonctionnalisation parfois laborieuse

Chapitre 2 Synthèse de sels de type tétraarylphosphonium (TAP)

2.1. Introduction sur les sels de phosphonium

Bien que le groupe du Pr. Charette ait découvert une nouvelle vocation aux sels de type TAP et TAAP, ceux-ci avaient déjà été utilisés auparavant dans la littérature scientifique. Les sels de type TAP et TAAP sont des entités chimiques chargées positivement et la présence des groupements aryles empêche la solvataion du cation phosphonium. Ces propriétés physico-chimiques font en sorte qu'ils sont des cations lipophiles.^{34,35} Cette caractéristique a attiré l'attention des biochimistes, lesquels y ont vu un potentiel biologique. En effet, le milieu intracellulaire, ou cytosol, possède une charge négative partielle qui permet un passage passif des dérivés TAP et TAAP, de caractère lipophile, par attraction électrostatique à travers la membrane cellulaire pour s'y accumuler. Des analyses effectuées dans les laboratoires de R. A. J. Smith ont démontré que ces sels s'accumulent plus particulièrement dans les mitochondries des cellules en constatant que le milieu intra mitochondrial est de 20 à 100 fois plus négativement chargé que le cytosol.³⁶

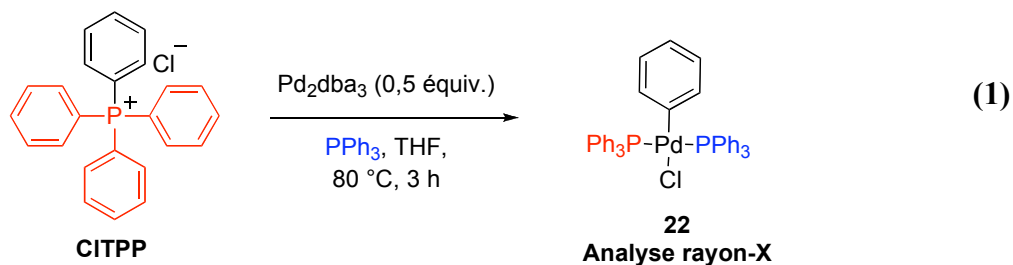
Plusieurs dysfonctions biologiques comme l'ataxie de Friedrich,³⁷ la maladie de Parkinson,³⁸ le diabète,³⁹ les maladies dégénératives et l'arrêt de l'apoptose cellulaire dans certains cancers⁴⁰ sont associés à des problèmes de fonctionnement des mitochondries. Suite à cette observation, une stratégie pour soigner ces malfunctions a été de lier des agents thérapeutiques à des sels de type TAAP.⁴¹ En règle générale, les dérivés TAAP sont préférés compte tenu de leur facilité de synthèse. Cependant, le **BrTPP** possède de meilleures propriétés biologiques que son homologue de type TAAP, le bromure de méthyltriphenylphosphonium, démontrant ainsi un intérêt vers le développement d'une méthodologie de synthèse plus efficace des sels de type TAP.⁴²

Le groupe de Smith a également déterminé que les sels de type TAP et TAAP peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique suite à l'isolement de ces sels dans les mitochondries de cellules prélevées de cerveaux de souris.³⁶ Cette importante observation

ouvre une porte vers l'utilisation de ces sels en tant que véhicules d'agents thérapeutiques vers le cerveau. Ceci a donc un grand potentiel vers la découverte d'un agent anticancéreux efficace entre autres contre les tumeurs au cerveau.

Malgré leur lipophilicité, les dérivés TAAP et TAP sont légèrement solubles en milieu aqueux. Or, cette caractéristique a donné naissance à une application populaire, celle de les utiliser en tant que catalyseurs de transfert de phase dans des réactions d'alkylation énantiosélectives.^{43,44} Les sels de phosphonium sont aussi retrouvés sous forme de réactifs en chimie organique. Les dérivés TAAP sont bien connus dans la réaction de Wittig.⁴⁵ Le bromure de bromotriphénylphosphonium (PPh_3Br_2) est aussi un réactif utilisé dans des réactions de substitution ou d'élimination d'alcools primaires.⁴⁶

Les sels de type TAP sont moins populaires que les dérivés TAAP compte tenu qu'il existe peu de méthodes efficaces pour leur formation et aussi vu leur inertie face à diverses conditions réactionnelles. Néanmoins, le groupe de Chang a démontré que le Pd(0) est en mesure de faire une addition oxydante dans le lien Ph-P⁺ du **CITPP** (éq. 1).⁴⁷



L'espèce d'arylpalladium **22** a été caractérisée par analyse de diffraction des rayons-X et utilisée dans des réactions de Heck, Suzuki et Sonogashira (Schéma 8). Le **CITPP** peut donc être utilisé en tant qu'équivalent d'halogénure de phényle dans la plupart des réactions de couplage conventionnelles. Fait intéressant, le **BrTPP** et le **ITPP** sont moins efficaces dans ces réactions dû à la présence d'ions bromure et iodure. Deux équivalents de LiCl doivent être ajoutés avec ces **XTPP** pour permettre la réaction.

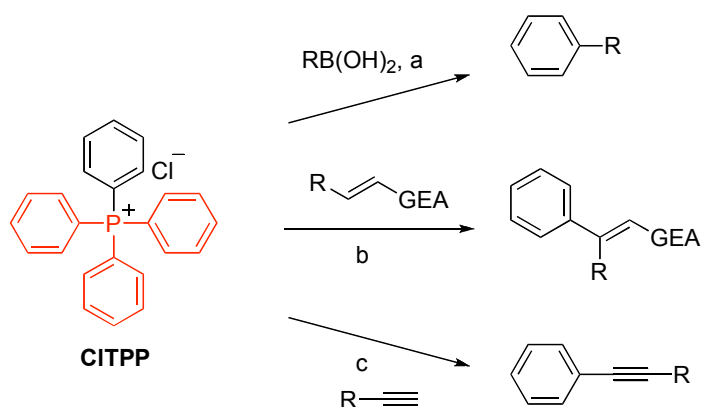
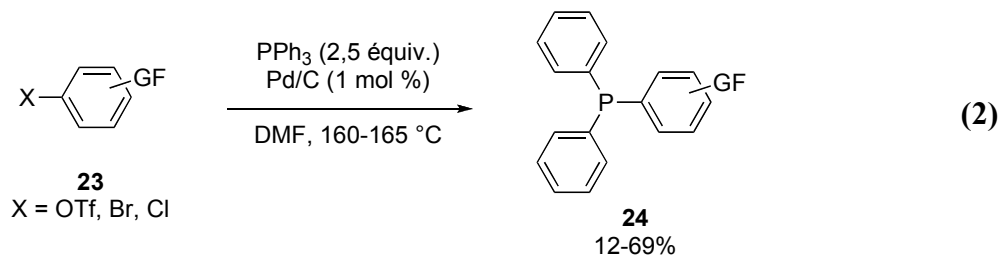


Schéma 8. Utilisation du **CITPP** dans divers couplages catalysés au Pd : (a) Pd(OAc)₂ (10 mol %), NaOAc (3 équiv.), DMF, O₂ (1 atm), 130 °C, 12 h, (b) Pd(OAc)₂ (10 mol %), NaOAc (3 équiv.), DMF, 100 °C, 12 h, (c) Pd(OAc)₂ (5 mol %), Et₃N (2 équiv.), DMF, 100 °C, 12 h.⁴⁷

Cette propriété chimique a aussi été utilisée dans le but de fabriquer différents dérivés triphénylphosphines **24** dans des rendements allant de faibles à modérés (éq. 2).⁴⁸ Le mécanisme de cette réaction implique la formation d'un dérivé TAP qui réagit avec une espèce de Pd(0) (Schéma 9). Ce mécanisme est bien établi dans la littérature et il est à l'origine du transfert de groupement phényle dans certains couplages où la PPh₃ est utilisée comme ligand.⁴⁹ Le mécanisme de formation d'un dérivé TAP catalysé par le Pd sera quant à lui détaillé à la section 2.3.4..



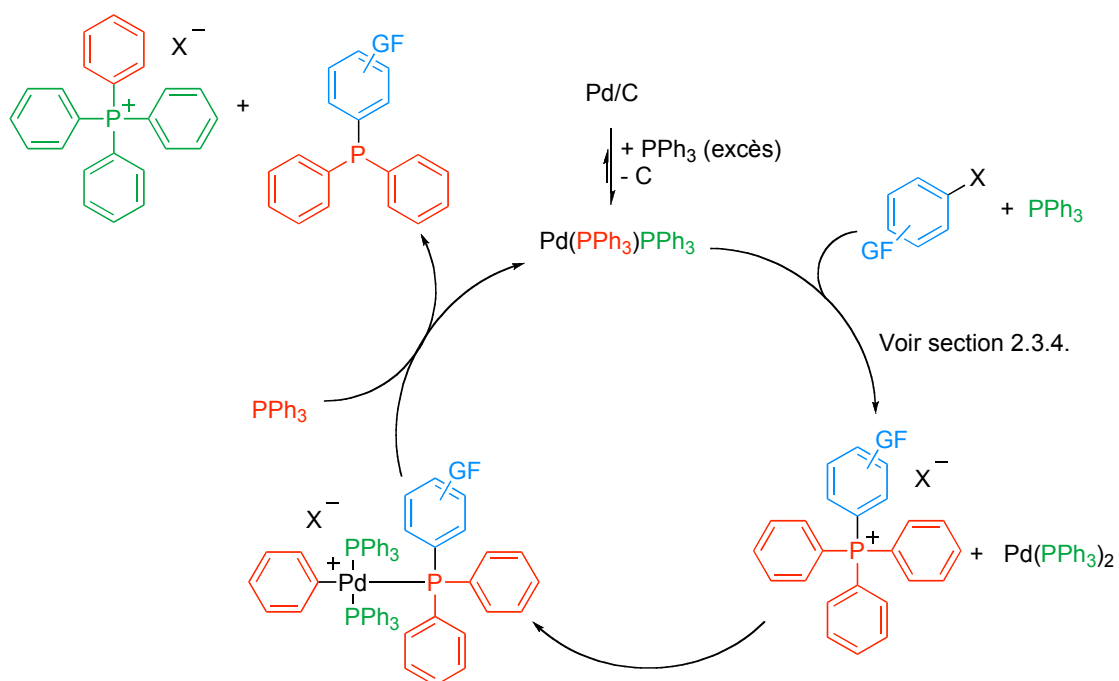


Schéma 9. Synthèse de dérivés triphénylphosphines via un dérivé TAP

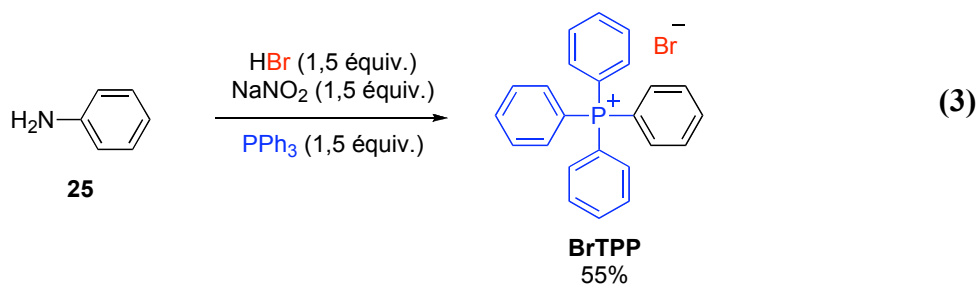
2.2. Méthodes de synthèse de sels de type TAP

Contrairement aux sels de type TAAP qui se forment par une simple réaction de type $\text{S}_{\text{N}}2$ entre un dérivé triarylphosphine et un groupement halogénure d'alkyle correspondant, les dérivés TAP sont beaucoup plus difficiles à synthétiser.⁵⁰ La présente section passera en revue les différentes méthodes menant à leur formation et abordera leurs limitations.

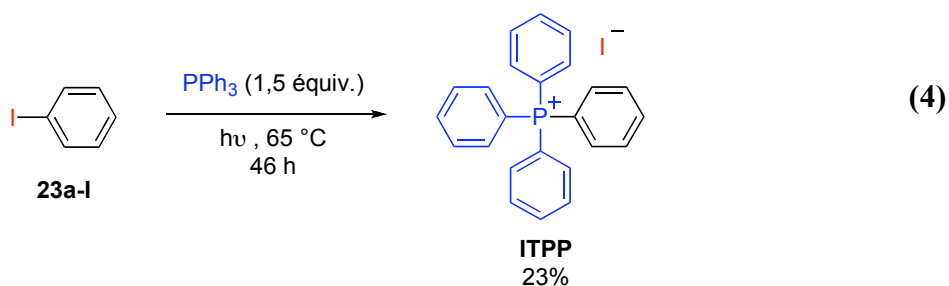
2.2.1. Méthodes de synthèse de dérivés TAP utilisant une quantité stœchiométrique de réactifs

Bien que les applications des dérivés TAP n'étaient pas abondantes à l'époque, plusieurs groupes se sont intéressés à leur synthèse dès les années 1950. La majorité de ces

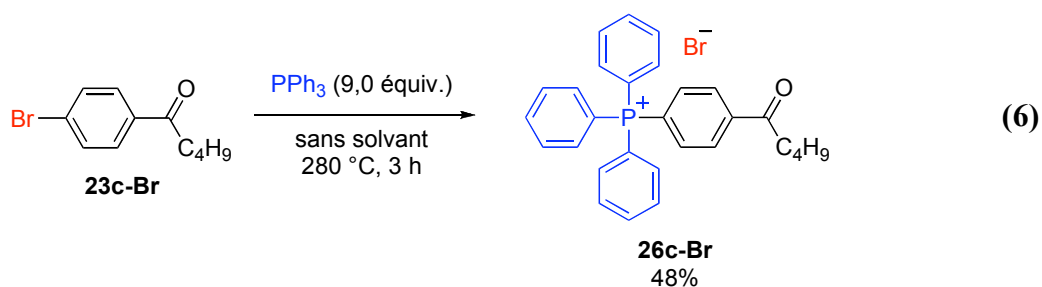
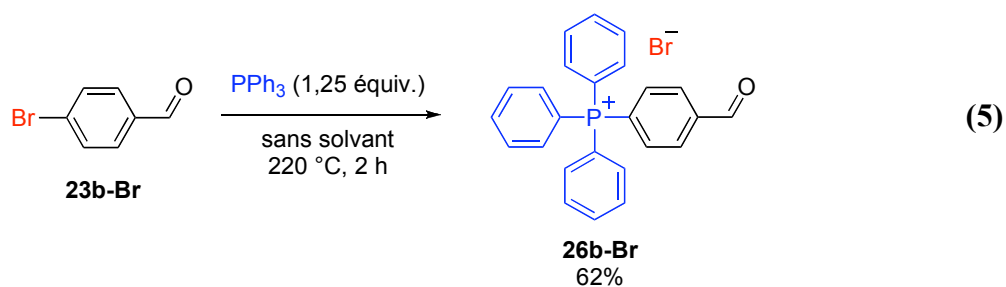
approches utilisent une catalyse par des métaux de transition, mais plusieurs nécessitent une quantité stœchiométrique de réactifs. Le groupe de Horner, pionnier dans la synthèse des dérivés TAP et d'autres dérivés phosphonium, a rapporté la synthèse du **BrTPP** à partir de l'aniline (**25**) (éq. 3).⁵¹ Ce procédé implique des conditions fortement acides et oxydantes générant un sel de diazonium qui réagit avec de la PPh₃ pour ainsi former le **BrTPP** avec 55% de rendement.



Quelques ann\u00e9es plus tard, une m\u00e9thode photochimique a \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9e par Plumb et Griffin (\u00e9q. 4).⁵² Cependant, de faibles rendements ont \u00e9t\u00e9 obtenus pour la formation du **ITPP**.

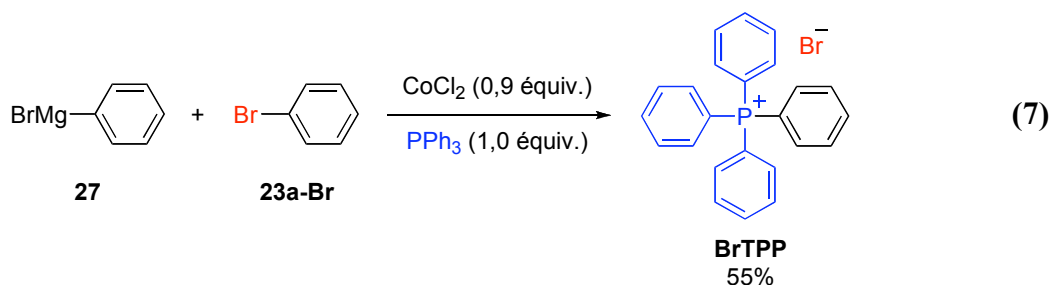


Des substrats plus fonctionnalis\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9s par le groupe de Bakachuck (\u00e9q. 5-6).⁵³ Cette m\u00e9thode semble passer par un m\u00e9canisme de type S_NAr avec la PPh₃ agissant comme nucl\u00e9ophile. Bien que les deux produits **26b-Br** et **26c-Br** aient \u00e9t\u00e9 caract\u00e9ris\u00e9s par analyse \u00e9l\u00e9mentaire, nous avons obtenus un tr\u00e8s bas degr\u00e9 de puret\u00e9 lorsque nous avons nous-m\u00eames tent\u00e9 la r\u00e9action formant **26b-Br**.



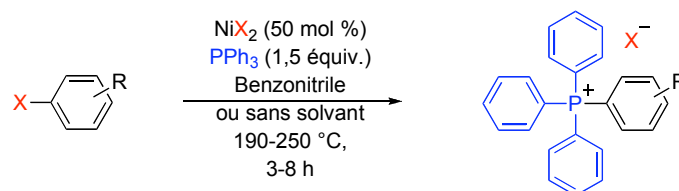
2.2.2. M\u00e9thodes de synth\u00e8se des d\u00e9riv\u00e9s TAP catalys\u00e9e par des m\u00e9taux de transition

Afin d'obtenir une meilleure r\u00e9activit\u00e9, les chimistes se sont tourn\u00e9s vers la catalyse \u00e0 l'aide de m\u00e9taux de transition. En 1966, Horner a publi\u00e9 le d\u00e9veloppement d'une m\u00e9thode utilisant 0,9 \u00e9quivalent de cobalt (\u00e9q. 7).⁵⁴ L'utilisation de r\u00e9actifs de type Grignard tels que **27** diminue l'int\u00e9r\u00eat de cette m\u00e9thode due \u00e0 la faible tol\u00e9rance vis-\u00e0-vis les groupements fonctionnels.



La même année, le groupe de Horner a publié une vaste étude où tous les éléments de la première rangée des métaux de transition ont été évalués.^{55,56} Les sels de Ni(II) ont démontré le meilleur potentiel (Tableau 2). Bien que la réaction requiert 50 mol % de NiCl₂ et un chauffage entre 192-250 °C, cette méthode s'avère la première à pouvoir générer des sels de type TAP avec des rendements élevés. C'est d'ailleurs cette méthode qui a été utilisée par le groupe du Pr. Charette afin de générer les dérivés TAP présenté à la Figure 10.

Tableau 2. Synthèse de dérivés TAP selon la méthode du groupe de Horner



entrée	substrat	rdt ^a	entrée	substrat	rdt ^a	entrée	substrat	rdt ^a
1		X = Cl, 98%	5		X = Cl, 72%	9		X = Cl, 65%
2		X = Br, 98%	6		X = Br, 95%	10		X = Br, 96%
3		X = Br, 89%	7		X = Br, 90%	11		X = Br, 94%
4		X = Br, 78%	8		X = Br, 95%			

^a Rendement isolé.

Suite à cette publication, plusieurs variations de cette réaction ont été rapportées,⁵⁷ mais seulement deux ont apporté des améliorations significatives. Le groupe de Cassar a publié la première variante en utilisant un complexe de Ni(0), le Ni(PPh₃)₃, pour effectuer la réaction (Tableau 3).⁵⁸ Les avantages de cette méthode résident dans la faible quantité de catalyseur (10 mol %) et la diminution de la température de la réaction à 78 °C. Bien que ces conditions soient de loin plus douces que celles qui ont été développées par le groupe

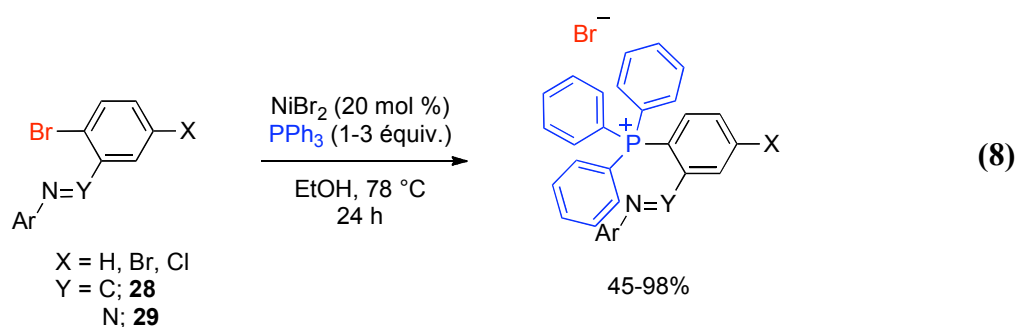
de Horner, elles utilisent un catalyseur dispendieux et sensible à l'oxygène. De plus, l'étendue de la réaction est limitée aux bromures d'aryles riches en électrons. Comme le montre le Tableau 3, seulement 35% de rendement a été obtenu pour la formation du **BrTPP** après 24 h de réaction (entrée 1).

Tableau 3. Synthèse de dérivés TAP selon la méthode du groupe de Cassar

entrée	substrat	rdt ^a	entrée	substrat	rdt ^a
1		35%	4		85%
2		77%	5 6		X = Cl, 58% X = Br, 86%
3		90%			

^a Rendement isolé.

Une autre amélioration remarquée a été apportée par le groupe d'Allen dans les années 1980.⁵⁹ Ce dernier a utilisé la présence d'un groupement *o*-imine ou *o*-azo voisin, ce qui permet une diminution de la quantité de NiBr₂ de 50 à 20 mol % (éq. 8). Il a été postulé que l'azote complexe le Ni afin de diriger et de faciliter l'addition oxydante. La proximité d'un de ces groupements basiques permet une réaction sélective par rapport à un autre site potentiel plus distant sur le cycle aromatique (X = Br, éq. 8).



La température de cette réaction est aussi plus basse que pour celle publiée par le groupe de Horner (78 vs 200 °C). Cependant, cette méthode nécessite un groupement fonctionnel qui doit potentiellement être ensuite éliminé afin d'appliquer cette réaction au développement d'un réactif sur support de type TAP. Cette transformation est également limitée aux seuls deux groupements *o*-imine **28** et *o*-azo **29**. De plus, la nature et le positionnement du groupement *o*-imine sont aussi importants. En effet, plusieurs autres groupements fonctionnels *o*-basiques ont été démontrés comme étant inefficaces par le groupe d'Allen (Figure 12).

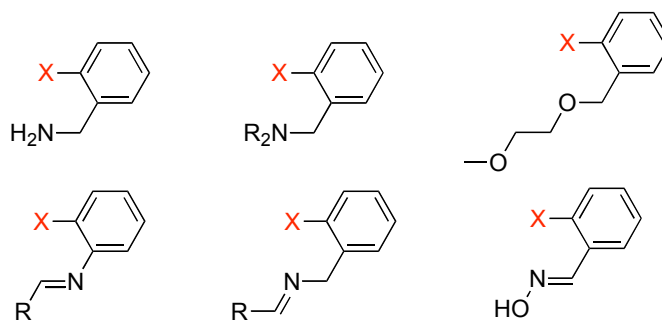
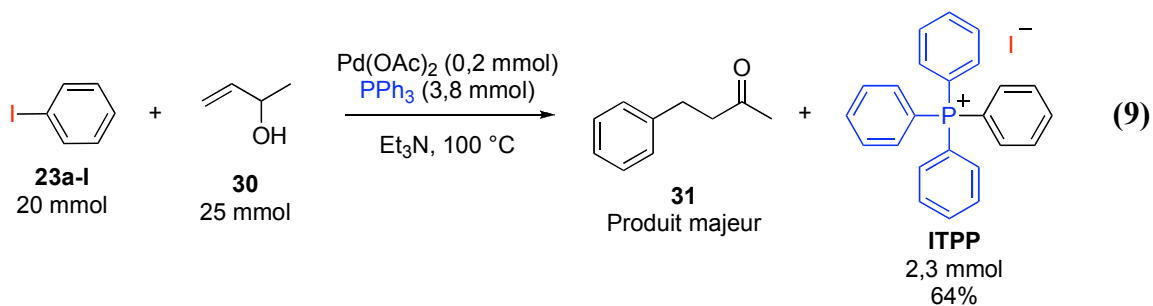


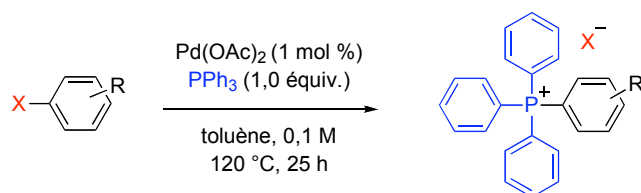
Figure 12. Groupements *o*-basiques ne permettant pas la réaction d'Allen

Le palladium est le seul autre métal de transition efficace pour former des sels de type TAP.⁶⁰ La première observation a été rapportée par le groupe de Heck en 1976 lors du couplage entre l'iodobenzène (**23a-I**) et l'alcène **30** (éq. 9).⁶¹ Au cours de la réaction, un précipité blanc a été observé, pour ensuite être identifié comme étant du ITTP.



Pour remédier à ce problème, la $P(o\text{-tolyl})_3$ a été utilisée comme ligand sur le Pd de manière à éliminer toute trace de dérivés TAP non désirés.

Tableau 4. Synthèse de dérivés TAP selon la méthode de Migita



entrée	substrat	rdt ^a	entrée	substrat	rdt ^a	entrée	substrat	rdt ^a
1		0%	5		99%	9		Trace
2		Trace	6		95%	10		27%
3		19%	7		28%	11		70%
4		98%	8		100%			

^a Rendement isolé.

En 1983, le groupe de Migita a publié ses travaux sur la synthèse de différents dérivés TAP catalysée au Pd (Tableau 4).⁶² D'excellents rendements ont été obtenus avec seulement 1 mol % de pré-catalyseur, représentant le meilleur système catalytique à ce jour. Comme il a été précédemment montré par Chang (éq. 1), le dérivé TAP formé peut réagir avec une espèce de Pd(0), ce qui conduirait à un mélange de produits complexe. Néanmoins, ceci ne semble pas être observé dans cette réaction et cette particularité peut être attribuée au fait que le dérivé TAP généré précipite au cours de la réaction. Un inconvénient de cette méthodologie de synthèse est qu'elle ne permet la réaction qu'avec les dérivés iodures d'aryle qui sont généralement plus dispendieux que les dérivés bromures et chlorures d'aryles.⁶³

2.2.3. Problèmes associés aux méthodes existantes

Bien que plusieurs méthodes permettent la synthèse de dérivés TAP, peu d'entre elles possèdent une grande tolérance envers plusieurs groupements fonctionnels. Le groupe du Pr. Charette a d'abord utilisé la méthode de Horner pour fabriquer des réactifs et des catalyseurs sur support de type TAP. Les dérivés TAP **26d** et **26e** sont à la base de la majorité des réactifs sur support de type TAP développés à ce jour (Schéma 10). La faible tolérance en groupements fonctionnels de la réaction de Horner a rendu ardue la recherche d'autre type de coupleur.

Bien que la synthèse de **26d** soit plutôt directe (éq. 10),³³ celle du TAP **26e** s'avère laborieuse (Schéma 11). En effet, sa synthèse nécessite trois étapes à partir du 4-chlorobenzaldéhyde (**32**) passant par le bisphosphonium **34** qui est très peu soluble dans le DCM, ce qui rend sa manipulation difficile.²⁶ De plus, la formation de **34** requiert deux équivalents de NiCl₂. Le **PPh₃-TAP** est quant à lui préparé directement à partir du bromure d'aryle correspondant (éq. 11).

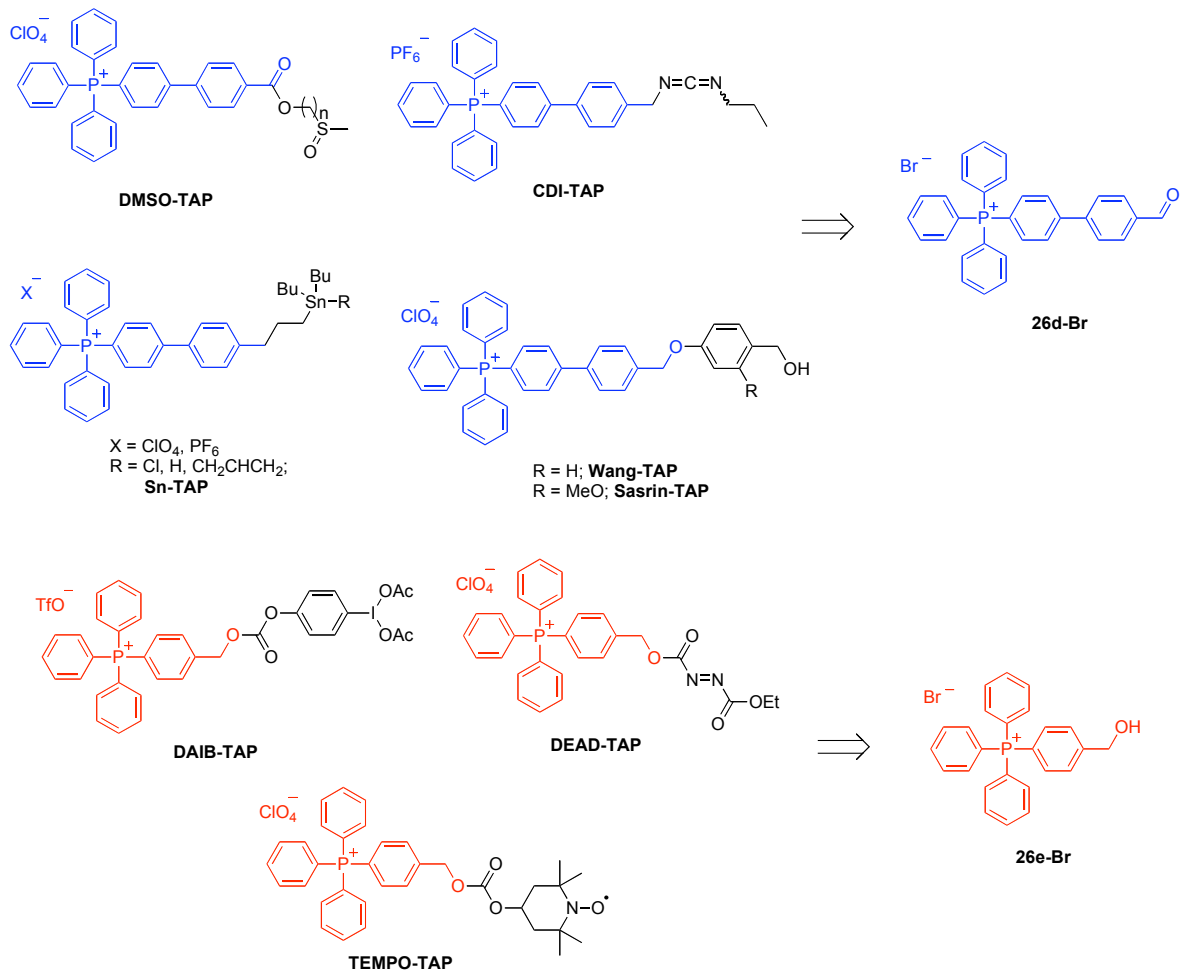
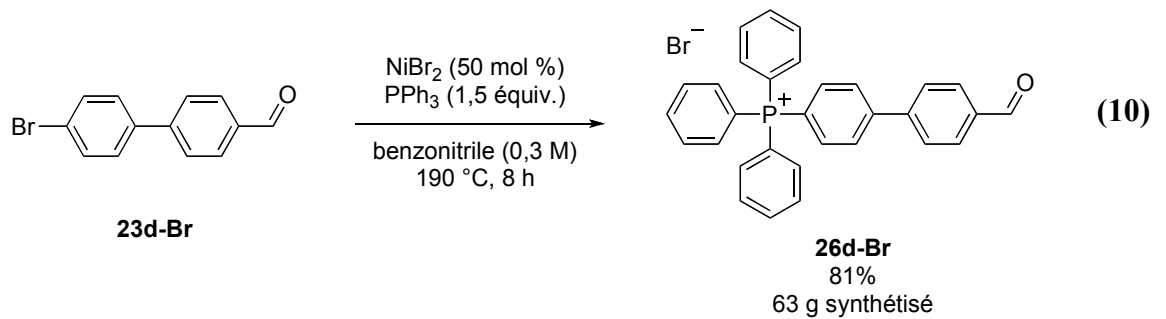
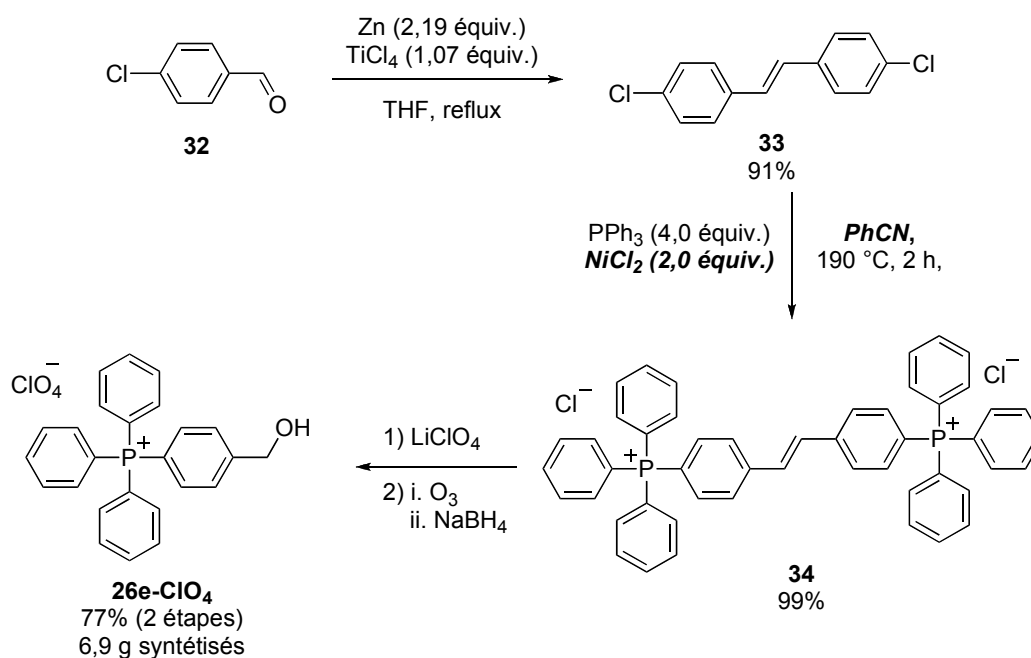


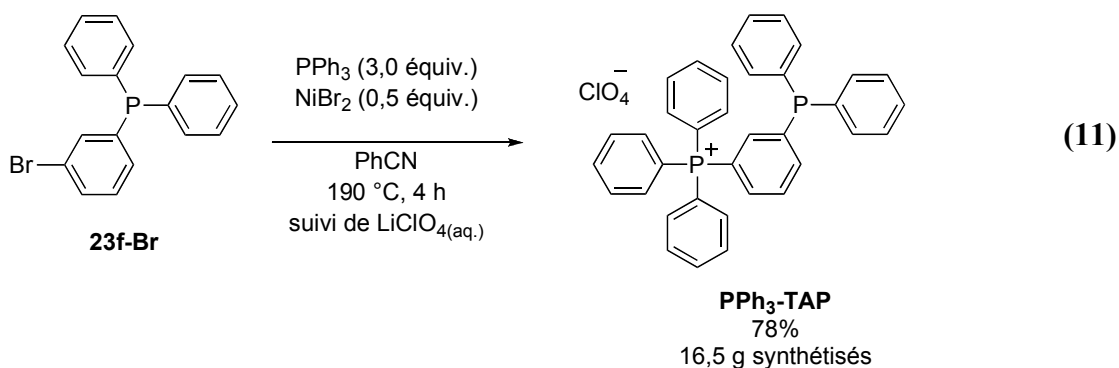
Schéma 10. Analyse rétrosynthétique des réactifs sur support de type TAP





Sch\u00e9ma 11. Synth\u00e8se du d\u00e9riv\u00e9 TAP 26e

Dans ces trois cas, l'utilisation de 50-200 mol % de Ni(II) toxique et de PhCN, un solvant toxique et difficile \u00e0 \u00e9liminer, sont des d\u00e9savantages consid\u00e9rables associ\u00e9s \u00e0 la m\u00e9thode de Horner. N\u00e9anmoins, cette r\u00e9action est efficace lorsque r\u00e9alis\u00e9e sur grande \u00e9chelle.



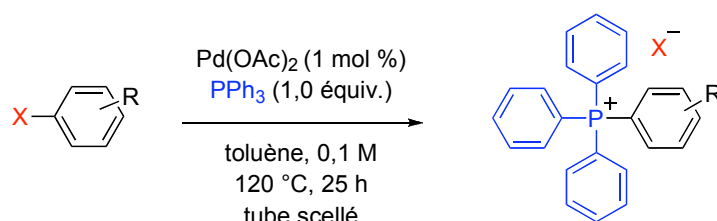
Les sections suivantes du pr\u00e9sent chapitre porteront sur l'\u00e9tude et le d\u00e9veloppement de m\u00e9thodes ayant une meilleure tol\u00e9rance pour diff\u00e9rents groupements fonctionnels que

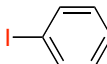
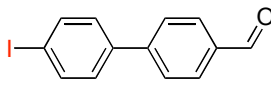
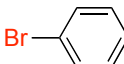
les méthodes existantes. Idéalement, ces réactions utiliseraient une quantité catalytique de métal, permettraient la réaction avec les bromures et chlorures d'aryles et seraient applicables sur grande échelle.

2.3. Synthèse de dérivés TAP fonctionnalisés par catalyse au palladium

2.3.1. Résultats préliminaires

Compte tenu que la réaction de Horner avait déjà été testés dans le groupe du Pr. Charette et que la réaction équivalente catalysée au Pd nécessite que 1 mol % de métal, nous avons décidé, dans un premier temps, d'étudier plus en détail la réaction de Migita. Les conditions originales ont d'abord été reproduites et un excellent rendement a été obtenu avec l'iodobenzène (**23a-I**) (entrée 1, Tableau 5). Nous étions particulièrement encouragé par le résultat obtenu avec **23d-I** (entrée 2).⁶⁴ En effet, le précurseur des réactifs **CDI-TAP**, **Sn-TAP**, **DMSO-TAP**, **Wang-TAP** et **Sasrin-TAP** peut maintenant être synthétisé avec une quantité catalytique de métal. Tel que démontré par Migita, des traces (< 10%) de **BrTPP** ont été isolées lorsque le bromobenzène (**23a-Br**) a été utilisé comme substrat (entrée 3). Cependant, lorsque la réaction a été effectuée pendant 48 h, 25% de **BrTPP** a été obtenu, ce qui laissait croire que cette réaction ne se limite pas qu'aux iodures d'aryles (entrée 4). En effet, l'augmentation de la température à 130 °C dans un tube scellé a permis l'obtention d'un rendement de 94% en **BrTPP** après 48 h de réaction (entrée 5).

Tableau 5. Résultats préliminaires utilisant les conditions de Migita

entrée	substrat	rdt ^a
1	 23a-I	95%
2	 23d-I	91%
3	 23a-Br	trace
4		25% ^b
5		94% ^{bc}

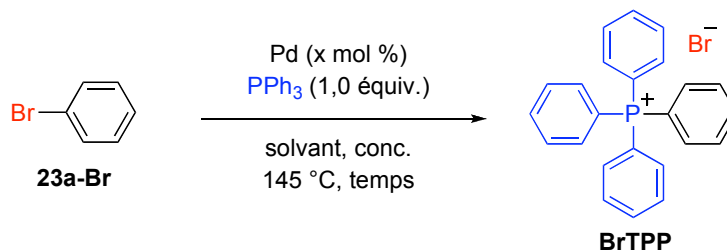
^a Rendement isolé. ^b Réaction effectuée pendant 48 h.

^c Réaction effectuée à 130 °C

2.3.2. Optimisation de la réaction

Ces résultats forts encourageant nous ont poussé à optimiser cette réaction avec le bromobenzène (**23a-Br**) (Tableau 6). L'*o*-xylène a d'abord été sélectionné en tant que solvant de manière à éviter l'utilisation d'un tube scellé. Le produit désiré a été obtenu avec 80% de rendement (entrée 1). Tout comme dans le toluène, le **BrTTP** précipite au fur et à mesure de sa formation et une simple filtration permet d'isoler le produit désiré. Par la suite, différentes sources de palladium ont été étudiées comme pré-catalyseurs (entrées 1-

5). Avec l'exception du PdCl₂ et du Pd/C, toutes les espèces de Pd offrent des rendements similaires et le Pd₂(dba)₃ a été sélectionné pour le reste de l'optimisation. Une étude stœchiométrique de la réaction entre le bromobenzène et la PPh₃ (entrées 6-7) a montré que l'utilisation de deux équivalents de bromobenzène (entrée 6) augmente les rendements. Cependant, un rapport de 1:1 des deux partenaires de couplage a été préféré pour une raison d'économie d'atomes. Le rendement a été grandement affecté par la concentration de la réaction (entrées 8-12). En effet, par l'utilisation de 1 mol % de Pd₂(dba)₃, 91% de rendement a été obtenu lorsque la concentration était de 3 M et ce, en seulement 4 h de réaction (entrée 11). Une concentration plus élevée s'est avérée néfaste due à la formation d'un solide difficile à manipuler. En augmentant le temps de la réaction à 5 h, 95% de rendement en **BrTPP** a été obtenu (entrée 13). Aucun des autres solvants expérimentés n'a permis d'augmenter les rendements (entrées 14-16). Malgré l'efficacité du benzonitrile, aucun précipité ne s'est formé dû à la miscibilité du **BrTPP** dans ce solvant. Cette propriété n'est pas désirée lorsque des bromures d'aryles fonctionnalisés sont utilisés. En effet, lorsque la réaction a été tentée avec **23d-Br**, un mélange 10:90 du produit **26d-Br** désiré et du **BrTPP** a été isolé (éq. 12). La formation du **BrTPP** se produit *via* le mécanisme discuté précédemment (Schéma 9). En réalisant la réaction dans l'*o*-xylène, **26d-Br** précipite, prévenant ainsi la formation du **BrTPP**. Cependant, une quantité non négligeable de cette impureté reste présente à une concentration de 1 M. Il est important de noter que cette impureté n'avait pas été observée avec **23d-I** (entrée 2, Tableau 5). La température plus élevée et la présence d'ions bromure facilitant l'addition oxydante dans le lien Ph-P⁺Ph₃ comparativement à celle d'ions iodure (voir travaux de Chang, éq. 1) peuvent expliquer ce résultat. Nous étions heureux d'observer qu'en plus d'augmenter les rendements, une concentration de 3 M a permis d'éliminer totalement la formation de ce sous-produit. Finalement, une température de 145 °C s'est avérée optimale, car de plus faibles rendements étaient obtenus lorsque la réaction était effectuée à 135 ou 125 °C (entrées 16-17).

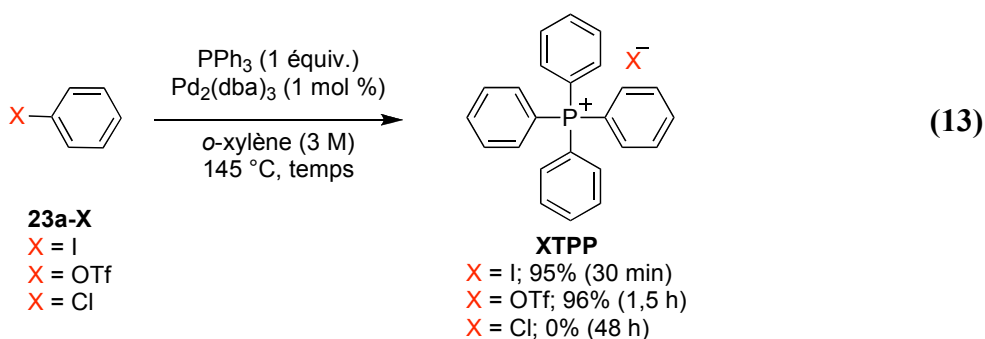
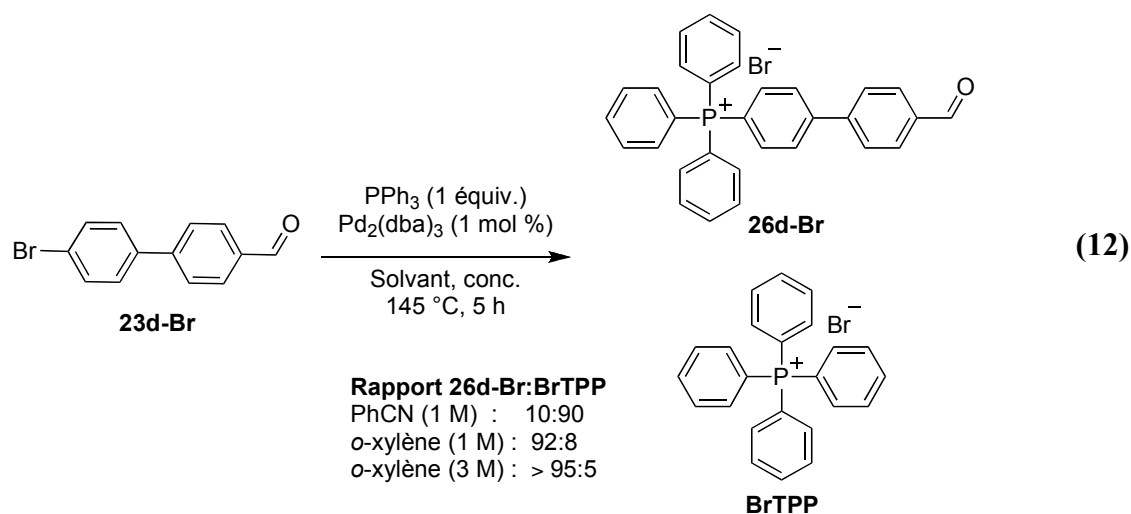
Tableau 6. Optimisation de la réaction de couplage catalysée par le palladium

entr\u00e9e	Pd (x)	solvant (M)	temps (h)	rdt (%) ^a
1	Pd(OAc)₂ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (0,5)	48	80
2	Pd(PPh₃)₄ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (0,5)	48	82
3	Pd₂(dba)₃ (0,5)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (0,5)	48	86
4	Pd/C (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (0,5)	48	20
5 ^b	PdCl₂ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (0,5)	48	9
6 ^c	Pd ₂ (dba) ₃ (0,5)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (0,5)	48	94 ^d
7 ^e	Pd ₂ (dba) ₃ (0,5)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (0,5)	48	49
8	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (0,5)	4	35
9	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (1)	4	56
10	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (2)	4	83
11	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (3)	4	91
12	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (4)	4	70
13	Pd₂(dba)₃ (1)	<i>o</i>-xyl\u00e8ne (3)	5	95
14	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	<i>p</i>-xyl\u00e8ne (3)	5	92
15	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	\u00e9thylbenz\u00e8ne (3)	5	88
16	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	benzonitrile (3)	5	91
17 ^f	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (3)	5	80
18 ^g	Pd ₂ (dba) ₃ (1)	<i>o</i> -xyl\u00e8ne (3)	5	54

^a Rendement isol\u00e9. ^b 2 mol % de Et₃N a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9 \u00e0 la r\u00e9action. ^c 0,5 \u00e9quiv. de PPh₃ a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9. ^d Rendement calcul\u00e9 en se basant sur le r\u00e9actif limitant.

^e 2 \u00e9quiv. de PPh₃ ont \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9s. ^f La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 135 \u00b0C.

^g La r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e \u00e0 125 \u00b0C.



D'autres types de groupements aryles activés ont été soumis aux conditions optimales (éq. 13). L'iodobenzène (**23a-I**) et le triflate de phényle (**23a-OTf**) se sont montrés plus réactifs et les rendements sont similaires à ceux obtenus avec le bromobenzène (**23a-Br**) et ce, seulement après 30 min et 1,5 h de réaction respectivement. Cependant, le chlorobenzène (**23a-Cl**) s'est avéré inerte et aucun **CITPP** n'a pu être isolé.

2.3.3. Étendue de la réaction

Avec ces conditions réactionnelles en mains, nous nous sommes par la suite intéressés à évaluer l'étendue de la réaction. Pour ce faire, plusieurs dérivés aryles activés (bromure, iodure et triflate) ont été considérés (Tableau 7). En règle générale, les iodures

d'aryles donnent les dérivés TAP correspondants avec des rendements similaires à ceux obtenus avec les bromures d'aryles et ce, plus rapidement (entrées 2, 13, 17, 20, 23). Les triflates d'aryles, quant à eux, possèdent une réactivité intermédiaire à celles des iodures et des bromures d'aryles dans ces nouvelles conditions. Bien que la tolérance envers différents groupements fonctionnels (représentés en vert) a peu été améliorée, nous avons observé une bonne compatibilité des conditions réactionnelles avec des substrats possédant un motif biphenyle (entrées 4-11).

Tableau 7. Étendue de la réaction de couplage catalysée au Pd

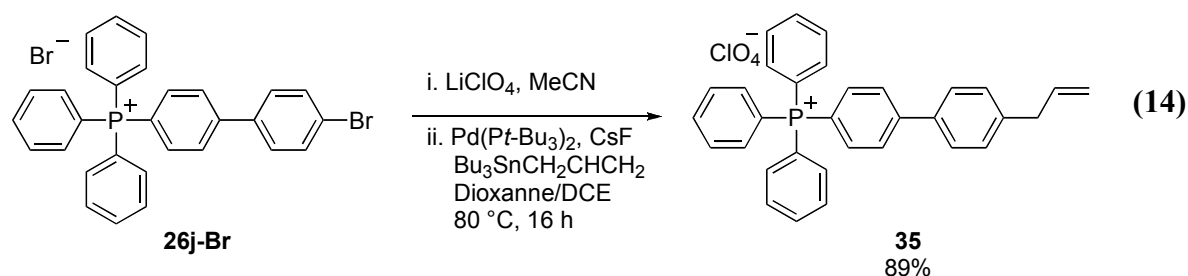
$\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-R}$ (23) $\xrightarrow[\text{o-xylène (3 M), 145 °C, temps}^a]{\text{Pd}_2(\text{dba})_3 (1 \text{ mol } \%), \text{PPh}_3 (1,0 \text{ équiv.})}$ $\text{C}_6\text{H}_5\text{-P}^+(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-R X}^-$ (26)

entrée	substrat	rdt ^b	entrée	substrat	rdt ^b	entrée	substrat	rdt ^b	
1		X = Br; 95%	10		93%	16		X = Br; 92%	
2		X = I; 96%						17	X = I; 88% ^c
3		X = OTf; 95%							
4		X = Br; 95%	11		96% ^e	19		X = Br; 82%	
5		X = I; 92% ^c						20	X = I; 89%
6		X = Br; 96%	12		X = Br; 85%	22			
7		X = I; 92% ^c						13	X = I; 94%
	14	X = OTf; 97%	23	X = I; 92% ^c					
8						X = Br; 80%	24	X = OTf; 88% ^d	
9	X = I; 83% ^c	15		89% ^e					

^a Temps de réaction : X = Br; 5 h, X = I; 1 h, X = OTf; 2 h. ^b Rendements isolés. ^c Réaction de 2 h. ^d Réaction de 3 h. ^e Monophosphonium en tant que seul produit de la réaction.

Avec ce motif, les aldéhydes (entrées 4-5), alcools (entrées 6-7) et amides (entrées 8-9), qui sont d'excellents coupleurs pour lier des réactifs, sont tolérés. L'insolubilité des dérivés TAP dans l'*o*-xylène permet la synthèse de monophosphoniums à partir de

molécules dibromées (entrées 11, 15). Dans ces deux cas, le dérivé monoTAP est isolé sans trace de bisphosphonium. Le dérivé bromure d'aryle résiduel peut donc être utilisé pour un couplage subséquent. Par exemple, le dérivé TAP **26j-Br** réagit dans un couplage de Stille sous les conditions de Fu pour ainsi générer le dérivé TAP **35** nécessaire à la synthèse des **Sn-TAPs** présenté à la Figure 10 (éq. 14).⁶⁵ Il est intéressant de noter que **35** était initialement fabriqué en cinq étapes, soit trois étapes de plus, à partir du même produit de départ.³¹



2.3.4. Mécanisme de la réaction

Le mécanisme de la réaction est bien établi dans la littérature (Schéma 12).^{63b} Il consiste en un cycle catalytique Pd(0)/Pd(II). Dans un premier temps, le pré-catalyseur [Pd₂(dba)₃] interagit avec un excès de PPh₃ pour former une espèce de Pd(PPh₃)₄. Par la suite, la haute température permet la formation de l'espèce active Pd(PPh₃)₂ à 14 électrons possédant deux sites de coordination vacants qui sont disponibles pour l'addition oxydante. L'espèce ainsi formée subit une élimination réductrice pour produire le **XTAP** correspondant et régénérer le catalyseur. Compte tenu de la grande quantité de PPh₃ *versus* la quantité de Pd, il est postulé que l'équilibre menant au catalyseur de la réaction Pd(PPh₃)₂ est l'étape limitante de la réaction.

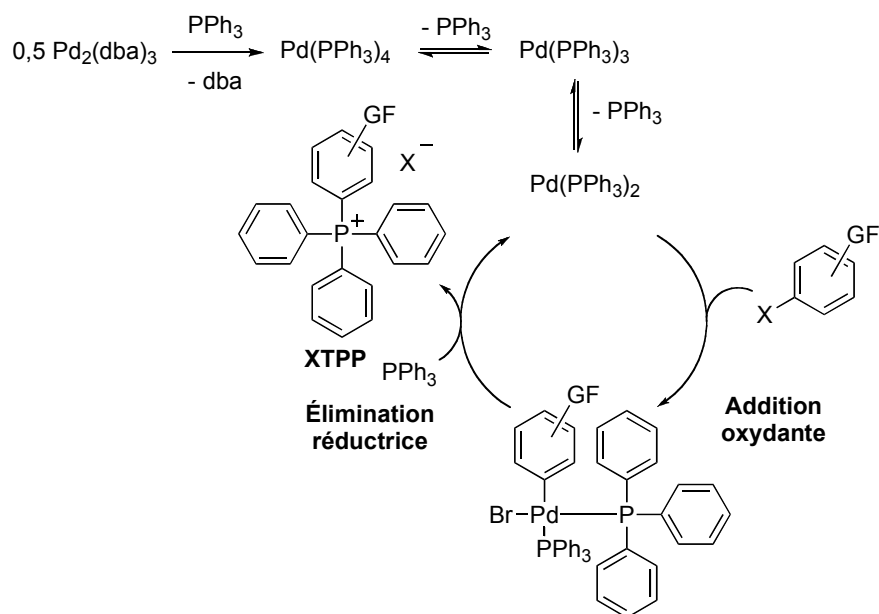


Schéma 12. Mécanisme de la réaction de couplage catalysée par le palladium

2.3.5. Limitations de la méthodologie de synthèse

Tel qu'il a été démontré dans la section 2.3.3., cette réaction possède plusieurs limitations. De manière générale, plusieurs fonctionnalités directement placées sur le substrat aryle activé ne sont pas tolérées (Figure 13). Un motif de type biphényle est nécessaire pour contrer cette intolérance. Les groupements phénols et anilines ne réagissent pas sous ces conditions réactionnelles à moins qu'ils soient présents sur un groupement naphthyle ou biphényle. Même protégé par des groupements méthyles, les anilines sont incompatibles, contrairement aux phénols lorsqu'ils sont protégés par ce même groupement. Les composés possédant des groupements esters méthyliques réagissent avec la PPh₃ pour donner le dérivé méthyltriphénylphosphonium. Les substrats portant des amides, plus résistantes aux conditions, sont tolérés sur le système de type biphényle, mais ne le sont pas sur le motif phényle. De plus, la réaction est inhibée par des groupements encombrants en position *ortho*.

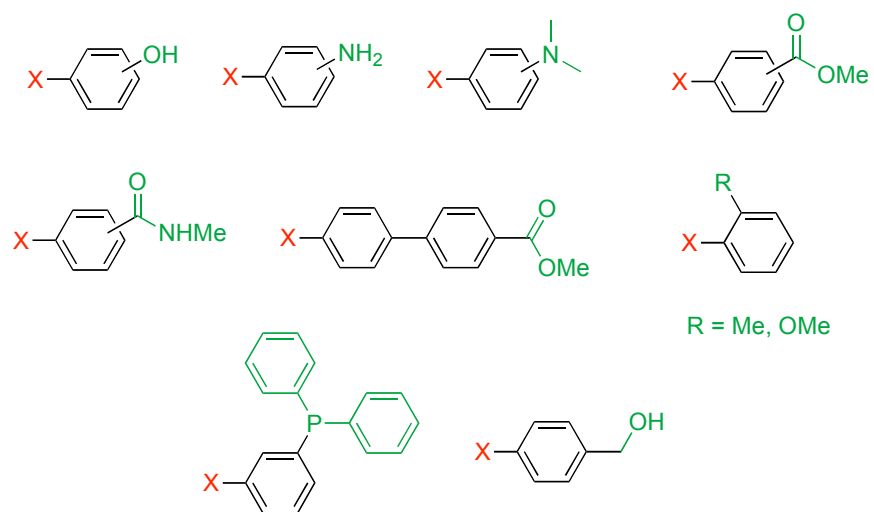
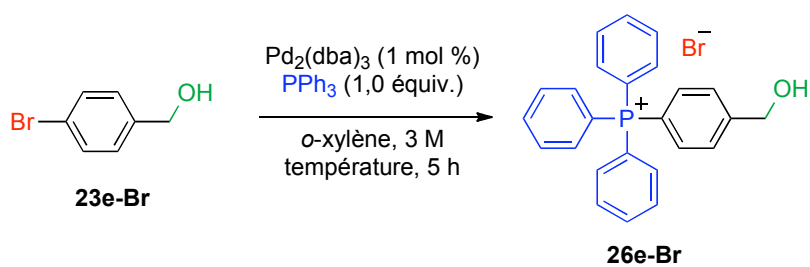


Figure 13. Dérivés aryles activés fonctionnalisés ne réagissant pas dans la réaction catalysée au Pd

Tableau 8. Optimisation de la température avec l'alcool **23e-Br**



entrée	température (°C)	rdt (%) ^a	% BrTPP ^b
1	120 ^c	68	10
2	110 ^d	42	10
3	120	54	15
4	130	88	20
5	145	25	50

^a Rendement combiné. ^b Quantité de BrTPP présent dans le produit de la réaction. ^c Toluène dans un tube scellé. ^d Toluène à reflux.

Malheureusement, ni la phosphine **23f**, qui est le précurseur du **PPh₃-TAP**, ni l'alcool **23e** ne forment les produits désirés respectifs. Dans ces cas, une huile noire se forme au cours de la réaction et son analyse par SM/ES montre la présence de **XTPP** comme produit majoritaire avec des traces de produits désirés. Il a été postulé que la température élevée augmente la quantité de **XTPP** formé (Schéma 9). De manière à vérifier cette hypothèse, différentes températures ont été étudiées avec **23e-Br** comme substrat (Tableau 8). Malgré le fait que la quantité de **BrTTP** diminue proportionnellement en fonction de la température, des températures inférieures à 110 °C ne permettent plus la formation du dérivé TAP **26e-Br**.

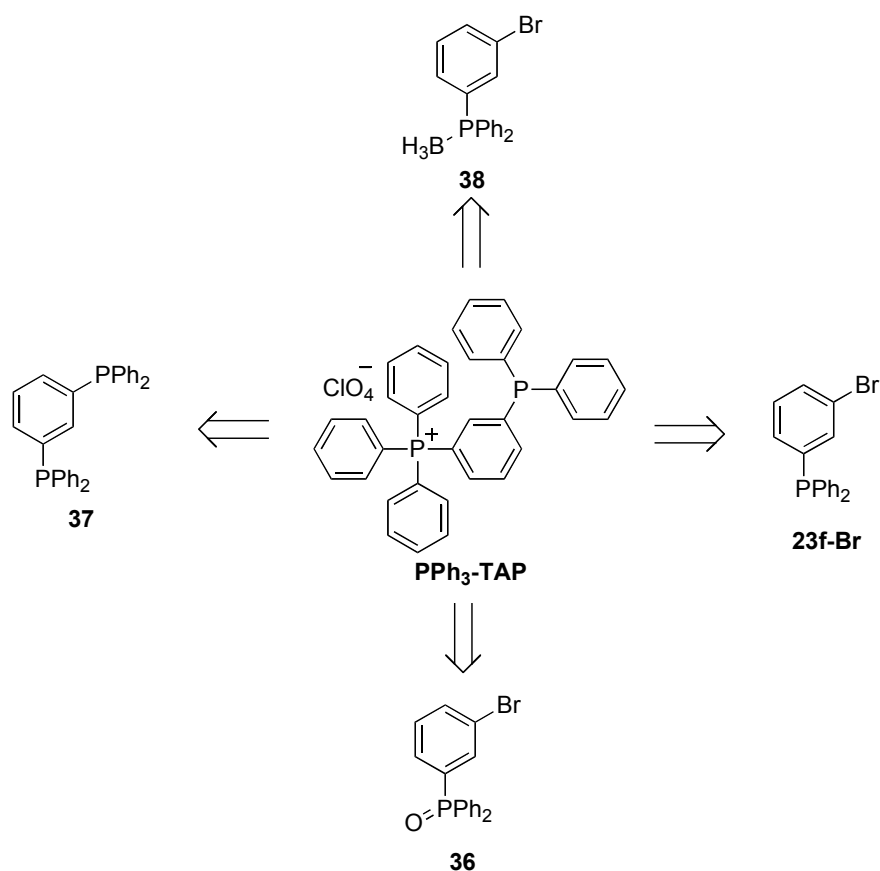
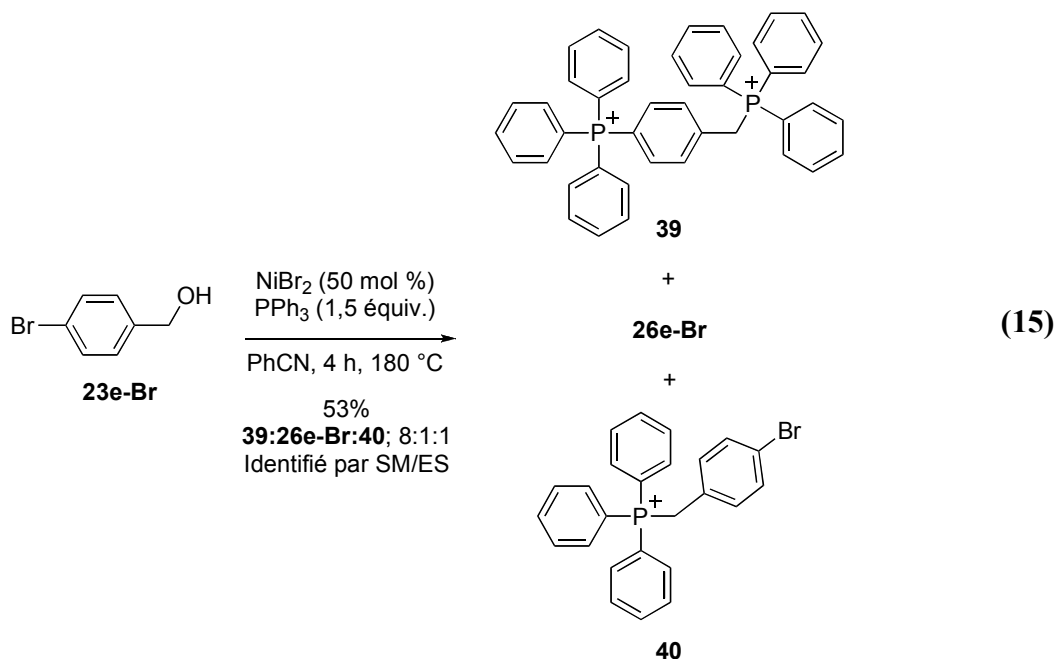


Schéma 13. Différentes stratégies tentées pour la synthèse de **PPh₃-TAP**

De ce fait, cette méthode catalysée au Pd ne permet pas la synthèse rapide et efficace du **PPh₃-TAP** désiré. Nous nous sommes donc tournés vers d'autres voies de synthèse de ce produit (Schéma 13). La protection de la phosphine par un groupement BH₃ ou sous la forme d'un oxyde n'a pas permis une amélioration des résultats. De plus, la réaction entre la bisphosphine **37** et le bromobenzène n'a pas donné le produit désiré.

2.4. Synthèse de dérivés TAP fonctionnalisés par catalyse au nickel

Bien que la nouvelle réaction au palladium constitue une avancée, la synthèse rapide et efficace du dérivé TAP **26e-Br** et de **PPh₃-TAP** n'est toujours pas possible. Nous nous sommes donc intéressés au développement de nouvelles conditions réactionnelles utilisant le Ni.



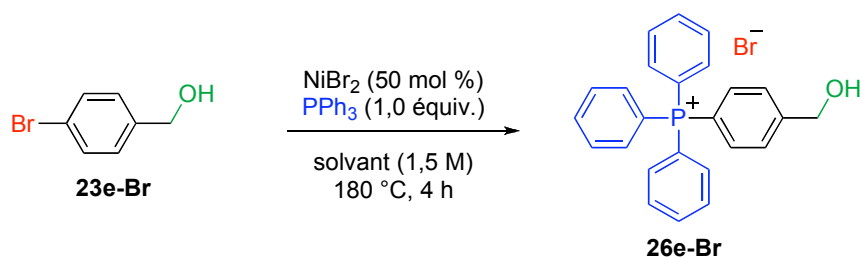
En utilisant les conditions rapport\u00e9es par le Pr. Horner utilisant 50 mol % de NiBr₂, le couplage du substrat **23e-Br** avec PPh₃ a men\u00e9 \u00e0 un m\u00e9lange de trois produits observ\u00e9s par

analyse SM/ES (éq. 15). Le produit désiré étant minoritaire, ce résultat laisse croire que la présence d'un alcool benzylique semble être prohibé dans cette réaction. Une optimisation des conditions de réaction était donc nécessaire afin de rendre la réaction plus générale et plus tolérante vis-à-vis les groupements fonctionnels.

2.4.1. Résultats préliminaires

La présence de la fonctionnalité alcool benzylique n'étant pas tolérée, nous étions perplexes face aux résultats contradictoires de la littérature. En effet, les groupes des Pr. Allen et Cassar ont tous deux utilisé l'éthanol comme solvant réactionnel (Tableau 3 et éq. 8). De plus, Allen utilisait lui aussi un pré-catalyseur de type Ni(II) tel qu'utilisé dans la réaction de Horner. La réaction conduite dans l'éthanol semble donc se dérouler via un mécanisme différent ou encore l'éthanol réagit pour former des sous-produits, ce qui pourrait protéger le substrat (voir éq. 15).

Tableau 9. Optimisation du solvant réactionnel



entrée	solvant	rdt (%) ^a
1	PhCN	-
2	DMSO	-
3	EtOH ^b	-
4	EtOH ^c	6
5	EtOH ^d	69
6	(CH ₂ OH) ₂	51

^a Rendement isolé. ^b Réaction réalisée à 78 °C.

^c Réaction réalisée à 110 °C dans un tube scellé.

^d Réaction réalisée sous irradiation de micro-ondes.

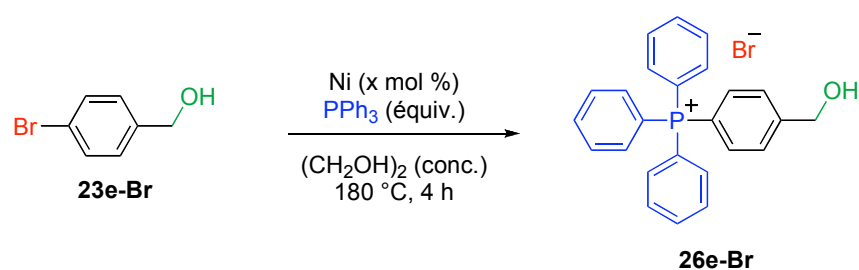
Afin de mieux comprendre cette observation, différents solvants réactionnels ont donc été étudiés en utilisant 50 mol % de NiBr₂ (Tableau 9).⁶⁶ Pour la première fois, nous étions encouragés d'observer la formation du dérivé TAP **26e-Br** sans autres sous produits dans l'EtOH à 110 °C (entrée 4). La réaction réalisée dans un tube scellé procure un faible rendement de 6%. Chauffer la réaction sous irradiation de micro-ondes à 180 °C durant 4 h génère une pression substantielle de 40 bar, mais permet l'isolement du produit désiré avec 69% de rendement (entrée 5). De manière à éviter les micro-ondes et la haute pression générée, l'éthylène glycol a été considéré comme solvant réactionnel, puisqu'il possède un point d'ébullition élevé. Un rendement de 51% a été obtenu lorsque **23e-Br** a été chauffé à 180 °C à l'aide d'un bain d'huile. Après 4 h de réaction, un simple lavage aqueux du produit dissout dans le DCM suivi d'une séquence de précipitation/filtration permet d'isoler **26e-Br** avec une excellente pureté par analyses RMN ¹H, ¹³C et ³¹P.

2.4.2. Optimisation de la réaction

L'optimisation de la réaction a débuté par l'étude de différents pré-catalyseurs (Tableau 10, entrées 1-6). Pour cette étude, nous avons décidé d'utiliser 1 mol % de pré-catalyseur. Même avec si peu de NiBr₂, nous avons été heureux d'observer que 31% du produit désiré a pu être obtenu. Ceci nous a montré que cette réaction peut être effectuée avec une faible quantité de pré-catalyseur. Bien que les sels dérivés de Ni(I) et Ni(0) (entrées 2-3) permettent une légère augmentation des rendements, leur coût et leur instabilité face à l'oxygène nous a poussé à favoriser les sels dérivés de Ni(II). NiBr₂ s'est avéré être le pré-catalyseur optimal et il a été choisi pour le reste de l'étude (entrée 1). La température de 180 °C a été démontrée comme étant celle de choix puisque le rendement a chuté à 25% lorsque la réaction a été réalisée à 170 °C et que plusieurs sous-produits ont été observés à des températures plus élevées (reflux; 196 °C). Ces mêmes sous-produits sont également observés lorsque la réaction est effectuée à 180 °C sur une période de temps supérieure à 4 h. Comme dans le cas de la catalyse au palladium, la concentration s'est

avérée être importante. À 3 M, le dérivé TAP **26e-Br** a été isolé en 56% de rendement avec seulement 1 mol % de NiBr₂ (entrée 9). À des concentrations plus élevées, les rendements étaient peu reproductibles, possiblement dû à l'hétérogénéité du système dans ces conditions. La quantité de PPh₃ s'est avérée être un facteur clé dans cette optimisation (entrées 13-15).

Tableau 10. Optimisation de la réaction de couplage catalysée par le nickel

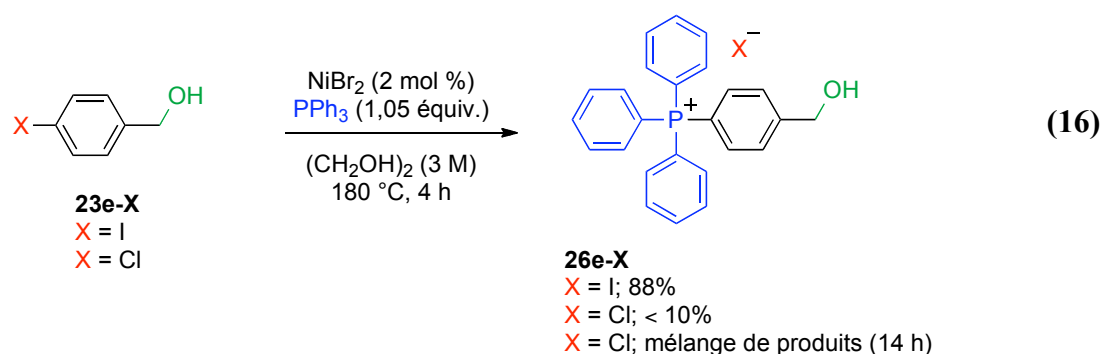


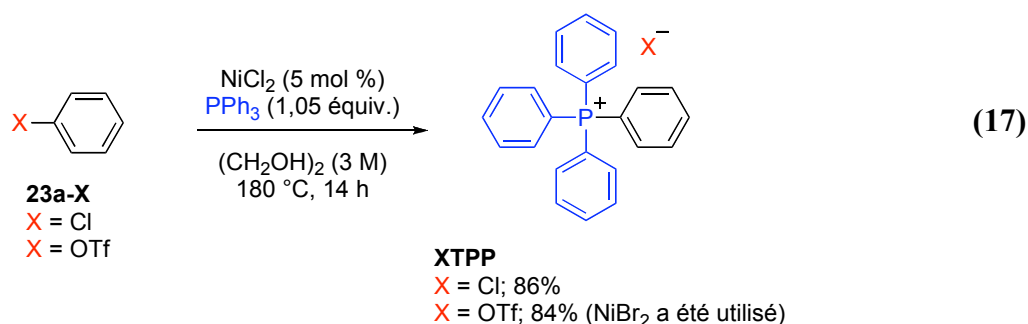
entrée	Ni (x)	PPh ₃ (équiv.)	conc. (M)	rdt (%) ^a
1	NiBr ₂ (1)	1,00	1,5	31
2	Ni(PPh ₃) ₃ Br (1)	1,00	1,5	34
3	Ni(PPh ₃) ₃ (1)	1,00	1,5	35
4	NiCl ₂ (1)	1,00	1,5	21
5	Ni(OAc) ₂ (1)	1,00	1,5	- ^b
6	NiBr ₂ ·6H ₂ O (1)	1,00	1,5	27
7	NiBr ₂ (1)	1,00	1,0	22
8	NiBr ₂ (1)	1,00	2,0	45
9	NiBr ₂ (1)	1,00	3,0	56
10	NiBr ₂ (1)	1,00	4,0	43-61
11	NiBr ₂ (5)	1,00	3,0	91
12	NiBr ₂ (3)	1,00	3,0	70
13	NiBr₂ (3)	1,05	3,0	95
14	NiBr ₂ (3)	1,10	3,0	92
15	NiBr ₂ (3)	1,20	3,0	98

^a Rendement isolé. ^b Mélange de produits.

En effet, en utilisant 3 mol % de NiBr₂ (entrée 12) le rendement de 71% a augmenté à 91% seulement en changeant la quantité de PPh₃ de 1,00 à 1,05 équiv. (entrée 13). Bien que le rendement est supérieur avec 1,2 équivalent de PPh₃ (entrées 13-15), l'utilisation de 1,05 équivalents a été sélectionné pour des raisons d'économie d'atomes. Cette réaction est également efficace sur une échelle multi-gramme; **26e-Br** a été obtenu sur une échelle de 600 mmol avec un rendement de 94%.⁶⁷ Peu coûteuse, cette réaction est utilisé par Soluphase inc. qui commercialise certains sels de type TAP.

Différents aryles activés ont été soumis à ces conditions réactionnelles (éq. 16). L'alcool 4-iodobenzyle (**26e-I**) a donné le produit désiré avec des rendements similaires en utilisant seulement 2 mol % de NiBr₂ tandis que le chlorure d'aryle **23e-Cl** a été plus lent à réagir, ce qui a mené à des réactions secondaires impliquant la fonction alcool benzylique. Toutefois, le **CITPP** a pu être isolé avec 86% de rendement en utilisant 5 mol % de NiCl₂ et un temps de réaction de 14 h (éq. 17). À noter que le NiCl₂ a été utilisé dans ce cas pour s'assurer de l'uniformité du contre-ion chlorure du produit final. Les triflates d'aryles ont démontré une réactivité similaire aux chlorures d'aryles (éq. 17).

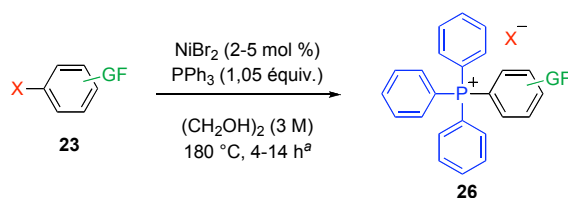




2.4.3. Étendue de la réaction

À notre grand plaisir, nous avons observé une très grande tolérance vis-à-vis des groupements fonctionnels pour la réaction de couplage avec les dérivés bromures et iodures d'aryles. En plus des groupements alcools benzyliques (entrées 9, 10, 48, 49), les phénols libres (entrées 36-41, 52, 54), les anilines protégées (entrées 42-43), les amides secondaire (entrées 34-35), les cétones (entrées 28-33),⁶⁸ les aldéhydes (entrées 5-6),⁶⁹ les phosphines (entrée 11) et les amines benzyliques protégées (entrées 44-45) sont tous tolérés lorsque lié au motif phénylique. La même compatibilité est observée sur le système biphenyle (entrées 7, 8, 12-15). Cette méthode est donc la plus efficace rapportée à ce jour pour synthétiser des sels de type TAP fonctionnalisés. Dans tous les cas, outre celui du dérivé phosphinique (entrée 11), la purification est effectuée par une simple séquence de précipitation/filtration. La réaction permet aussi la fonctionnalisation en position *ortho* (entrées 48-51). Dans le cas des composés comportant un groupement méthoxy (entrées 18, 19, 23, 24), une déprotection partielle formant le phénol correspondant est observé après 4 h de réaction. Néanmoins, un temps réactionnel plus court a permis l'obtention du produit désiré avec une excellente pureté par analyse RMN ¹H. La synthèse de dérivés mono-TAP à partir de molécules dibromées s'est avérée moins efficace que dans les conditions catalytiques en Pd, dû à la solubilité du dérivé TAP dans l'éthylène glycol (entrées 17, 54). Cependant, la présente méthode permet la synthèse de dérivés bis-TAP qui sont inaccessibles par la réaction catalysée par le Pd (entrée 53).

Tableau 11. Étendue de la réaction catalysée au Ni



entrée	substrat	rdt ^b	entrée	substrat	rdt ^b	entrée	substrat	rdt ^b
1		X = Cl; 86%	18 ^d		X = Br; 79%	42		X = Br; 46%
2		X = Br; 88%	19 ^d		X = I; 92%	43		X = I; 48%
3		X = I; 91%						
4		X = OTf; 84%						
5 ^f		X = Br; 67%	20		X = Cl; 72%	44		X = Br; 82%
6 ^f		X = I; 72%	21		X = Br; 91%	45		X = I; 85%
			22		X = I; 90%			
7		X = Br; 96%	23 ^d		X = Br; 75%	46		X = Br; 69%
8		X = I; 83%	24 ^d		X = I; 85%	47		X = I; 83%
9		X = Br; 91%	25		X = Cl; 63%	48 ^e		X = Br; 67%
10		X = I; 88%	26		X = Br; 99%	49 ^e		X = I; 75%
			27		X = I; 98%			
11 ^g		X = Br; 91%	28		X = Cl; 66%	50		X = Br; 61%
			29		X = Br; 97%	51		X = I; 66%
			30		X = I; 82%			
12 ^f		X = Br; 92%	31		X = Cl; 82%	52		X = Br; 99%
13 ^f		X = I; 82%	32		X = Br; 96%			
			33		X = I; 90%			
14		X = Br; 85%	34		X = Br; 53%, 79% ^g	53 ^h		X = Br; 89%
15		X = I; 82%	35		X = I; 55%, 82% ^g			
16		X = Br; 89%	36		X = Cl; 73%			X = Br; 67%
			37 ^e		X = Br; 85%			
			38 ^e		X = I; 85%			
17 ^c		X = Br; 69%	39		X = Cl; 87%			
			40 ^e		X = Br; 93%			
			41 ^e		X = I; 85%			

^a Conditions: ArCl : 5 mol % of NiCl₂, 14 h; ArBr: 3 mol %, 4 h; ArI: 2 mol %, 4 h. ^b Rendement isolé. ^c 1,5 équiv. de ArBr ont été utilisés. ^d Temps de réaction de 15 min. ^e Temps de réaction de 2 h. ^f Temps de réaction de 3 h. ^g 3,0 équiv. de PPh₃ ont été utilisés. ^h 3,0 équiv. de PPh₃ ont été utilisés à reflux (196 °C) pour 4 h.

Les dérivés chlorures et triflates d'aryles réagissent avec une plus faible tolérance envers certains groupements fonctionnels. Toutefois, les groupements phénols libres et les cétones, qui sont des fonctionnalités utiles afin de lier des réactifs aux sels de type TAP, obtenus lors du couplage, sont tolérés (entrées 28, 31, 36, 39).

2.4.4. Mécanisme de la réaction

Plusieurs mécanismes ont été postulés dépendamment des conditions réactionnelles utilisées. Le premier mécanisme a été proposé par le Pr. Horner en 1966 (Schéma 14).⁵⁵ À 80 °C, il y a interaction entre le NiX_2 et la PPh_3 . Ce complexe réagit avec un halogénure d'aryle (**23a-X**) à une température minimale de 120 °C, formant ainsi le complexe **42**. Ce n'est qu'à 180 °C que **42** réagit avec une autre molécule d'halogénure d'aryle (**23a-X**) pour former le complexe **43**. Ce complexe est stable et n'est détruit que lorsque le mélange réactionnel est traité avec une solution aqueuse de KX .

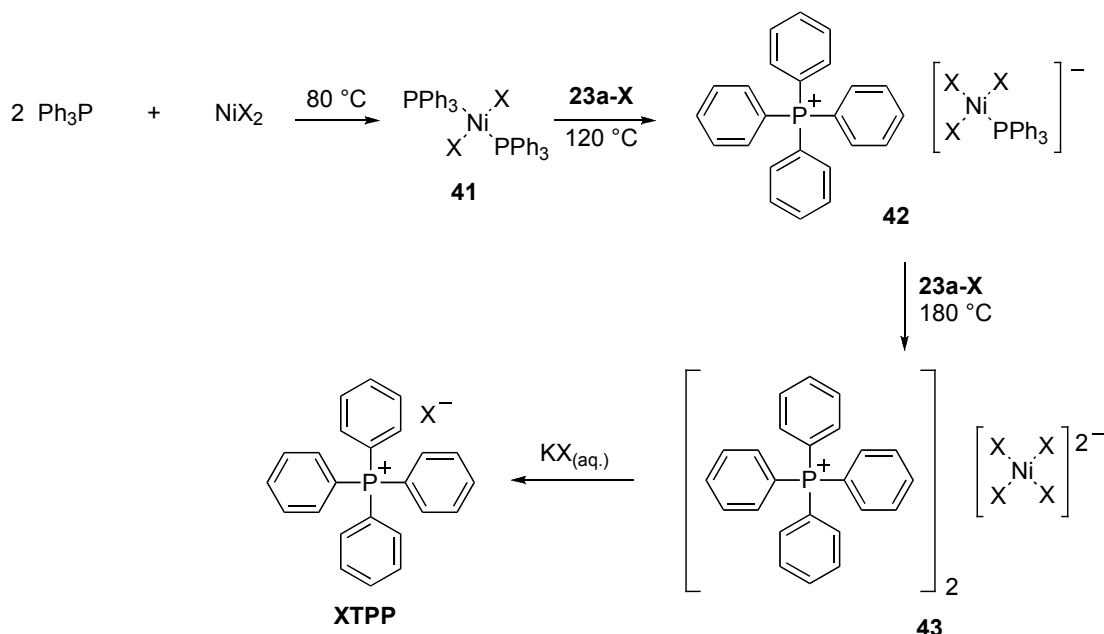


Schéma 14. Mécanisme de la réaction proposé par le Pr. Horner

Ce mécanisme explique bien pourquoi cette réaction requiert 50 mol % de Ni(II). Néanmoins, le Pr. Horner ne s'est pas prononcé quant à un possible changement du degré d'oxydation du métal au cours du cycle catalytique et le Ni(II) est utilisé tout au long du processus. Subséquemment, le complexe **43** a été isolé et caractérisé par diffraction des rayons-X lorsque la réaction a été effectuée dans le PhCN et la PPh₃ fondue.⁷⁰

Toutefois, ce mécanisme ne permet pas d'expliquer pourquoi une quantité catalytique de Ni(II) (20 mol %) peut être utilisée lorsqu'un groupement *o*-imine ou *o*-azo est présent sur le motif aryle (éq. 8). Le Pr. Allen s'est donc attardé à cette question et a par la suite publié une étude mécanistique en 1992 (Schéma 15).⁷¹ Son mécanisme propose une interaction entre NiBr₂ et la phosphine suivie d'une disproportion du Ni(II) en Ni(I) et Ni(III).

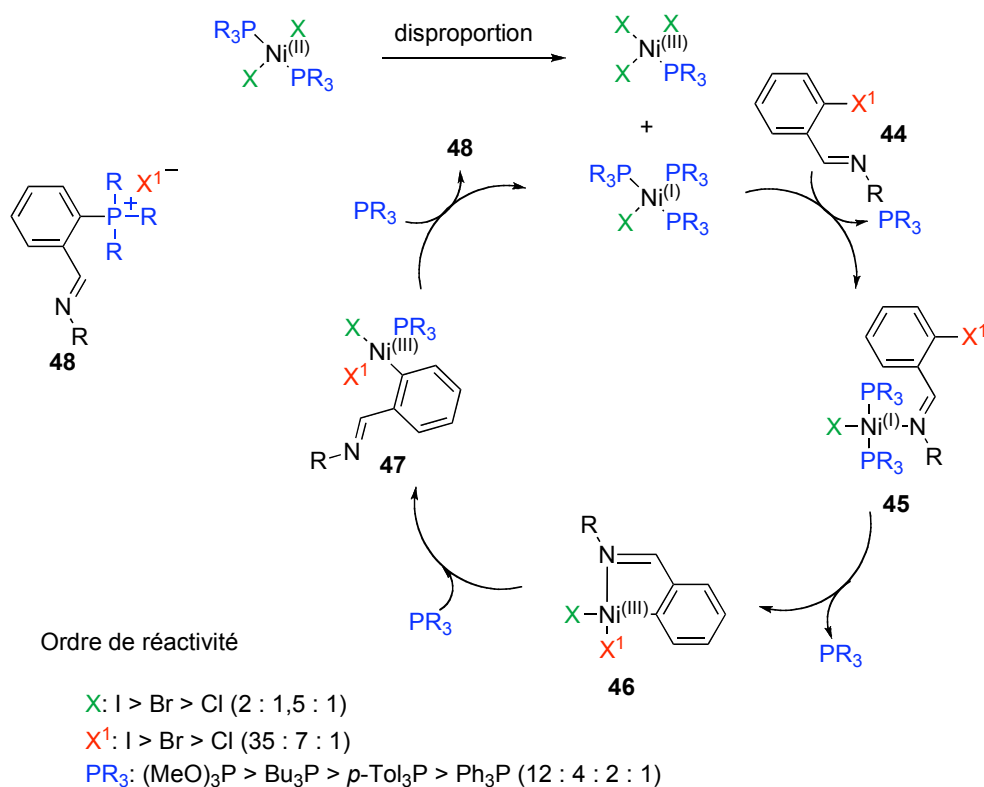
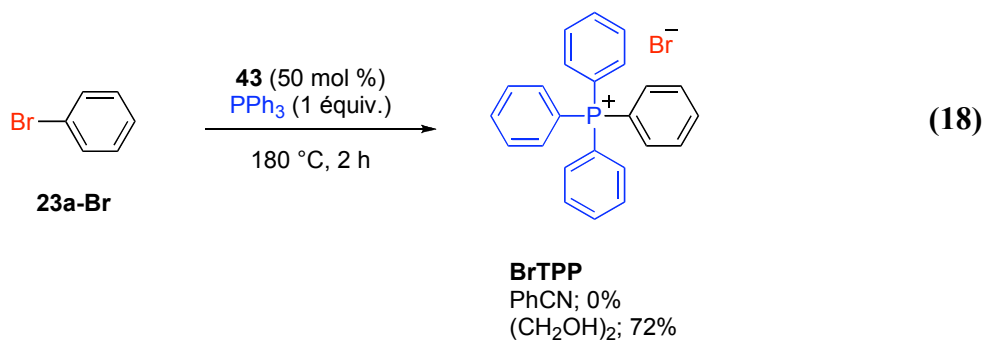


Schéma 15. Mécanisme de la réaction proposé par le Pr. Allen

Cette hypothèse s'appuie sur les travaux de Tsou et Kochi qui ont étudié la réaction de couplage entre le bromobenzène et la triéthylphosphine catalysé par le Ni.⁷² Ce type de disproportion est bien connu chez les dérivés de Cu(II).⁷³ De plus, il a été démontré que les dérivés trialkyl et triarylphosphines ont la capacité de stabiliser l'état d'oxydation I du Ni qui est formé en leur présence, peu importe l'état d'oxydation initial du Ni.⁷⁴ Par la suite, le groupement *o*-imine (ou *o*-azo) de la molécule **44** déplace un ligand de type phosphine pour former le complexe **45**. La proximité du Ni avec la position activée sur le dérivé aryle facilite l'addition oxydante formant l'espèce Ni(III) **46**. Le groupement *o*-imine est déplacé par une phosphine, suivi d'une élimination réductrice formant le dérivé TAP **48** désiré et permettant la régénération du catalyseur. Allen a aussi étudié la cinétique de la réaction avec différentes triarylphosphines, différentes sources de NiX₂ et plusieurs aryles activés (Schéma 15).

Ce mécanisme peut également s'appliquer dans notre système compte tenu des similitudes du point de vue du solvant réactionnel et de la source de Ni. Cependant, Allen ne discute pas de la possibilité de la formation du complexe **43**. Nous avons donc préformé ce complexe^{70b} et l'avons soumis aux conditions réactionnelles dans le PhCN (éq. 18).



Tel que postulé par Horner, ce complexe ne catalyse pas la réaction ou ne permet pas la formation d'une autre espèce de catalyseur actif. Seule la masse de **BrTPP** isolée ayant servi à la formation du complexe **43** a été récupérée. Cependant, lorsque la même réaction est conduite dans l'éthylène glycol, 72% de nouveau **BrTPP** a été isolé. Ce résultat

suggère que les solvants protiques comme l'éthanol et l'éthylène glycol préviennent la formation de **43**, ce qui permet la formation d'une espèce catalytique active.

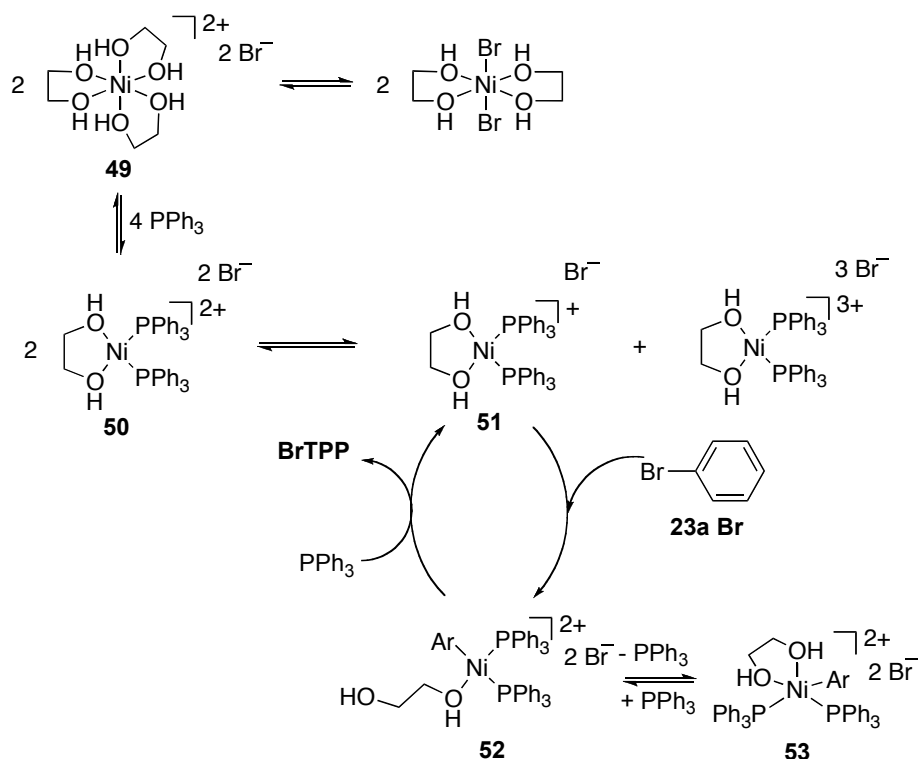


Schéma 16. Mécanisme de la réaction de couplage catalysé au Ni proposé d'après nos observations

S'appuyant sur ce dernier résultat et sur le postulat d'Allen, nous suggérons le mécanisme suivant (Schéma 16). Lorsque le NiBr_2 est solubilisé dans l'éthylène glycol, un complexe octaédrique incluant deux molécules de solvant se forme de façon similaire au complexe qui se forme lorsque NiBr_2 est solubilisé dans l'eau $[\text{NiBr}_2(\text{H}_2\text{O})_4]$.⁷⁵ Il est très probable que la grande quantité d'éthylène glycol et le chauffage à 180°C permettent la formation du complexe **49**. La PPh_3 peut déplacer le solvant dû à son meilleur champs de ligand, c'est-à-dire dû à sa capacité nucléophile supérieure. Une disproportion suivie d'un cycle catalytique Ni(I)/Ni(III) tel que proposé par Allen s'ensuit. Nous proposons que

l'éthylène glycol demeure lié au Ni tout au long du cycle catalytique, empêchant ainsi la formation du complexe **43**. Les ions bromure peuvent aussi être solvatés par le solvant, prévenant ainsi leur interaction avec le Ni.

2.4.5. Limitations de la méthodologie de synthèse

Bien que la réaction soit compatible avec plusieurs groupements fonctionnels, quelques fonctionnalités ne sont toujours pas tolérées (Figure 14). Les composés possédant des groupements esters méthyliques réagissent avec la PPh_3 pour donner le dérivé méthyltriphénylphosphonium. L'utilisation d'esters de type *i*-propyle n'améliore pas la situation tandis que les esters possédant un groupement *t*-butyle sont thermiquement labiles. Les acides carboxyliques, les anilines et les amines libres font partie des fonctionnalités incompatibles avec les conditions réactionnelles qui ont été optimisées.

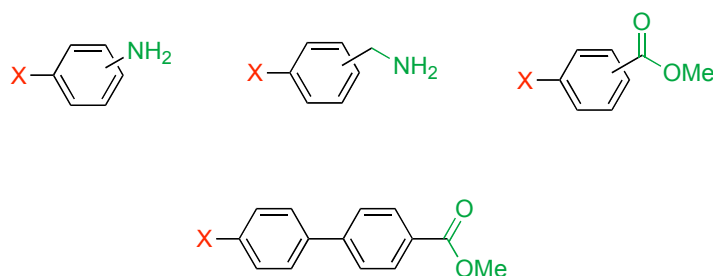


Figure 14. Dérivés aryles activés fonctionnalisés ne permettant pas la réaction catalysée au Ni

2.5. Conclusion

Le présent chapitre a passé en revue l'utilité des sels de type TAP. Ces sels peuvent, entre autres, servir de véhicules d'agents thérapeutiques et de réactifs en chimie organique. Bien que les dérivés TAP soient généralement stables, ils réagissent avec le $\text{Pd}(0)$ dans différentes réactions de couplages comme équivalent d'halogénures d'aryles.

Plusieurs méthodes de synthèse des sels de type TAP publiées dans la littérature ont été abordées. Aucune ne démontre une grande tolérance vis-à-vis les groupements fonctionnels. Dans le but d'améliorer cette situation, nous avons optimisé la formation de sels de TAP par une catalyse au Pd. Nous avons démontré qu'une augmentation de la température permet une diminution du temps réactionnel de 25 h à 1 h pour les iodures d'aryles. Cette réaction donne accès à l'utilisation de dérivés bromures et triflates d'aryles qui mènent au dérivé TAP correspondant avec d'excellents rendements. Par la suite, l'étude de la formation de sels de type TAP par une catalyse au Ni a mené à la découverte que l'éthylène glycol de même qu'un léger excès de PPh_3 permettent de diminuer la quantité de NiBr_2 de 50 à 3 mol %. De plus, la tolérance envers différents groupements fonctionnels est très grande et cette méthodologie permet la synthèse de réactifs supportés beaucoup plus rapidement qu'auparavant. Cette réaction est utilisée par Soluphase inc. qui commercialise certains de ces sels de type TAP.

Chapitre 3 Synthèse de la (-)-coniine à l'aide d'un support de type TAP

3.1. Synthèse organique sur supports organiques

La quête de nouveaux agents thérapeutiques efficaces se compare à une ruée vers l'or pour les chimistes organiciens.⁷⁶ C'est durant les années 1920-1940 que les chimistes organiciens ont commencé à s'intéresser à la modification structurale de molécules afin d'en moduler l'activité biologique. Avant ce temps, l'isolement de produits naturels biologiquement actifs était la méthode privilégiée de découverte de nouveaux médicaments. Un des premiers succès de la chimie médicinale est la synthèse de produits dérivés de la pénicilline. Dès lors, les chimistes ont entrepris de modifier des molécules organiques naturelles afin d'améliorer leur activité, leur disponibilité biologique et leur sélectivité, tout en diminuant leur toxicité. Il est bien connu de nos jours qu'il est nécessaire de synthétiser plus de 10 000 molécules afin d'en trouver une qui possèdera les qualités requises pour être un médicament. Considérant qu'un chimiste médicinal fabrique en moyenne 100 nouveaux composés par an, il faut donc dix ans à une équipe de dix chimistes pour atteindre l'objectif de 10 000 molécules fabriquées. Il est évalué que cette longue période de temps est due au fait que les chimistes consacrent 60% de leur temps à la purification des composés. Un intérêt particulier a donc été porté à l'amélioration des techniques de synthèse afin d'augmenter la productivité des chimistes organiciens et faciliter la purification des produits. Or, au milieu des années 80, les groupes de Geysen et de Houghten ont publié indépendamment l'utilisation de la synthèse de peptides sur support de type PSR développé précédemment par Merrifield afin d'étudier les interactions entre certains anticorps et antigènes.⁷⁷ Cette technique a permis la synthèse rapide de plusieurs peptides différents, évitant le temps perdu causé par la purification grâce au principe de la chimie supportée présenté précédemment (Schéma 3). Les domaines de la chimie combinatoire et de la synthèse en parallèle sont alors nés et certaines compagnies pharmaceutiques utilisent toujours ces techniques.

Le présent chapitre passera en revue les différents supports utilisés pour la synthèse de peptides et d'autres petites molécules organiques. Un intérêt plus particulier sera porté aux synthèses qui requièrent plusieurs étapes. Finalement, l'utilisation efficace d'un support de type TAP dans la synthèse de la (-)-coniine sera discutée.

3.1.1. Synthèse sur supports de type polymère organique

Tel que mentionné précédemment, Merrifield a été le premier à utiliser un support de type PSR insoluble afin de fabriquer différents peptides.³ Depuis ce temps, plusieurs coupleurs ont été rapportés et d'autres catégories de molécules ont été synthétisées à l'aide de ce type de support.⁷⁸ Par exemple, plusieurs dérivés phénylpyrazolones ont été fabriqués à l'aide d'un support organique insoluble (Schéma 17).⁷⁹ Selon ce principe, les intermédiaires **55** et **56** sont isolés par simple filtration. Les produits **57** désirés sont ensuite isolés après une réaction de clivage et le support **58** est régénéré pour une réutilisation. Il est à noter que, lors de synthèses à plusieurs étapes sur un support, il est important de mener la réaction jusqu'à complétion compte tenu qu'il n'est pas possible de purifier le produit supporté. Le support permet de retirer tous les réactifs et sous-produits non supportés, mais ne permet pas de séparer les composés supportés les uns des autres.

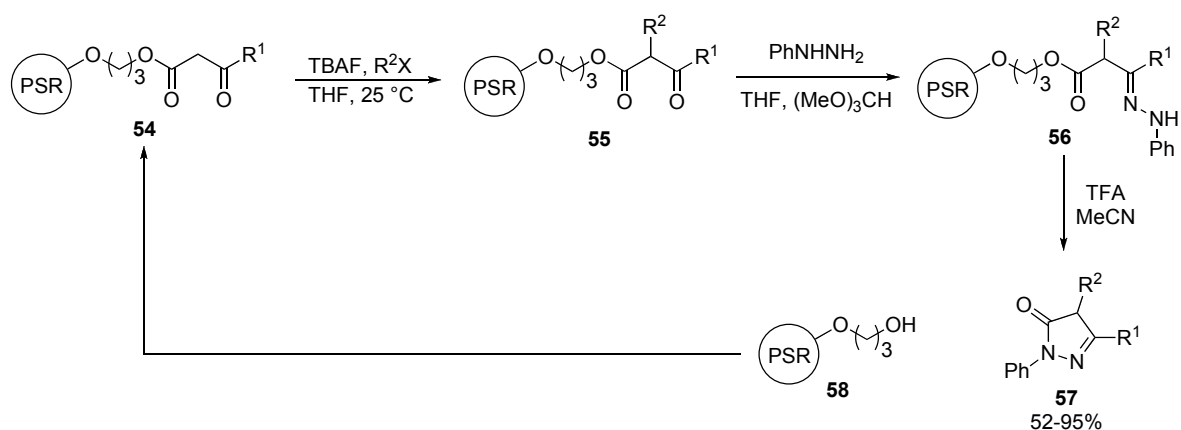


Schéma 17. Synthèse de phénylpyrazolones **57** sur support de type PSR

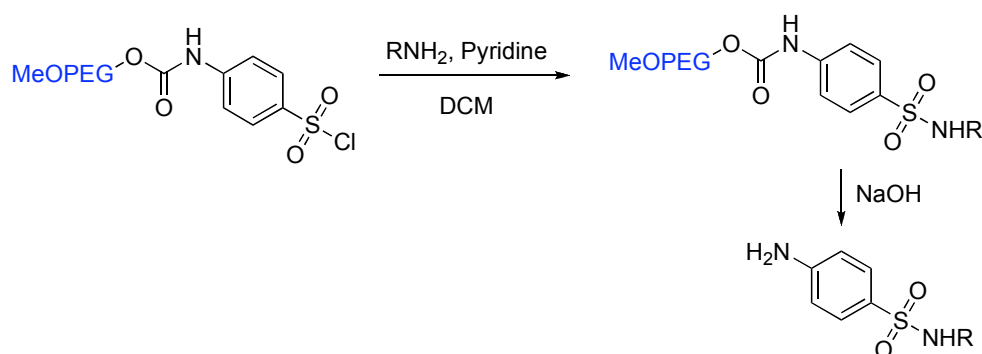


Schéma 18. Synthèse de différents sulfonamides sur support de type PEG

Cette caractéristique représente une limitation qui s'applique à tous les supports présentés dans ce chapitre. Tel que mentionné précédemment (Chapitre 1), l'hétérogénéité des réactions conduites avec ce type de support nécessite l'utilisation de réactifs en excès afin de permettre à la réaction de se terminer. Comme une conversion totale doit être atteinte lors d'une synthèse sur support, l'utilisation de polymères organiques insolubles s'avèrent inadéquats. C'est pourquoi plusieurs groupes se sont tournés vers l'utilisation de supports de type polymères organiques solubles.⁸⁰ Le groupe de Janda a été l'un de ceux qui a démontré l'utilité et les avantages de ce type de support dans la synthèse de petites molécules. Leurs premiers travaux ont porté sur la synthèse de différents sulfonamides sur support de type PEG (Schéma 18).⁸¹ Ces dérivées ont une structure retrouvée dans plusieurs antibiotiques.

Un avantage de l'utilisation d'un support de type PEG est qu'il permet le suivi de la réaction par RMN ¹H, contrairement aux supports à base de polymères insolubles. Cependant, la présence de plusieurs atomes d'oxygène prohibe l'utilisation de réactifs de type organométalliques ou tout autre réactif possédant une acidité à caractère de Lewis. En effet, le PEG précipitera en leur présence due à une réaction d'acide/base de type Lewis. De plus, les PEG ne sont pas solubles à basse température dans le THF, un solvant qui est souvent nécessaire lors de l'utilisation de réactifs organométalliques. Pour remédier à ce

problème, le groupe de Janda a utilisé un support de PSNR de M_{MM} faible.⁸² Ce type de polymère est soluble dans le THF et son utilité a été démontrée par la synthèse de PGE₂-OMe (**68**) utilisant la stratégie développée par Corey en 1969 (Schéma 19).⁸³

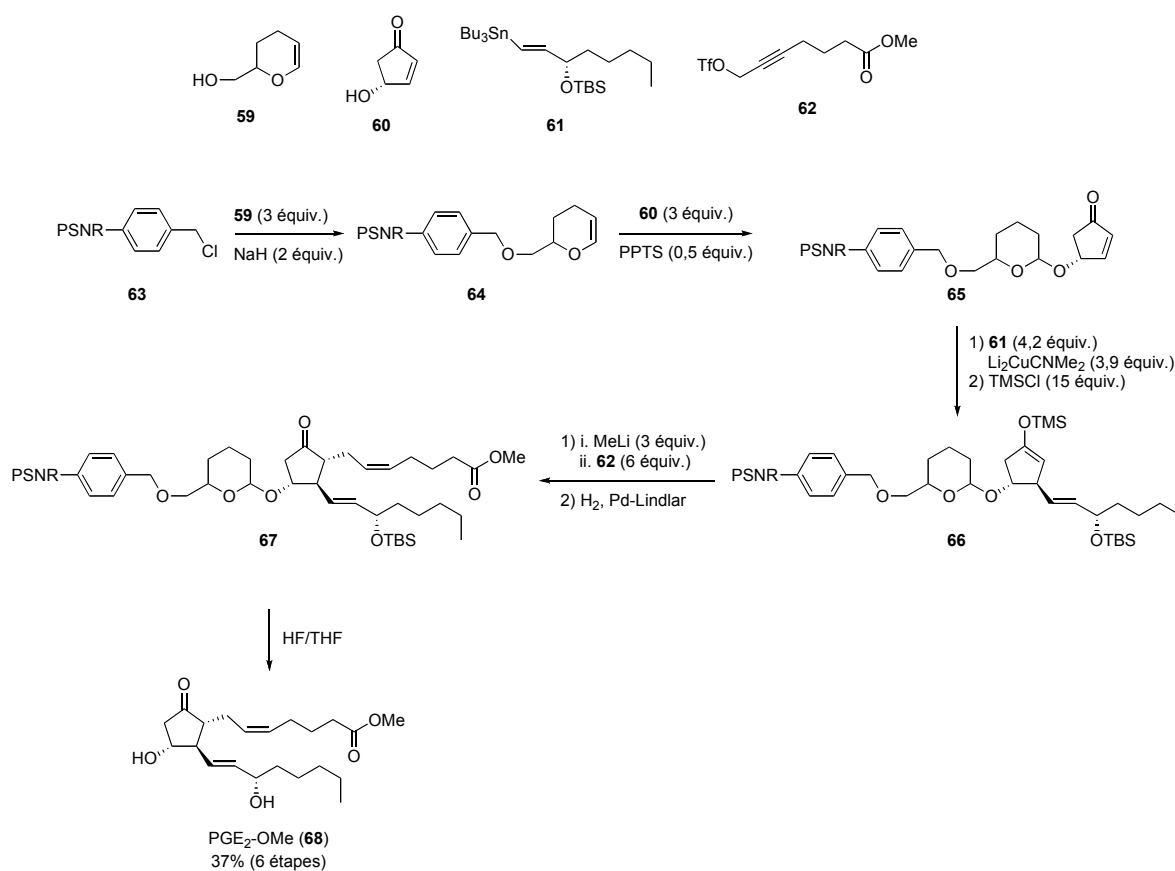


Schéma 19. Synthèse de PGE₂-OMe (**68**) sur support de PSNR de M_{MM} faible

Tous les intermédiaires ont été isolés par simple précipitation et filtration. Le produit final **68** a été purifié par chromatographie sur gel de silice faisant en sorte qu'une seule purification est requise pour l'ensemble du processus. Bien que le groupe de Janda vante les mérites de ce type de polymère quant à la facilité à caractériser les intermédiaires synthétiques, le spectre RMN ¹H de l'intermédiaire **66** montre qu'il y a place à amélioration (Figure 15).

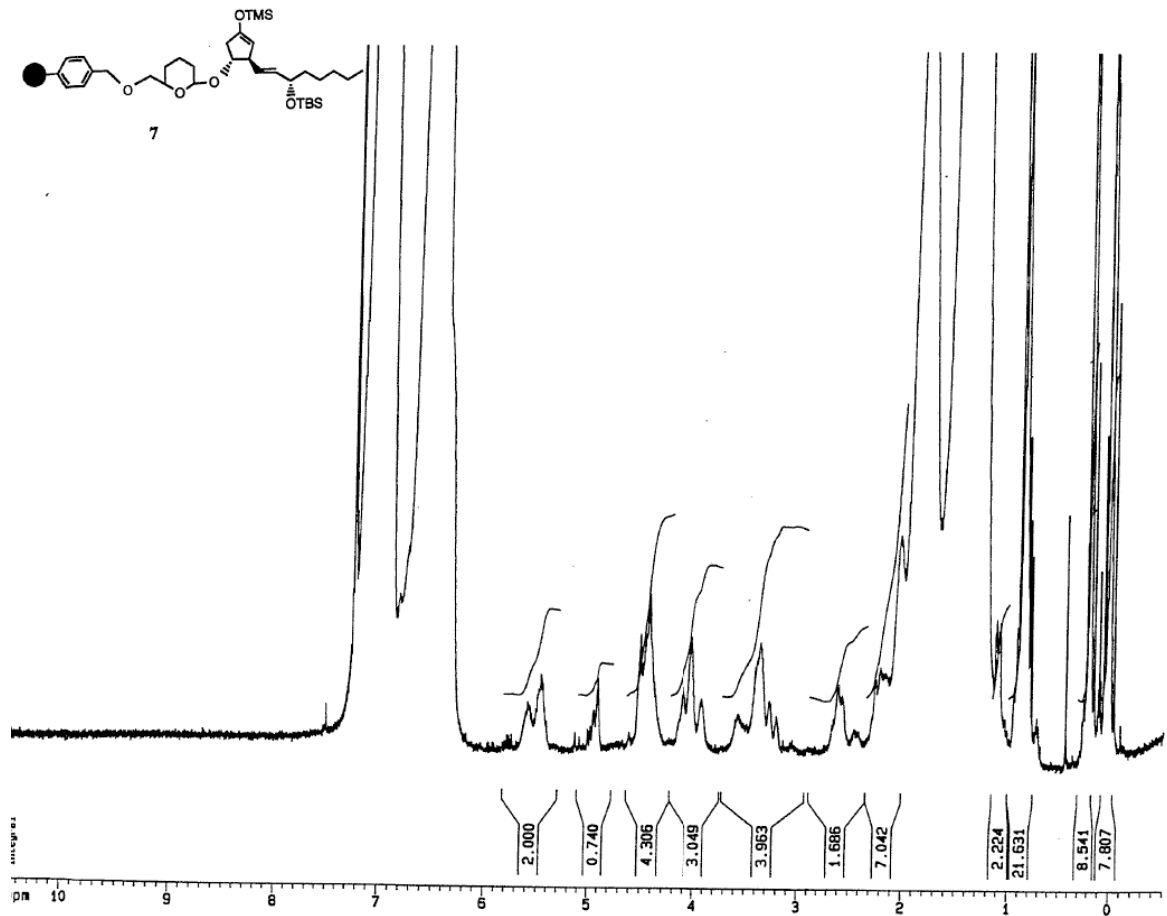


Figure 15. Spectre RMN ^1H de l'intermédiaire synthétique **66** dans la synthèse supportée de PGE₂-OMe (**68**)

En utilisant cette stratégie (Schéma 19), le groupe de Janda a été en mesure de synthétiser rapidement en parallèle plusieurs analogues en variant les synthons **60**, **61** et **62** (Figure 16).⁸⁴ Ces composés ont ensuite été testés biologiquement en bloc. Le bloc A s'est montré plus efficace que PGE₂ face à l'inhibition de la croissance de MCMV dans la lignée cellulaire NIH 3T3. Une analyse plus approfondie du bloc A a démontré que **69** est près de 25 fois plus actif que PGE₂.

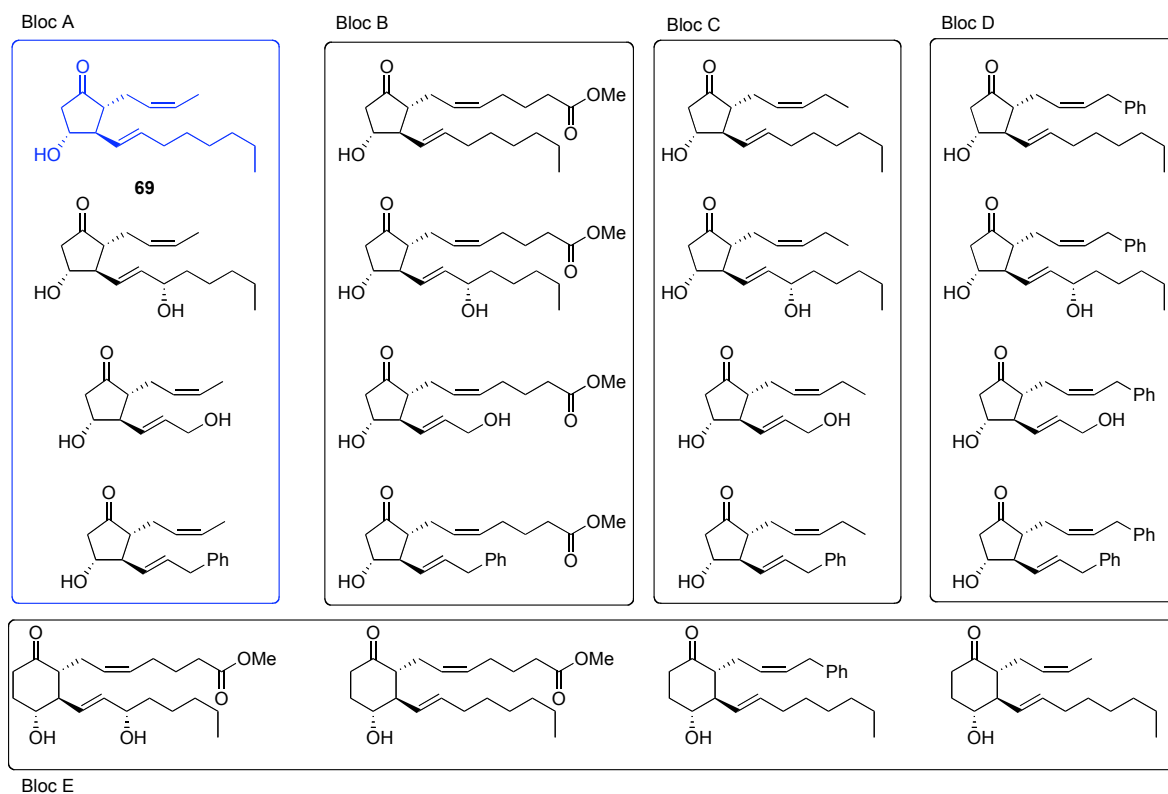


Figure 16. Dérivés de la PGE₂ synthétisés par le groupe de Janda

3.1.2. Synthèse sur supports de type liquide ionique et de dérivés perfluoroalkyles

Les supports à base de liquides ioniques ont été peu utilisés dans la synthèse de dérivés peptidiques ou d'autres petites molécules. Ceci est probablement dû au fait que les propriétés des liquides ioniques sont rapidement altérées lorsque des molécules d'une certaine masse moléculaire y sont rattachées. Quelques exemples, dont un par le groupe de Chan de l'Université McGill (Schéma 20), ont toutefois été publiés.⁸⁵

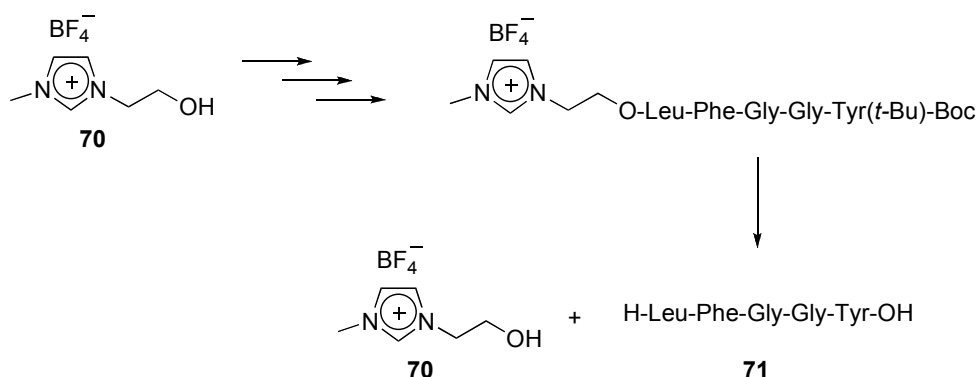


Schéma 20. Synthèse d'un dérivé peptidique sur un support à base de liquide ionique

Les supports à base de dérivés perfluoroalkyles ont été, quant à eux, très utilisés dans la synthèse de diverses petites molécules.⁸⁶ Un premier exemple provient du groupe de Curran qui a utilisé ce type de support en tant que groupement protecteur d'un alcool (Schéma 21-22).⁸⁷

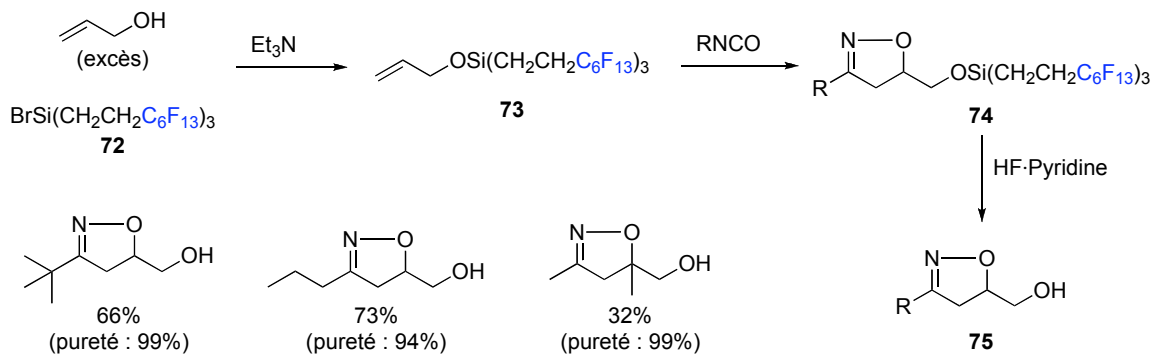


Schéma 21. Synthèse d'isoxazoles sur un support de type perfluoroalkyle

Ce groupe a utilisé ce support dans une séquence synthétique menant à des dérivés isoxazoles **75** (Schéma 21). Le réactif **72**, qui est le précurseur du support, est utilisé dans des conditions usuelles de protection d'un alcool. Dû à son faible coût, l'alcool allylique est utilisé en excès et une simple extraction liquide/liquide est nécessaire à l'isolement. Les intermédiaires **73** et **74** sont eux aussi isolés par extraction liquide/liquide ainsi que détaillé

précédemment (voir Chapitre 1). Le traitement du produit **74** avec une source d'ions fluorures permet d'isoler les produits **75** désirés avec de bons rendements et d'excellentes puretés et ce, sans purification additionnelle.

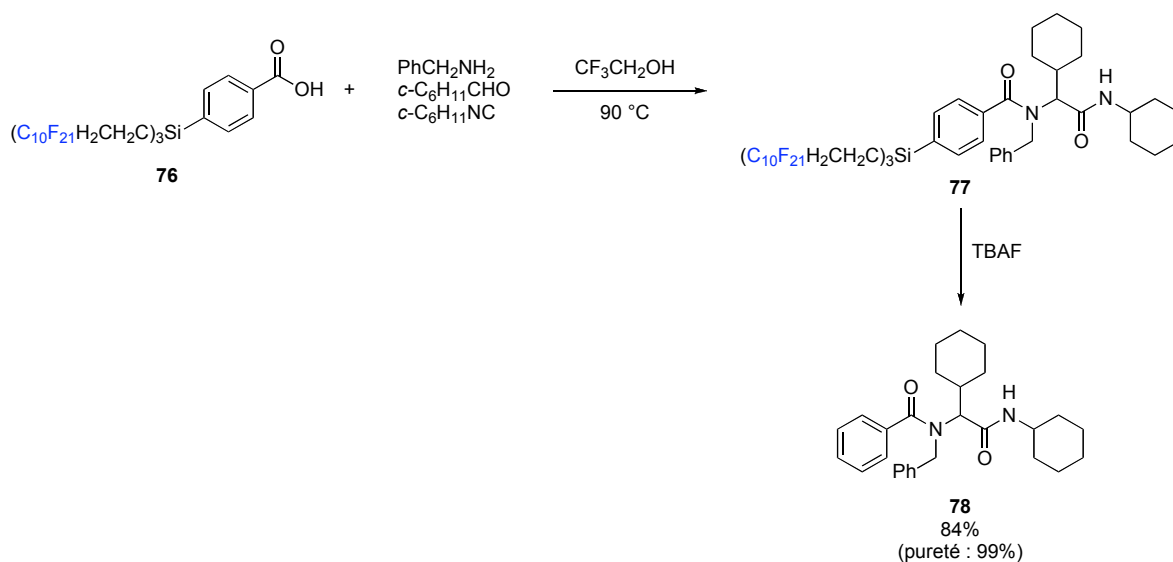


Schéma 22. Réaction de type Ugi sur un support à base de dérivés perfluoroalkyles

Un deuxième exemple de ce même groupe démontre qu'un support similaire peut être utilisé dans une réaction à multiples composants de type Ugi (Schéma 22). Il est à noter qu'un support possédant un dérivé perfluoroalkyle plus long a été requis pour contrôler la solubilité du produit **77**. L'utilisation d'un solvant fluoré ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) doit être considéré afin de faciliter la bonne miscibilité des composants réactionnels. Le produit **78** ainsi obtenu possédait lui aussi une excellente pureté.

Les dérivés perfluoroalkyles ont également été étudiés pour la synthèse d'un dérivé trisaccharide (Schéma 23).⁸⁸ Il est intéressant de remarquer l'importante masse moléculaire du support (F-OH) requis afin de conserver les propriétés liquides du support de type perfluoroalkyle lié aux dérivés polysaccharides. Ici aussi, l'utilisation d'un solvant fluoré (EtOC_4F_9) a dû être envisagée pour obtenir une meilleure miscibilité des composantes

réactionnelles. Les intermédiaires **79**, **82-84** ont tous été isolés par séparation liquide/liquide. Le produit **85** désiré a pu ainsi être obtenu en 42% de rendement depuis la molécule **79** après une seule purification par chromatographie sur gel de silice.

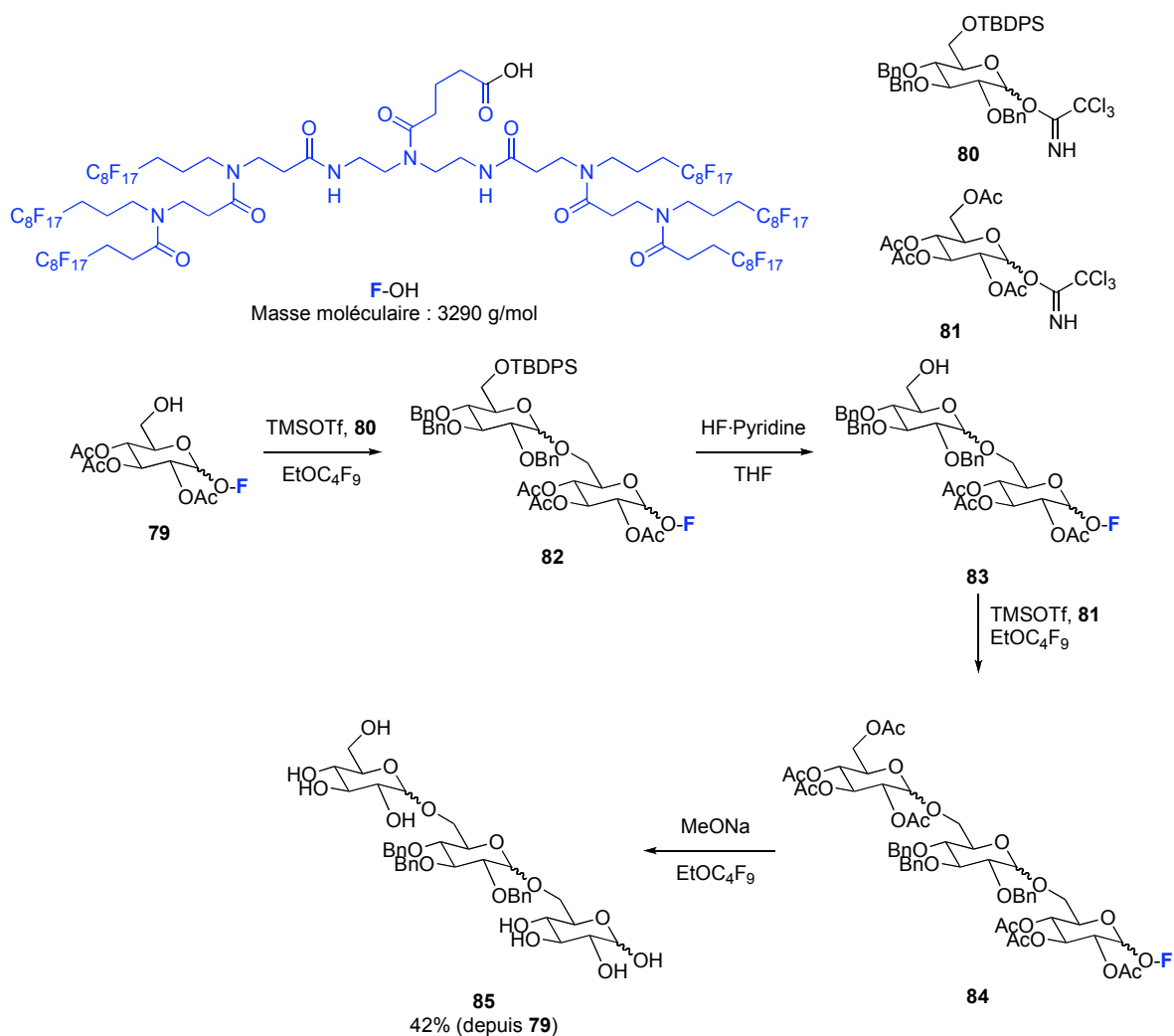


Schéma 23. Synthèse d'un dérivé trisaccharide sur support de type perfluoroalkyles

Pour conclure, le Tableau 12 résume les avantages et les désavantages des différents types de supports dans la synthèse de dérivés peptidiques et d'autres petites molécules

organiques. En général, les supports de type PSNR de M_{MM} faibles ont été les plus utilisés et sont les plus versatiles.

Tableau 12. Résumé des avantages et inconvénients des divers types de supports dans la synthèse de dérivés peptidiques et d'autres petites molécules

Type de support	Avantages	Inconvénients
Polymère organique réticulé (PSR)	Séparation solide/liquide	Insoluble Incapacité à suivre une réaction
Polymère organique soluble (PEG et PSNR)	Séparation solide/liquide Permet le suivi d'une réaction (RMN)	Prohibe l'utilisation de réactifs organométalliques (PEG) Caractérisation RMN ^1H difficile
Liquide ionique	Séparation solide/liquide	Propriétés de solubilité variables Incapacité à suivre une réaction
Perfluoroalkyle	Bonne prédictibilité de solubilité Séparation aisée	Nécessite un support à haute masse moléculaire Coût élevé Utilisation de solvants fluorés

3.2. Méthodologies de synthèse de dérivés pipéridines substitués en position 2 développées par le groupe du Pr. Charette

La synthèse d'hétérocycles azotés fait partie intégrante du programme de recherche du Pr. Charette. En 2001, son groupe a rapporté la synthèse de dérivés pipéridines substitués en position 2 avec régio- et diastéréosélectivités élevées (Tableau 13).⁸⁹ Cette

méthodologie implique l'activation de l'amide secondaire **86** à l'aide de Tf_2O en présence de pyridine.⁹⁰ Le sel de pyridinium **89** ainsi généré possède un caractère électrophile élevé et il a été démontré que plusieurs nucléophiles à caractère mou réagissent sur le site **a** de la molécule **89**. Ainsi, l'amide **86** peut être transformé en différentes fonctionnalités telles qu'un ester **90**, une amidine **91**, une thiazoline **92**, un thioamide **93** et autres (Schéma 24).^{91,92}

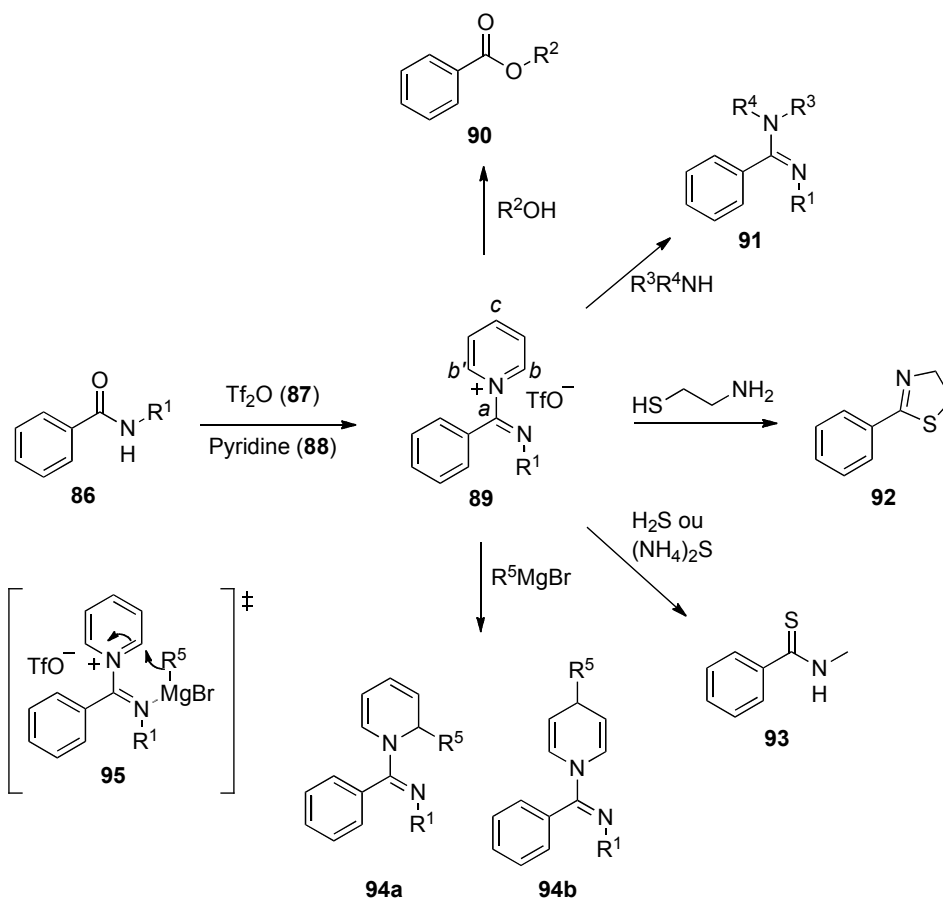
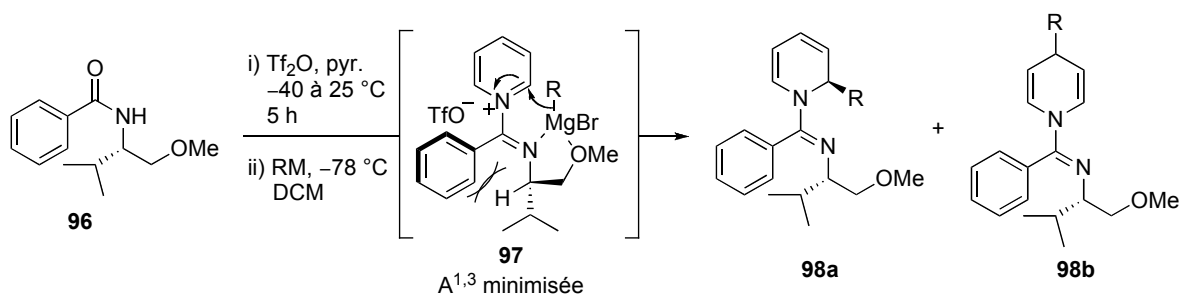


Schéma 24. Méthodologies développées par le groupe du Pr. Charette utilisant l'intermédiaire **89**

Cependant, lorsqu'un nucléophile à caractère dur tel qu'un réactif de type Grignard est utilisé, une désaromatation du groupement pyridine est observée. Le nucléophile réagit

ainsi avec les sites *b*, *b'* ou *c* du sel de pyridinium **89** pour former les dihydropyridines **94a** et **94b**. De manière à expliquer la formation majoritaire du produit **94a**, il a été suggéré que la présence de l'azote basique du groupement amidine permet de diriger l'addition de ce type de nucléophile, *via* **95**, sélectivement en position *b* ou *b'*. De plus, lorsque l'amide **96**, servant de copule chirale, est utilisée, une réaction de désaromatisation très régio- et diastéréosélective est observée avec une variété de réactifs organométalliques (Tableau 13). L'amidine **98a** peut ensuite être converti en dérivés pipéridines énantiorenrichis substitués en position 2 après une réaction d'hydrogénation et le clivage de la copule chirale.

Tableau 13. Synthèse diastéréosélective de dérivés pipéridines substitués en position 2



entrée	RM	98a/98b ^a	98a rd ^a	rdt (%) ^b
1	MeMgBr	>95/5	>95/5	77
2	EtMgBr	75/25	>95/5	79 ^c
3	Et ₂ Zn ^d	>95/5	>95/5	73
4	PhMgBr	90/10	>95/5	74
5	PhMgBr ^{d, e}	>95/5	>95/5	89
6	2-FurylMgBr	>95/5	>95/5	68

^a Déterminés par RMN ¹H ^b Rendement isolé ^c Rendement combiné ^d Ajouté à -20 °C ^e Préparé avec PhLi

Cette stratégie a été utilisée dans le groupe du Pr. Charette afin d'accéder à plusieurs motifs de types pipéridines présents dans une pléiade de produits naturels et produits synthétiques biologiquement actifs (Schéma 25).⁹³

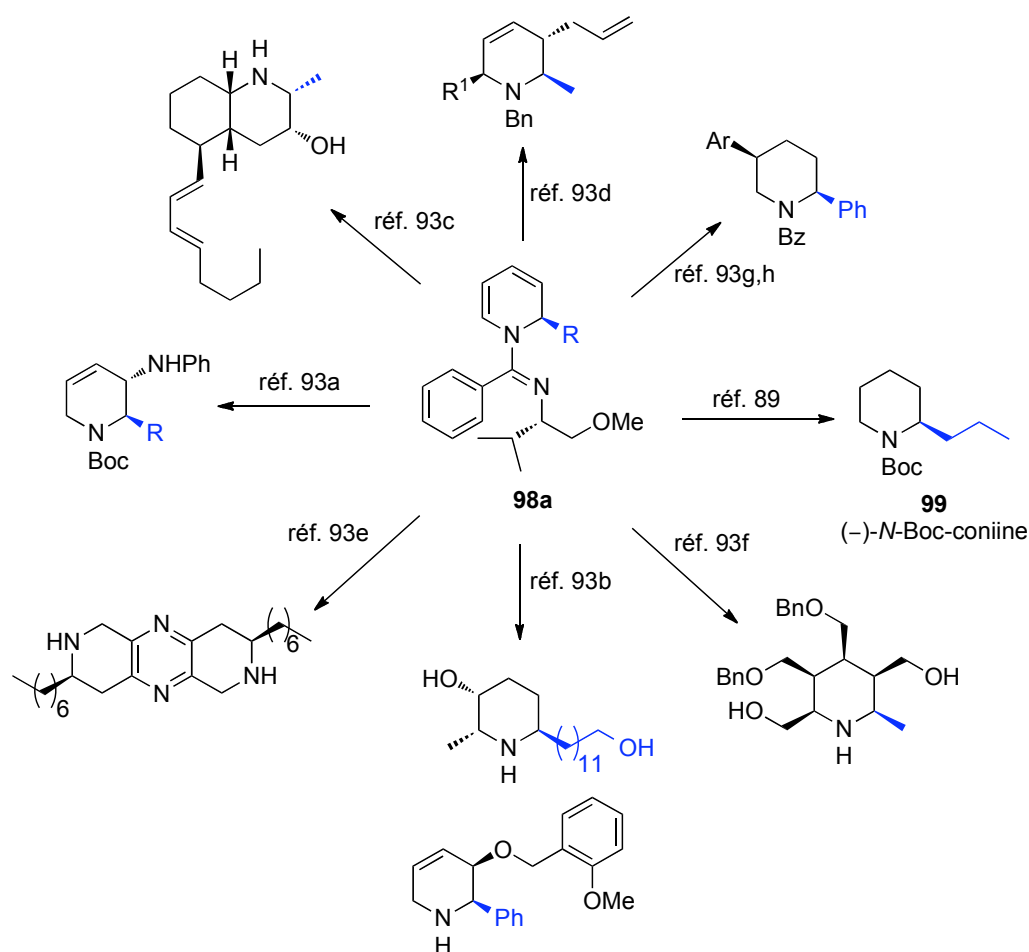


Schéma 25. Utilité synthétique de la dihydropyridine **98a**

Un problème associé à cette méthodologie de synthèse est causé par la grande polarité et la grande sensibilité aux conditions acides des amidines **98a**. En effet, il a été postulé que les écarts entre les rendements évalués par RMN ^1H et ceux isolés sont dus aux purifications par chromatographie sur gel de silice. Nous avons donc pensé effectuer cette réaction sur un support organique afin de faciliter l'isolement du produit désiré par simple précipitation ou filtration. Pour cet exercice, la synthèse de la (-)-*N*-Boc-coniine (**99**) s'est avérée intéressante (Schéma 26). Cette synthèse non-supportée a d'abord été effectuée en 2001 par Michel Grenon, un ancien membre du groupe du Pr. Charette.⁸⁹ Elle utilise

l'amide chiral **102** et le réactif de type Grignard **103**. La méthodologie présentée ci-haut permet d'obtenir la dihydropyridine **104** avec 61% de rendement. Une réaction d'hydrogénation permet le retrait de la copule chirale en formant le dérivé oxazoline **105**. La (-)-coniine (**106**) est ensuite protégée par un groupement Boc, facilitant ainsi l'isolement du composé par rapport à **106**.

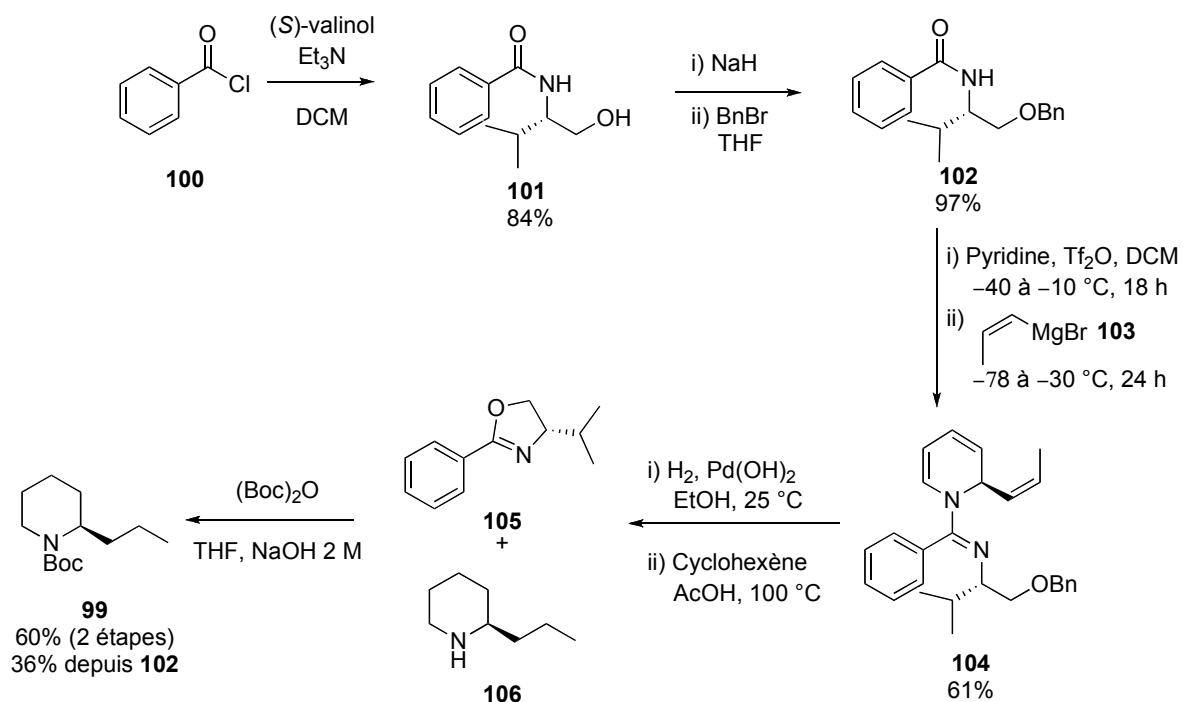


Schéma 26. Synthèse de la (-)-N-Boc-coniine (**99**)

Le Dr. Aref Ratemi a démontré, lors de ses études post-doctorales, que l'utilisation d'un support de type PSNR de M_{MM} faible n'était pas adéquate afin de reproduire cette méthodologie de synthèse dû à la formation de sels de poly-pyridiniums peu solubles dans le DCM.⁹⁴ Nous nous sommes donc tournés vers l'utilisation d'un support de type TAP. De plus, cette opportunité permettait d'approfondir l'étude sur la prédictibilité de solubilité lorsque des groupements polaires sont liés aux sels de type TAP.

3.3. Utilisation d'un support de type TAP pour la synthèse de la (-)-coniine

3.3.1. Synthèse de l'amide supporté

Afin de vérifier la viabilité d'un support de type TAP dans la synthèse de la (-)-coniine, les amides **110** et **111** ont été préparés à partir de l'aldéhyde **26d** avec de bons rendements (Schéma 27). L'isolement de ces composés a été réalisée par une séquence de précipitation/filtration sans purification additionnelle. À noter que, contrairement aux supports à base de PSNR de M_{MM} faibles, les intermédiaires sur support de type TAP peuvent être purifiés par chromatographie sur gel de silice si nécessaire. Ce type de coupleur a été préféré au TAP **26r** compte tenu des travaux du Dr. Jean-Christophe Poupon qui a démontré que l'électronique de la position benzilique de **26r** était grandement affectée par la présence de l'espèce phosphonium en *para*.

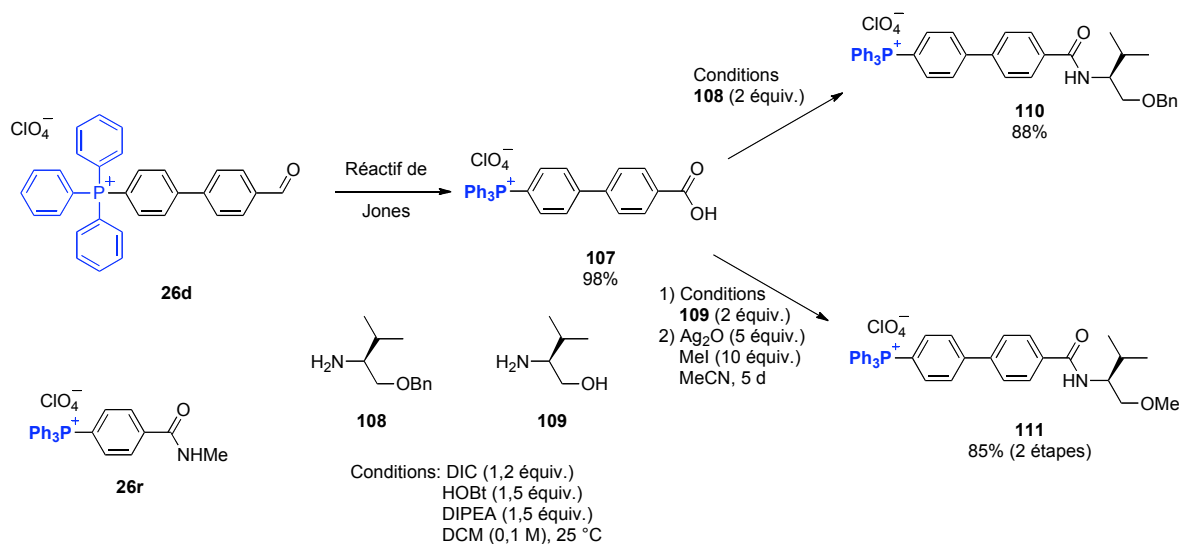
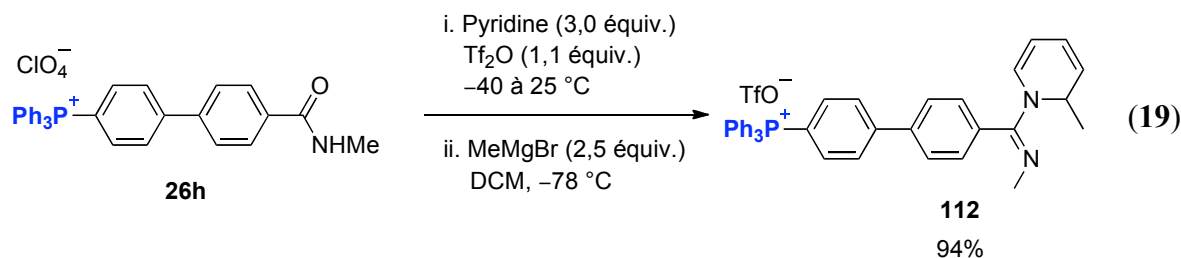


Schéma 27. Synthèse des amides **110** et **111**

3.3.2. Activation des divers amides supportés

Nous avons débuté l'étude de la formation de dérivés pyridiniums supportés à l'aide de l'amide **26h** afin de faciliter l'analyse RMN ^1H .



En utilisant les conditions préalablement rapportées (Tableau 13), une conversion totale du produit de départ en dérivé dihydropyridine **112** a été observée avec le réactif MeMgBr comme agent nucléophile (éq. 19). La régiosélectivité de la réaction favorisait totalement l'attaque en position 2 du cycle pyridinium tel que rapporté précédemment par le groupe du Pr. Charette. Ce produit a été isolé par une simple séquence de précipitation/filtration avec une excellente pureté selon l'analyse RMN ^1H . Il est à noter qu'un échange de contre-ions est observé de ClO_4^- à TfO^- et ce changement est observé dans toutes les réactions d'activation qui sont discutées dans ce chapitre.⁹⁵ Le spectre de RMN ^1H du dérivé dihydropyridine **112** démontre également la facilité de caractérisation du support de type TAP comparativement à celui de type PSNR (Figure 17). Cependant, un précipité se formait de temps à autre lors de la réaction d'activation de l'amide, rendant cette étape peu reproductible. Une optimisation du mode opératoire a donc été entreprise. Une dilution du milieu réactionnel et une augmentation de la quantité de pyridine n'ont pas permis d'éviter cette précipitation. Deux observations clés ont alors été réalisées. Premièrement, l'addition de Tf_2O à de la pyridine en présence de **26h** provoque la formation de l'espèce **113** (Schéma 28).⁹⁰ Cette espèce active ensuite l'amide **26h** pour former le dérivé pyridinium **114** qui est prêt à réagir avec un agent nucléophile.

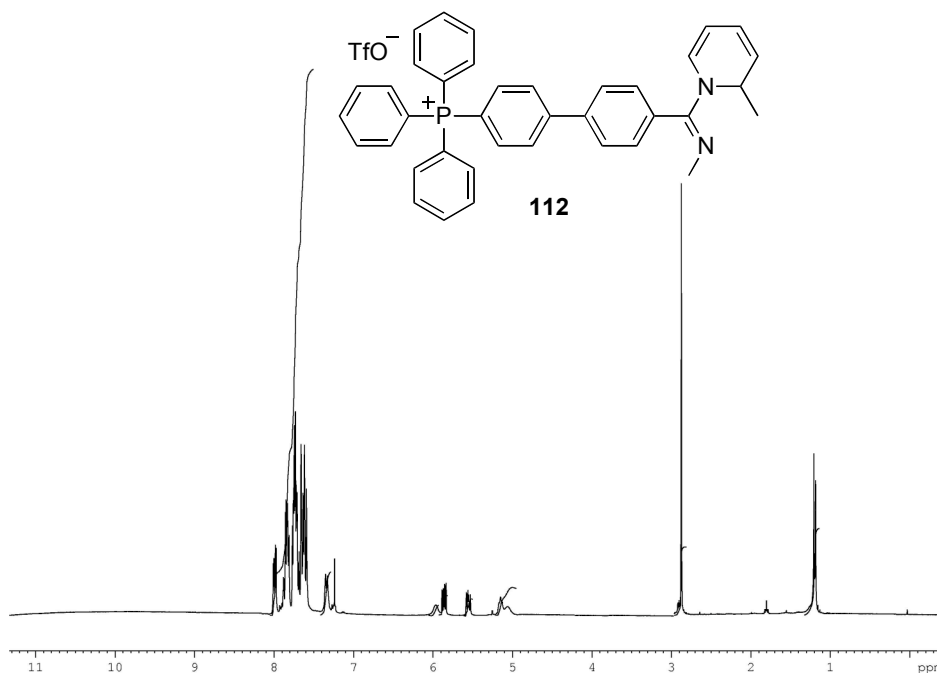


Figure 17. Spectre RMN ^1H de la molécule **112** isolée par simple séquence de précipitation/filtration

Cependant, **113** est peu soluble dans le DCM et il semble que sa précipitation induise aussi celle de **26h**. La deuxième observation est que la précipitation est diminuée lorsque l'activation est effectuée à 25 °C. Le mode opératoire a donc été modifié et les différences entre la version supportée et celle non supportée sont présentées ci-bas (Tableau 14). Un excès de pyridine de six équivalents a été choisi de manière à assurer la formation complète de **114** compte tenu qu'une conversion totale doit être obtenue lors d'une synthèse sur support. Ces nouvelles conditions réactionnelles ont permis une bonne reproductibilité des rendements de la réaction.

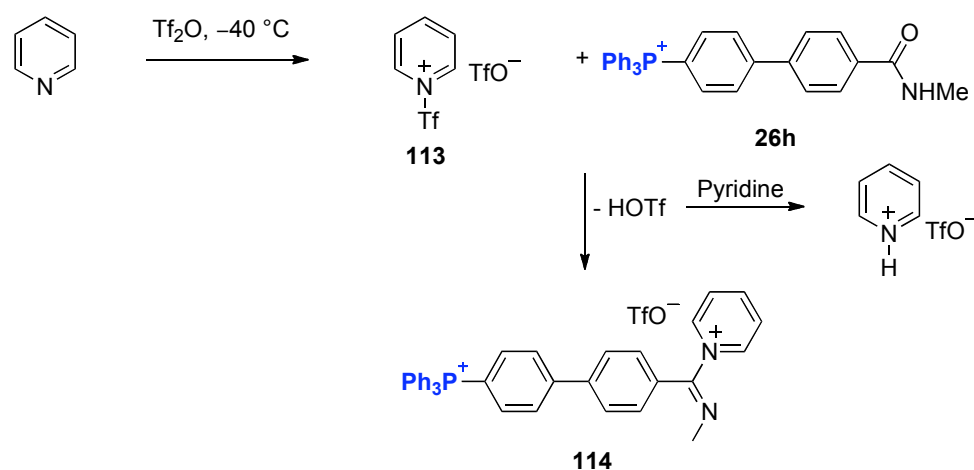
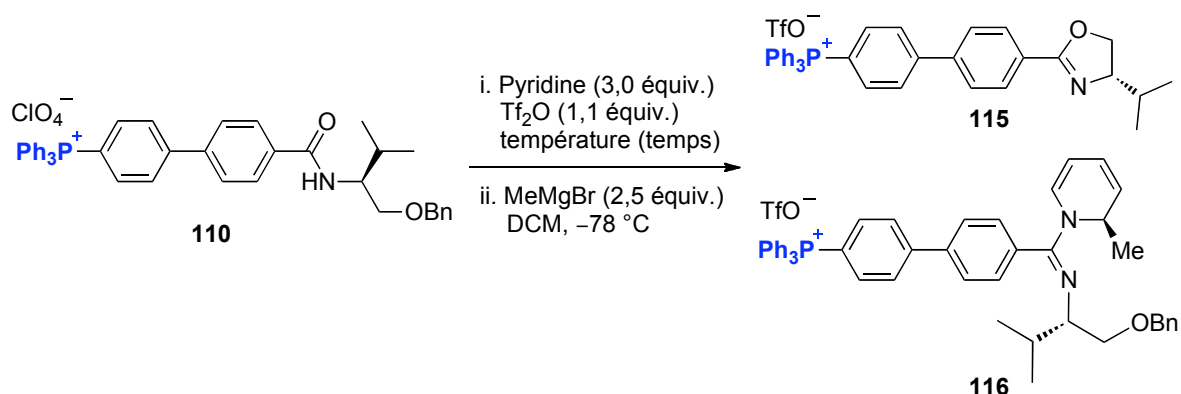


Schéma 28. Formation du sel de pyridinium **114**

Tableau 14. Différences entre les conditions réactionnelles sur support et sans support

	Version non supportée	Version supportée
Conditions d'activation	1) amide + pyridine (3,0 équiv.) 2) refroidir à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 3) + Tf_2O (1,1 équiv.) 4) réchauffer à $0\text{ }^\circ\text{C}$ sur 2 h 5) agiter à $25\text{ }^\circ\text{C}$ pour 1 h	1) amide refroidie à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 2) + Tf_2O (1,1 équiv.) 3) agiter à $-40\text{ }^\circ\text{C}$ pour 30 min 4) + pyridine (6,0 équiv.) en réchauffant à $25\text{ }^\circ\text{C}$ 5) agiter à $25\text{ }^\circ\text{C}$ pour 2 h
Conditions d'addition nucléophile	1) refroidir à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 2) + RMgBr 3) agiter à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pour 3 h	1) refroidir à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 2) + RMgBr 3) agiter à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 3 h et laisser réchauffer à $25\text{ }^\circ\text{C}$ sur 14 h

Avec ces conditions optimisées en main, nous nous sommes ensuite tournés vers la version chirale de cette réaction. Ainsi, l'activation de l'amide **110** a été tentée (entrée 1, Tableau 15).

Tableau 15. Activation de l'amide **110**

entrée	température (temps)	rapport RMN ¹ H 110 : 115 : 116
1	25 °C (3 h)	0 : 100 : 0
2	0 °C (10 h)	10 : 75 : 15
3	-10 °C (16 h)	30 : 40 : 30
4	-20 °C (24 h)	50 : 25 : 25

Malheureusement, l'analyse du mélange réactionnel brut par RMN ¹H et SM/ES a permis de constater la présence exclusive du dérivé oxazoline **115** sans aucune trace du substrat de départ ou du produit d'addition **116** (entrée 1). Nous expliquons ce résultat par la formation d'un carbocation benzylique qui peut réagir avec un équivalent de pyridine (Schéma 29). Ce type d'oxazoline avait aussi été observé en moindre quantité par Michel Grenon lors de l'activation de l'amide **102** (Schéma 26). Pour remédier à ce problème, Michel Grenon avait réalisé l'activation à une température plus basse et sur une période de temps plus longue de manière à favoriser une formation complète de l'intermédiaire pyridinium. Malheureusement, les différentes températures d'activation étudiées ici (entrées 2-4) n'ont pas eu d'influence positive sur la réaction.

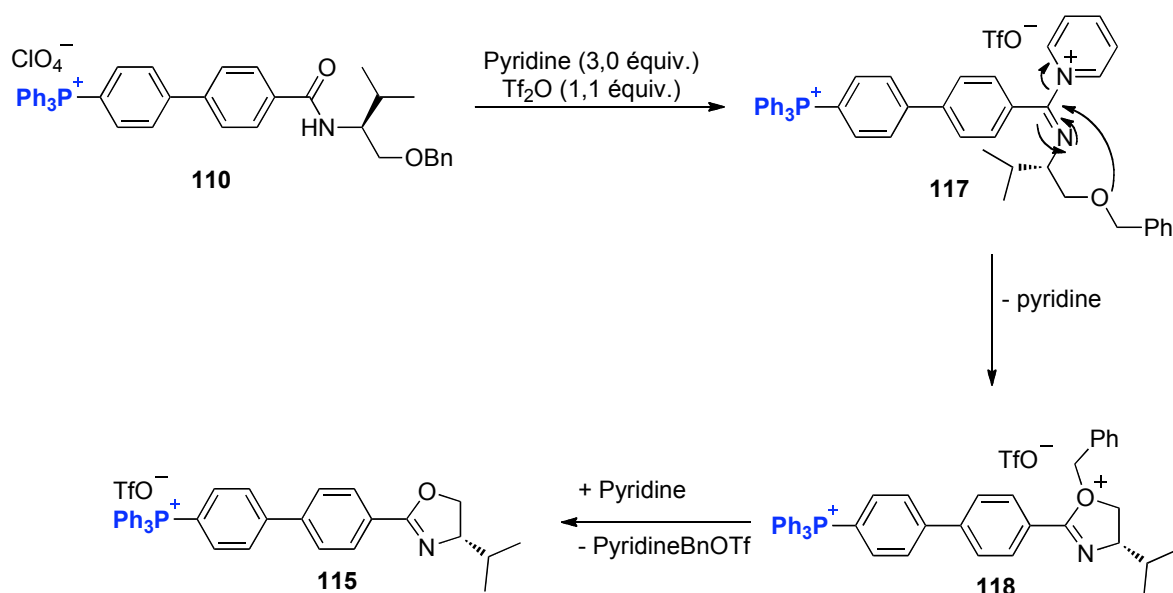
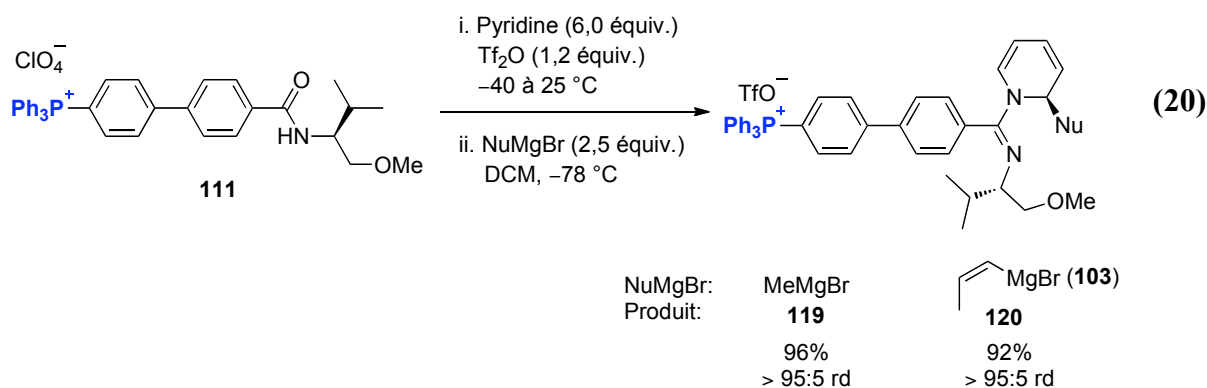


Schéma 29. Mécanisme de formation du dérivé oxazoline **115**

En général, un précipité se forme au moment de l'activation de **110** à basse température et une faible conversion est observée dans ces cas (entrées 3-4). La complexité de l'analyse par RMN ^1H du mélange réactionnel brut n'a pas permis d'évaluer le rapport de régio- ou de diastéréoisomères de **116**. En remplaçant le groupement protecteur OBn par un OMe, nous avons été heureux de constater la suppression de la formation de **115**.

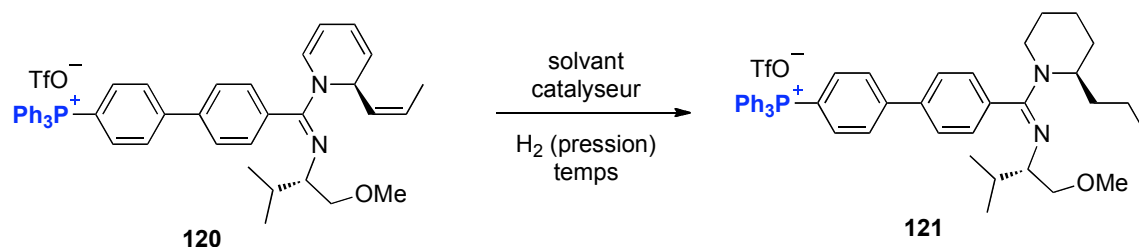


L'amide **111** a donc réagi de la même manière que **26h** pour donner le produit **119** avec un excellent rendement en utilisant ce nouveau mode opératoire (éq. 20). La présence du groupement phosphonium n'a pas affecté la sélectivité de la réaction, car une régio- et une diastéréosélectivité totale ont été observées. De plus, des résultats similaires ont été observés lorsque le réactif de type Grignard **103** a été utilisé.

3.3.3. Terminaison de la synthèse

Afin de compléter la synthèse de la (-)-coniine sur support de type TAP, une réaction d'hydrogénation devait être effectuée (Tableau 16).

Tableau 16. Réaction d'hydrogénation de **120**



entrée	solvant	catalyseur (équiv.)	pression	temps
1	EtOH	Pd/C (0,2)	80 atm	8 d
2	EtOH/AcOH	Pd/C (0,2)	80 atm	8 d
3	EtOH	Pd/C (0,5)	80 atm	6 d
4	EtOH	Pd(OH) ₂ (0,2)	40 atm	5 d
5	EtOH/AcOH	PtO ₂ (0,1)	1 atm	4 h

Il est connu que les groupements qui sont des bonnes bases de Lewis, tels que les amidines, peuvent désactiver les catalyseurs de Pd utilisés dans ces réactions. Ceci peut expliquer les rudes conditions réactionnelles nécessaires pour atteindre une conversion complète (entrées

1-4). Même en effectuant la réaction dans un mélange de solvants qui devrait protonner l'amidine (AcOH/EtOH), une pression d'hydrogène élevée et un long temps réactionnel étaient toujours requis (entrée 2). Il se peut aussi que le catalyseur de Pd réagisse avec le dérivé TAP tel que décrit par Chang (voir Chapitre 2), bien qu'aucune décomposition du sel de type TAP n'ait été détectée. L'utilisation du catalyseur d'Adam (PtO₂) a permis une réaction rapide avec une pression d'hydrogène de seulement 1 atm.

La copule chirale a pu être retirée lors d'une réaction de déprotection de l'alcool méthylique à l'aide de BBr₃ (Schéma 30). L'alcool résultant a cyclisé spontanément de manière à former le dérivé oxazoline **112** et ainsi libérer la (-)-coniine (**106**). Une réaction de protection avec un groupement Boc a facilité l'isolement du produit **99** qui a été obtenu en 54% de rendement depuis le composé **111**. Une simple précipitation a permis de recueillir le dérivé oxazoline **112** tandis que la dérivée pipéridine **99** a été purifiée par chromatographie sur gel de silice après concentration du filtrat. Il est à noter que la (-)-*N*-Boc-coniine (**99**) avait été isolé en 36% depuis l'amide **102** dans la version non supportée de la synthèse (Schéma 26).

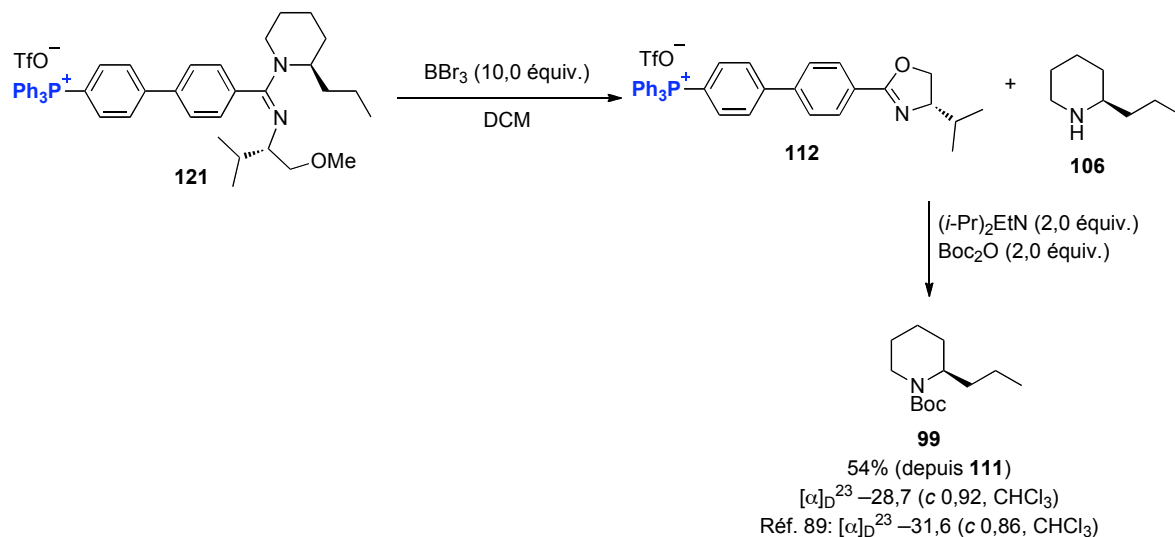


Schéma 30. Complétion de la synthèse et isolement de la (-)-*N*-Boc-coniine (**99**)

3.4. Conclusion

Le présent chapitre a passé en revue les différents supports utilisés pour la synthèse de peptides et d'autres petites molécules. Les supports de type PSNR de M_{MM} faibles ont été les plus utilisés jusqu'à maintenant.

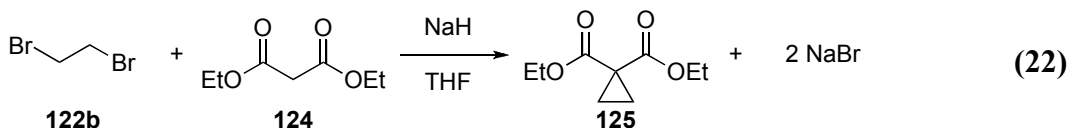
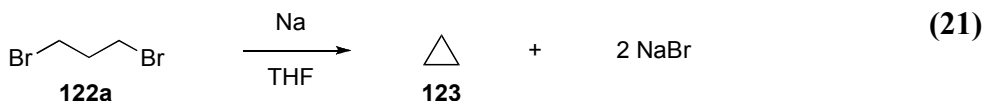
Nous avons démontré l'utilité des supports de type TAP dans la synthèse totale de la (-)-*N*-Boc-coniine (**99**), là où les supports de type PSNR avaient échoué auparavant. Cette synthèse constitue également une démonstration de l'application de ce type de support à la méthodologie d'addition nucléophile sur des dérivés pyridiniums développée dans le groupe du Pr. Charette. Nous avons ainsi évité plusieurs des problèmes habituellement rencontrés lors de cette réaction, soit la grande polarité et la sensibilité aux acides des produits réactionnels générés qui rendent leur purification difficile. Les rendements obtenus lors de la synthèse sur support de TAP ont été généralement plus élevés que lors de la synthèse originale, ce qui démontre clairement l'efficacité de ce procédé. Finalement, la présence d'un groupement très polaire n'a pas altéré les propriétés de solubilité du sel de type TAP.

Partie 2 : Capacité *trans*-directrice du groupement amide en cyclopropanation d'oléfines

Chapitre 4 Dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués

4.1. Introduction sur les dérivés cyclopropaniques

Bien que le cyclopropane (**123**) ait été synthétisé et isolé pour la première fois en 1881 par Freund (éq. 21),⁹⁶ l'existence de cette molécule n'a pas été acceptée si facilement.⁹⁷ Ce sont les travaux de Perkin sur la synthèse de différents dérivés cyclopropaniques (éq. 22) qui ont permis d'établir la viabilité de ce type de molécule vers le début des années 1900.⁹⁸



De nos jours, l'existence des dérivés cyclopropaniques n'est plus remise en doute, mais leurs propriétés chimiques et physiques fascinent toujours les chimistes organiciens. Le cyclopropane (**123**) est le plus petit cycle carboné et possède la tension de cycle la plus élevée. Son enthalpie de combustion par unité méthylénique est de 698 kJmol^{-1} , ce qui est considérablement plus élevé que celle du propane, soit 660 kJmol^{-1} . Cette augmentation est attribuée à deux types de tension de cycle majeures qui sont les tensions de Baeyer et de Pitzer (Figure 18).⁹⁹

La tension de Baeyer est occasionnée par les angles entre les atomes de carbone. Un atome de carbone possédant une hybridation de type sp^3 adoptera une configuration tétraédrique avec des angles de liaison de $109,5^\circ$.

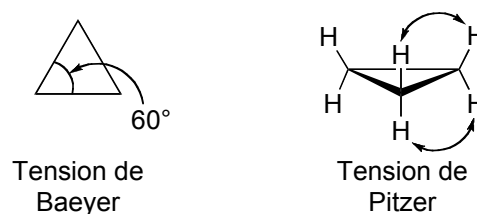


Figure 18. Représentation des deux tensions de cycle majeures

Cependant, lorsqu'il est incorporé dans un cycle à trois atomes de carbone, ce même atome de carbone subira une déformation de ses orbitales de manière à atteindre l'angle de liaison de 60° qui est requis pour former le triangle équilatéral. Le recouvrement orbitalaire en est ainsi affecté et la représentation amenée par Coulson et Moffit la décrit bien (Figure 19).¹⁰⁰ Ce modèle implique une déviation extérieure au cycle d'environ 22° des orbitales des atomes de carbone formant ainsi des liens dont la géométrie s'apparente à celle d'une banane. Cette déviation diminue le recouvrement orbitalaire σ C-C d'environ 20% comparativement à celui observé dans le propane. La liaison est rendue possible en augmentant le caractère p des orbitales des atomes de carbone dans la liaison σ C-C, ce qui augmente le caractère s de la liaison C-H et raccourcit cette dernière. Les liaisons C-C sont aussi légèrement raccourcies de 154 pm à 151 pm. De cette manière, l'atome de carbone d'un cyclopropane possède une hybridation qui se situe entre les types sp^2 et sp^3 .¹⁰¹

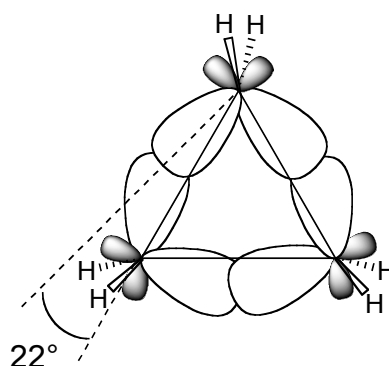


Figure 19. Représentation du modèle de Coulson et Moffit

La tension de Pitzer est due à la conformation éclipsée des liens C-H dans le cyclopropane (Figure 18). Elle est comparable à celle observée dans l'analyse conformationnelle de la molécule d'éthane où la conformation éclipsée est défavorisée par environ 12 kJmol^{-1} par rapport à la conformation décalée (Figure 20).

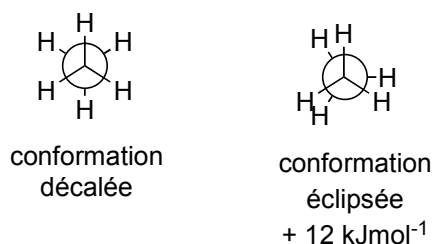


Figure 20. Analyse conformationnelle de la molécule d'éthane

Bien que le cyclopropane (**123**) soit relativement stable, l'addition de différents substituants à ce dernier favorise une réactivité unique. Depuis la fin du 19^e siècle, plusieurs dérivés cyclopropaniques polysubstitués ont été synthétisés. Le présent chapitre ne traitera que d'une seule de ces classes, celle des dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués. Il sera question de la présence de ce motif dans des molécules d'intérêt biologique ainsi que de leur réactivité intrinsèque. Par la suite, les différentes méthodologies de synthèse pour accéder à ces dérivés cyclopropaniques seront détaillées.

4.2. Importance des dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués

4.2.1. Présence de ce motif dans des molécules actives biologiquement

Plusieurs différents dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués sont présents dans des molécules possédant une activité biologique intéressante (Figure 21). Parmi ceux-ci, le groupement *gem*-diméthyle est l'un des plus fréquemment rencontrés. Par exemple, l'acide *trans*-chrysanthémique (**126**),¹⁰² un insecticide naturel rapportant plus de 1,5 milliards de

dollars américains par an, et la taylorione (**127**) possèdent tous deux ce motif.¹⁰³ D'une manière similaire, des dérivés 1,1-diaryles sont présents dans la molécule **128**,¹⁰⁴ une molécule analogue au tamoxifen^{MD}, et dans la cibenzoline (**129**),¹⁰⁵ un puissant anti-arythmique. Des substitutions plus complexes sont aussi rencontrées. MGS0028 (**130**),¹⁰⁶ un agoniste prometteur de la protéine mGlu2/3, incorpore un motif 1-fluoro-1-acide carboxylique. Les dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques sont de loin les plus utilisés pour leurs propriétés biologiques.¹⁰⁷ Le groupement cyclopropane incorporé dans une structure rigidifie la conformation d'une molécule donnée et ralentit ainsi la dégradation métabolique du motif acide α -aminé.

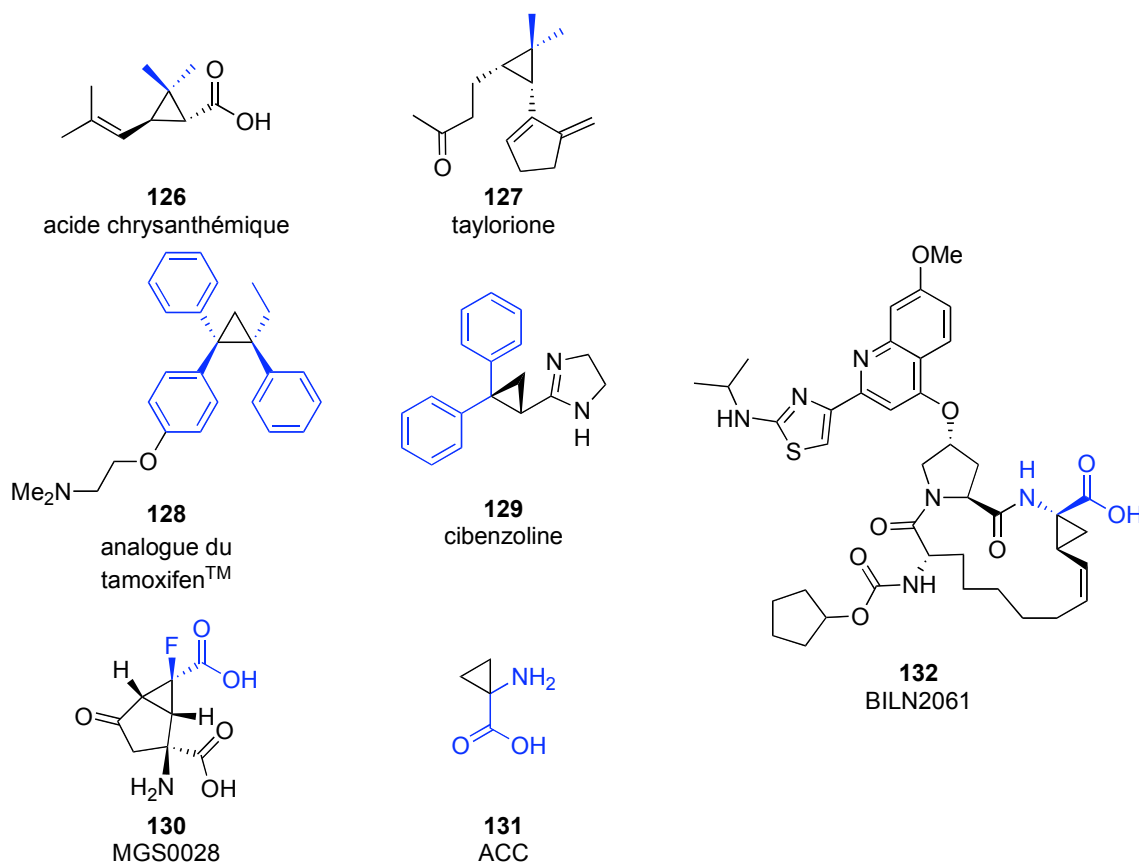


Figure 21. Molécules d'intérêt biologique possédant un dérivé cyclopropanique 1,1-disubstitué

Le dérivé le plus simple de cette famille, l'ACC (**131**), constitue une source d'éthylène, une hormone importante impliquée dans le développement et le vieillissement des plantes et de leurs fruits, lorsqu'il est métabolisé par l'enzyme EFE.¹⁰⁸ Un autre bel exemple de l'utilisation du motif acide α -aminé dans un composé synthétique est le BILN2061 (**132**), un puissant inhibiteur de la protéase VHC.¹⁰⁹

4.2.2. Utilité synthétique

La classe de dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués attirant le plus d'attention en ce qui attrait à leur utilité synthétique est celle des dérivés possédant deux groupements électroattracteurs (ou accepteur) (GEA) géminaux. En effet, ceux-ci sont des dérivés cyclopropaniques électrophiles qui réagissent avec une variété de nucléophiles.¹¹⁰ Cette nature électrophile est généralement accrue par l'utilisation d'un acide de Lewis (AL) (Schéma 31). Il a été postulé que les AL complexent les deux GEA, ce qui affaiblit le lien C-C du dérivé cyclopropanique dont les atomes de carbone sont les plus substitués en abaissant l'énergie de la LUMO de ce lien.¹¹¹ La présence de groupements voisins R ayant la capacité de stabiliser des charges partielles positives, tels qu'un groupement phényle, favorise la réaction. L'espèce **134** est proposée comme étant constituée d'une paire d'ions rapprochés de configuration stable. Des espèces nucléophiles peuvent donc ouvrir ce dérivé cyclopropanique par une réaction de type S_N2 avec conservation de la pureté optique.

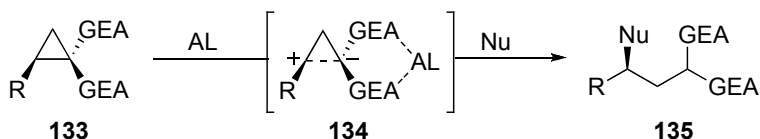


Schéma 31. Ouverture d'un dérivé cyclopropanique électrophile à l'aide d'un nucléophile et d'un acide de Lewis (AL)

Les dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués sont donc importants comme intermédiaires synthétiques ainsi que pour moduler l'activité biologique de composés

naturels et synthétiques d'intérêt pharmaceutique. Il devient alors nécessaire pour le chimiste organicien d'avoir accès à ce motif de manière facile, pratique et surtout avec une stéréosélectivité élevée.

4.3. Synthèse des dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués

Plusieurs méthodologies de synthèse ont été développées pour la préparation stéréosélective de dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués (Schéma 32).¹¹² La réaction de Kulinkovich en est un exemple.¹¹³ Celle-ci utilise une quantité stœchiométrique de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ et de 2 à 3 équivalents d'un réactif de type Grignard. Cette transformation convertit un groupement ester ou amide en son dérivé cyclopropanol ou cyclopropylamine correspondant. Cependant, aucune version stéréosélective de cette stratégie n'a été rapportée à ce jour.¹¹⁴

La réaction de type MIRC basé sur l'addition d'ylures de soufre sur des systèmes α,β -insaturés a été introduite par Corey et Chaykovsky en 1962.¹¹⁵ Depuis ce temps, plusieurs versions stéréosélectives ont été rapportées.¹¹⁶ L'utilisation de l'organocatalyse a aussi été étudiée et s'est montrée très efficace dans ce type de réaction.¹¹⁷

La cyclisation cationique est également très utile.¹¹⁸ Cette stratégie est à la base d'un des mécanismes de biosynthèse des dérivés cyclopropaniques. En synthèse organique, elle est limitée à l'utilisation de produits de départ chiraux puisque aucune méthode catalytique énantiosélective n'a été rapportée jusqu'à présent. La formation de dérivés cyclopropaniques par cyclisation radicalaire a aussi été publiée.¹¹⁹

L'utilisation de carbènes et de carbénoïdes métalliques est une tactique fort populaire dans les réactions de cyclopropanation. Le groupe du Pr. Charette a été très impliqué dans le développement de la réaction de Simmons-Smith entre les alcènes **143** ou **144** et les carbénoïdes de Zn **147** ou **148**.^{120,121}

type donneur ont été peu utilisés, vraisemblablement dû à leur trop grande réactivité.¹¹² La préparation catalytique de carbènes métalliques disubstitués **145** implique l'utilisation de réactifs diazoïques tels que **149** ou d'ylures d'iodonium tels que **150** (Schéma 33). L'emploi de **150** est limité à la présence de deux groupements de type accepteur (R^1 et $R^2 = \text{GEA}$), ce qui n'est pas le cas pour les composés diazoïques. Cependant, **150** peut parfois être généré *in situ*, ce qui enlève une étape au processus de cyclopropanation.

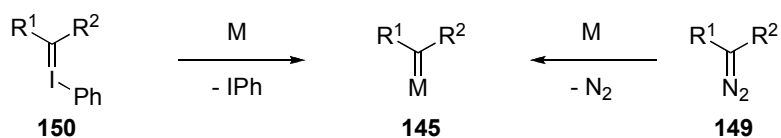


Schéma 33. Formation d'un carbène métallique

4.3.1. Réactions utilisant des réactifs diazoïques possédant un groupement de type accepteur et un de type donneur

Le groupe de Davies a été grandement impliqué dans la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués possédant un groupement de type accepteur et un de type donneur. Les premiers résultats rapportés par ces chercheurs impliquent un catalyseur à base de Rh(II) (Figure 22).¹²⁴ Bien que d'autres métaux aient été utilisés dans ce type de transformation, les dimères de Rh(II) sont de loin les catalyseurs les plus actifs et les plus étudiés.¹¹² Le $\text{Rh}_2(\text{DOSP})_4$ s'est rapidement avéré un catalyseur très sélectif.

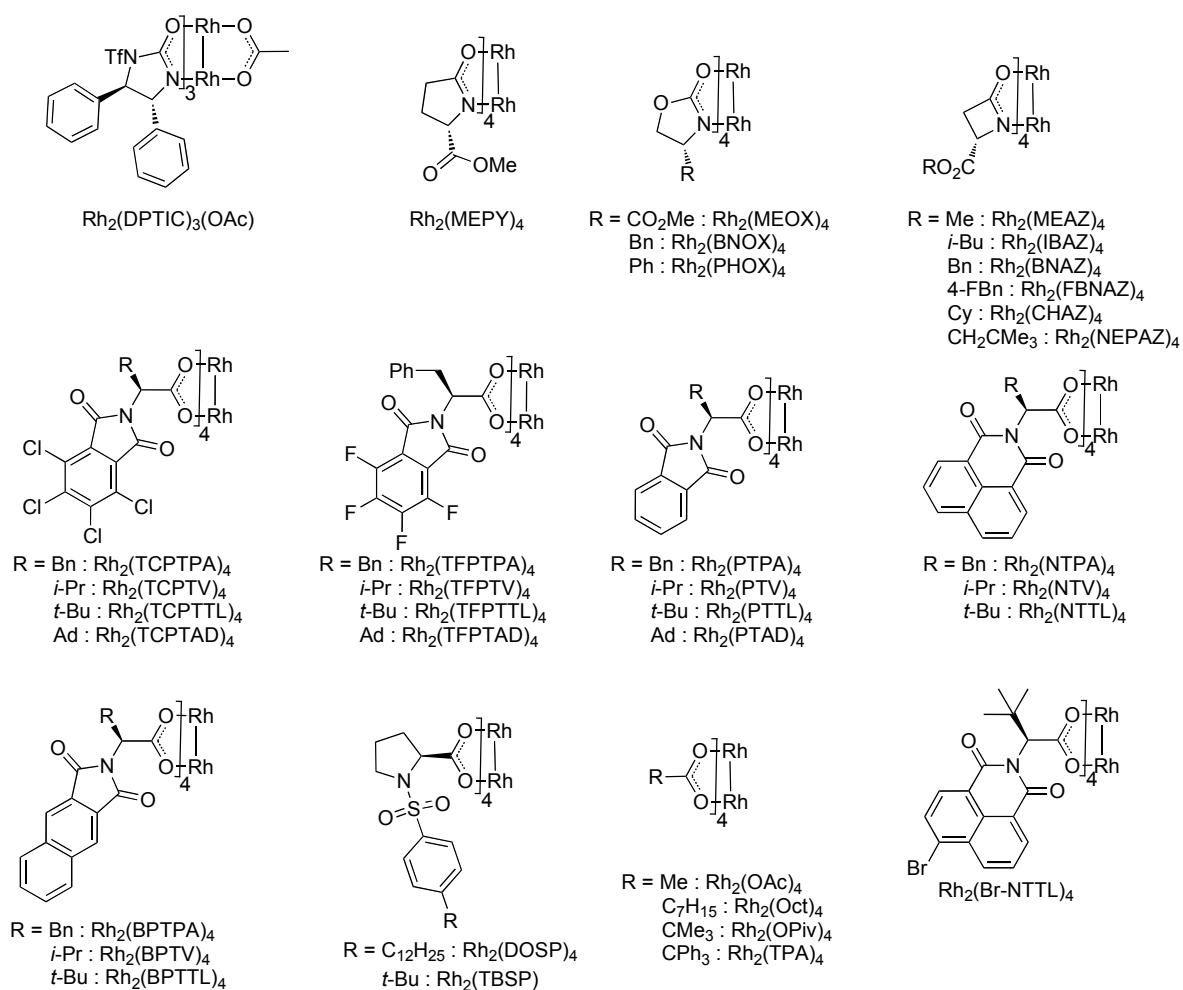
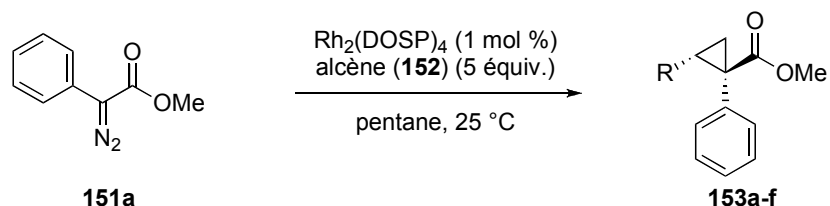
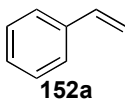
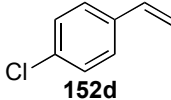
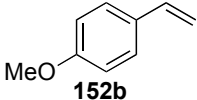


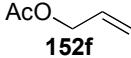


Figure 22. Structure de différents catalyseurs à base de Rh(II)

De bonnes énatio- et diastéréosélectivités ont été obtenues avec une variété d'alcènes (**152**) en utilisant le dérivé diazoïque **151a** et le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{DOSP})_4$ (Tableau 17).¹²⁵ L'étendue de la réaction est excellente et de bons rendements sont obtenus avec des alcènes aliphatiques qui sont reconnus pour être des substrats moins réactifs dans ce type de réaction de cyclopropanation (entrées 3 et 6). Malgré l'excellente diastéréosélectivité dans tous les cas, l'énantiosélectivité oscille généralement entre modérée et bonne.

Tableau 17. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque **151a** et le $\text{Rh}_2(\text{DOSP})_4$



entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1	 152a	90% 98:2 rd 87% ee	4	 152d	84% 98:2 rd 88% ee
2	 152b	82% 98:2 rd 88% ee	5	 152e	88% 97:3 rd 66% ee
3	 152c	86% 93:7 rd 80% ee	6	 152f	85% 97:3 rd 80% ee

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un sel d'euprium chiral ou par analyse HPLC sur matrice stationnaire chirale.

Le groupement de type donneur présent sur les dérivés diazoïques **151** est déterminant dans la sélectivité de cette réaction. Néanmoins, dans plusieurs cas, ce dernier a pu être varié sans perte dramatique de l'énantio- et de la diastéréosélectivité (Tableau 18).¹²⁶ Plusieurs groupements hétéroaromatiques ont ainsi pu être incorporés au réactif diazoïque. En règle générale, l'utilisation de groupements alcynes provoquent une légère chute de la diastéréosélectivité (entrées 2-3). Un groupement 2-pyridyle sur le réactif diazoïque nécessite la présence d'un groupement encombrant en position 6 comme un atome de chlore dans **151h** (entrée 7). Dans le cas contraire, de faibles conversions sont observées dû à une désactivation du catalyseur par interaction acide/base de Lewis.

Tableau 18. Variation du groupement électrodonneur du réactif diazoïque **151**

$\text{Rh}_2(\text{DOSP})_4$ (1 mol %)
 styrène (**152a**) (5 équiv.)
 pentane, 25 °C

entrée	réactif diazoïque	résultats ^a	entrée	réactif diazoïque	résultats ^a
1	 151b	91% 98:2 rd 94% ee	5	 151f	91% 98:2 rd 68% ee
2	 151c	68% 92:8 rd 89% ee	6	 151g	82% 97:3 rd 12% ee
3	 151d	84% 94:6 rd 65% ee	7	 151h	79% 99:1 rd 72% ee
4	 151e	87% 98:2 rd 89% ee	8	 151i	84% 97:3 rd 86% ee

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par RMN ¹H à l'aide d'un sel d'euprium chiral ou par analyse HPLC sur matrice stationnaire chirale.

La réaction utilisant le dérivé diazoïque **151b** a attiré l'attention du groupe de Davies (entrée 1). En plus d'obtenir le dérivé cyclopropanique désiré avec des sélectivités élevées, ce groupe a démontré la versatilité du dérivé cyclopropanique **153g** dans la synthèse des deux énantiomères des dérivés d'acides α-aminés cyclopropaniques **156** et **159** (Schéma 34).¹²⁷ Cette séquence tire avantage de l'accès facile à l'acide **154** et de la différentiation subséquente des deux groupements carboxyliques géminaux. Cette synthèse est très efficace et peut s'appliquer sur grande échelle.

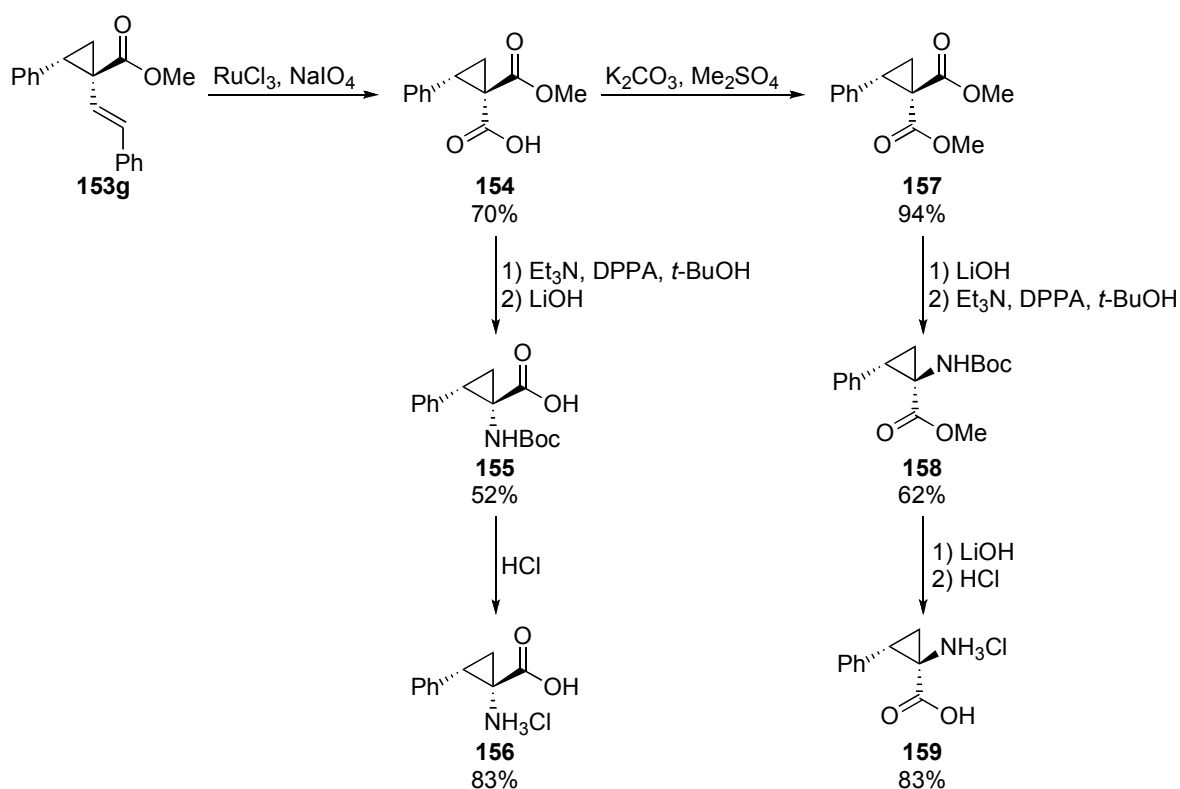
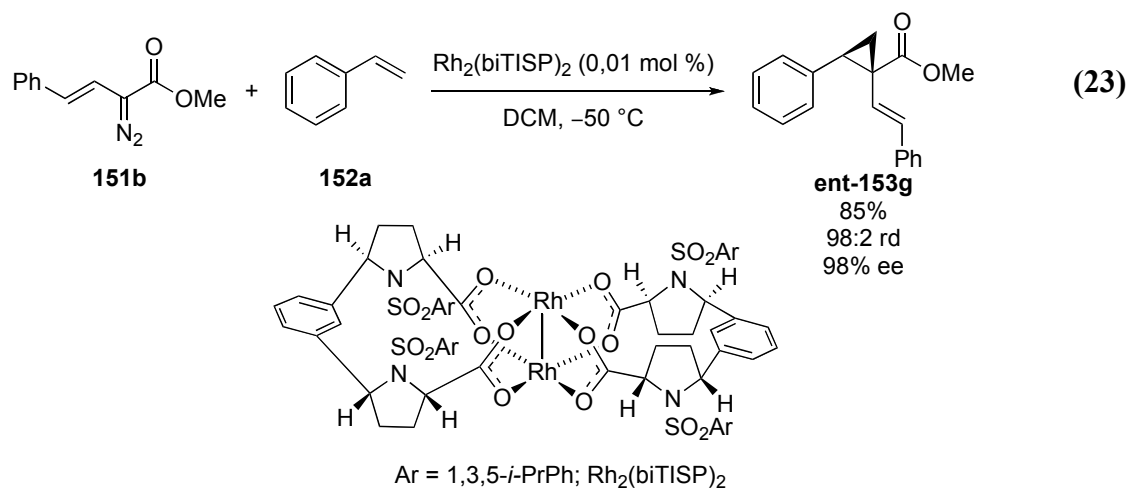


Schéma 34. Synthèse de dérivés d'acides aminés cyclopropaniques à l'aide de **153g**

Le grand intérêt porté au dérivé cyclopropanique **153g** a poussé le groupe de Davies à optimiser davantage sa préparation.¹²⁸ En utilisant le catalyseur chiral $\text{Rh}_2(\text{biTISP})_2$, ce groupe a été en mesure de diminuer la capacité de chargement à 0,01 mol % tout en conservant un excellent rendement isolé et des sélectivités élevées (éq. 23).

Une autre particularité de ce dérivé diazoïque est qu'il peut participer à des réactions d'insertion C-H¹²⁹ et à des réactions de type [4+3] avec un diène (Schéma 35).¹³⁰ Cette dernière stratégie implique un tandem d'une réaction de cyclopropanation et d'un réarrangement de Cope pour former le produit **161**. Cette réactivité a été mise à profit dans la synthèse de plusieurs produits naturels complexes.¹³¹



Afin d'éviter le réarrangement de type Cope, le groupe de Doyle a utilisé le réactif diazoïque **162** (Schéma 36).¹³²

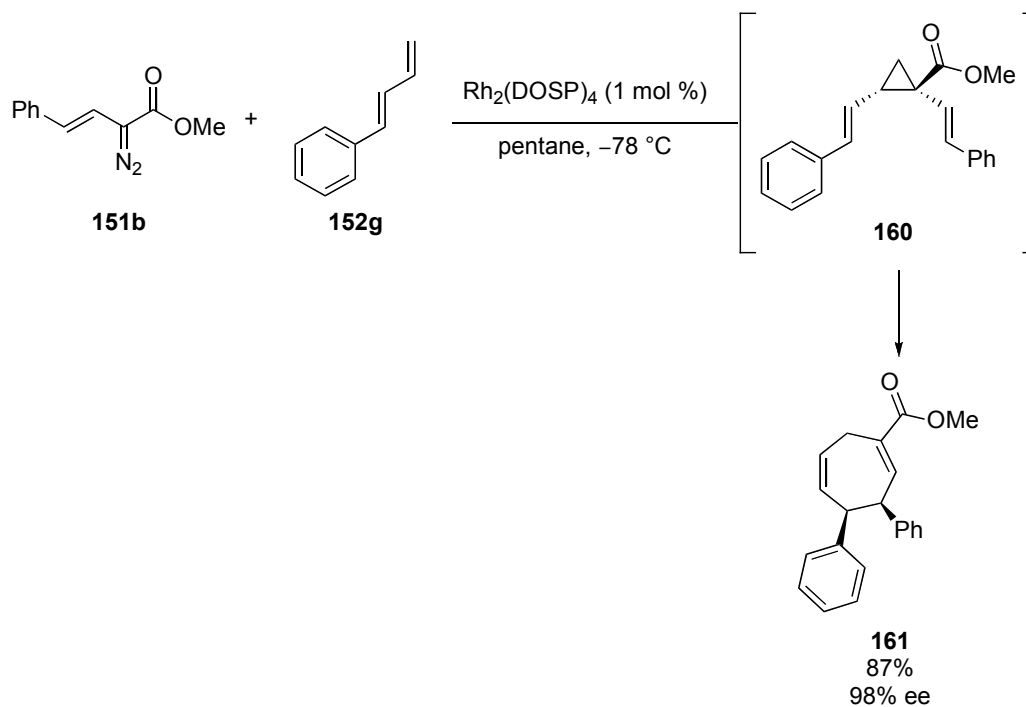


Schéma 35. Cycloaddition [4+3] utilisant le dérivé diazoïque **151b**

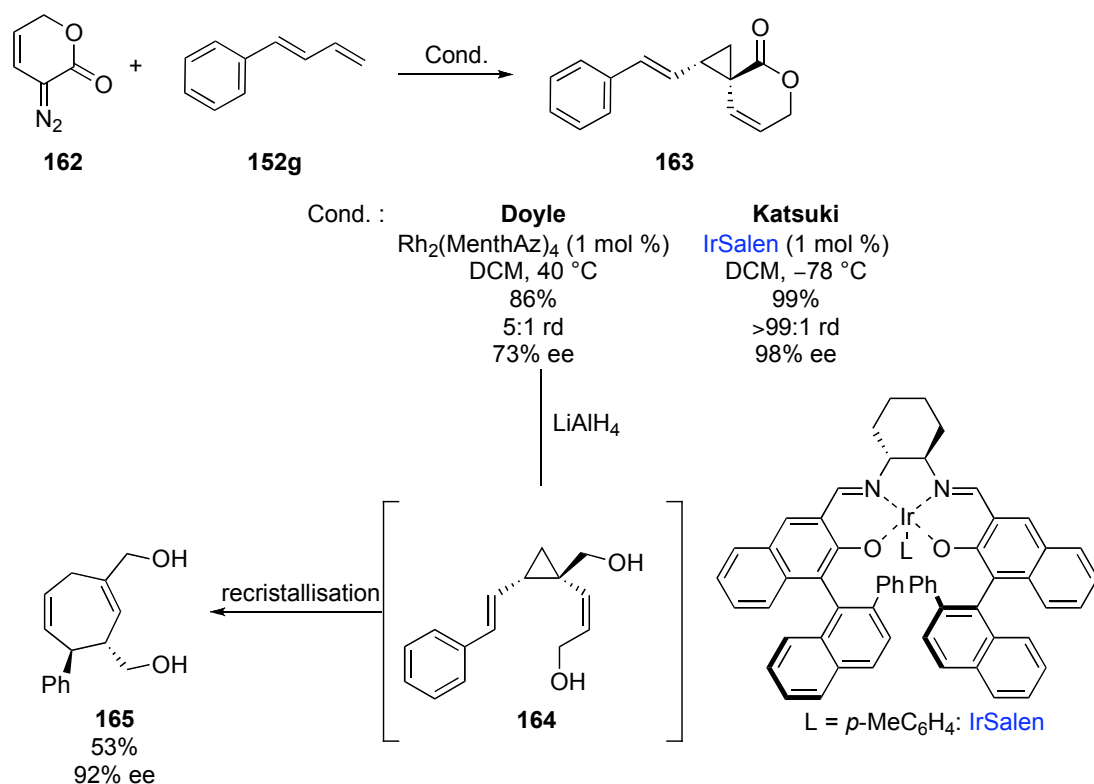


Schéma 36. Formation stéréosélective et utilité synthétique du dérivé cyclopropanique **163**

Son utilisation a permis la formation du dérivé cyclopropanique **163** qui peut être isolé. Par la suite, **163** peut être réduit pour former le diol **164** qui peut subir un réarrangement de Cope pour ainsi former le composé cyclique **165**. Récemment, le groupe de Katsuki a rapporté l'efficacité d'un complexe d'Ir (IrSalen) possédant un immense ligand de type salen pour l'obtention du dérivé cyclopropanique **163** avec des sélectivités améliorées (Schéma 36).¹³³

En variant le groupement de type accepteur sur le dérivé diazoïque **166**, $\text{Rh}_2(\text{DOSP})_4$ s'est montré inefficace à générer le dérivé cyclopropanique correspondant avec de bonnes énantiosélectivités (Tableau 19).

Tableau 19. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant les réactifs diazoïques **166a-e** possédant un groupement de type accepteur autre qu'un groupement ester

$\text{Rh}_2(\text{PTAD})_4$ (2 mol %)
 styrène (**152a**) (5 équiv.)
 solvant, température

entrée	réactif diazoïque	solvant	température	résultats ^a
1	 166a	TFT	25 °C	94% > 97:3 rd > 98% ee
2	 166b	PhMe	-78 °C	86% 97:3 rd 90% ee
3	 166c	DMB	40 °C	80% > 95:5 rd 85% ee
4	 166d	DMB	40 °C	82% > 95:5 rd 94% ee
5	 166e	DMB	40 °C	86% > 95:5 rd 99% ee

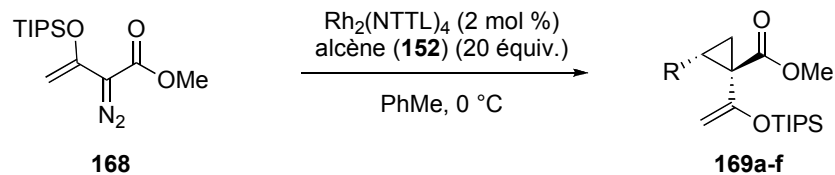
^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse HPLC sur matrice stationnaire chirale.

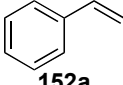
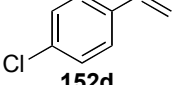
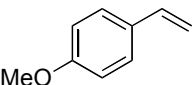
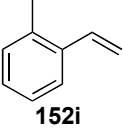
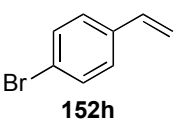
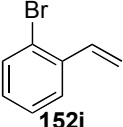
Par contre, les catalyseurs de type phtalimides développés par le groupe de Hashimoto se sont montrés optimaux pour ces transformations.¹³⁴ S'inspirant des catalyseurs de Hashimoto, le groupe de Davies a par la suite conçu le $\text{Rh}_2(\text{PTAD})_4$.¹³⁵ Ce catalyseur s'est avéré légèrement plus efficace dans la synthèse de dérivés cyclopropaniques 1,1-

disubstitués à partir de différents dérivés diazoïques **166a-e** possédant un groupement de type accepteur autre qu'un groupement ester (Tableau 19).¹³⁶ Dans tous les cas, une excellente diastéréosélectivité est observée. L'énantiosélectivité est généralement élevée à l'exception de la cétone **166c** (entrée 3). Toutefois, l'énantiosélectivité obtenue augmente avec l'encombrement stérique de la cétone (entrée 4).

D'autres groupes ont rapporté l'utilisation de différents dérivés diazoïques possédant un groupement de type accepteur et un de type donneur. C'est le cas du groupe de Müller qui a observé que $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ permet la formation stéréosélective des dérivés cyclopropaniques **169a-f** (Tableau 20).¹³⁷ D'excellents résultats ont été obtenus avec une variété d'alcènes monosubstitués. Le 4-méthoxystyrène réagit toutefois avec une légère baisse d'énantiosélectivité (entrée 2).

Tableau 20. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque **168**



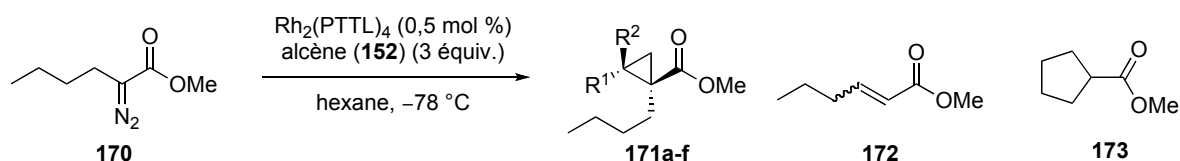
entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1	 152a	86% > 97:3 rd 94% ee	4	 152d	77% > 97:3 rd 94% ee
2	 152b	80% > 97:3 rd 89% ee	5	 152i	84% > 97:3 rd 91% ee
3	 152h	70% > 97:3 rd 92% ee	6	 152j	71% > 97:3 rd 11% ee

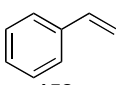
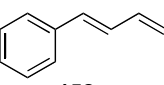
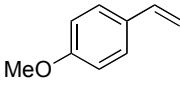
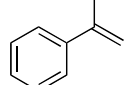
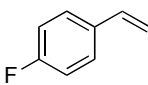
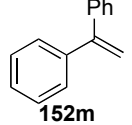
^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse HPLC sur matrice stationnaire chirale.

Il est intéressant de noter que la présence d'un groupement halogène basique en position *ortho* du cycle aromatique diminue dramatiquement l'énantiosélectivité de la réaction (entrée 6).

Un dernier exemple a été récemment rapporté par le groupe de Fox (Tableau 21).¹³⁸ Ce groupe a utilisé des dérivés diazoïques possédant un dérivé alkyle comme groupement de type donneur et une fonctionnalité ester comme groupement de type accepteur. Ce type de précurseur de carbènes métalliques s'avère problématique compte tenu de la présence d'atomes d'hydrogène en position β du métal disposés à subir une réaction d'élimination, et d'autres liaisons C-H pouvant être impliquées dans une réaction d'insertion C-H. Néanmoins, l'utilisation du $\text{Rh}_2(\text{PTTL})_4$ a permis une réaction chimiosélective marquée par l'absence des produits **172** et **173** (Tableau 21). Ce catalyseur a aussi mené à des stéréosélectivités élevées avec une variété d'alcènes.

Tableau 21. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque **170**



entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1	 152a	96% > 95:5 rd 96% ee	4	 152g	72% > 95:5 rd 85% ee
2	 152b	84% > 95:5 rd 89% ee	5	 152i	89% > 95:5 rd 97% ee
3	 152k	100% > 95:5 rd 97% ee	6	 152m	93% 61% ee

^a Rendement isolé en produit **171**. rd déterminé par analyse RMN ^1H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse HPLC sur matrice stationnaire chirale.

En règle générale, la sélectivité de la réaction est directement proportionnelle à la grosseur de la chaîne alkyle sur **170**. Par exemple, changer la chaîne butyle pour une chaîne méthyle diminue la sélectivité de > 95:5 rd et 96% ee (entrée 1) à 91:9 rd et 3% ee lors de la réaction de cyclopropanation du styrène (**152a**).

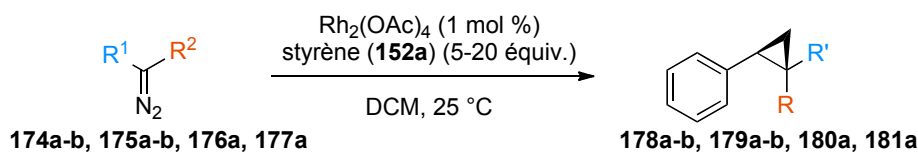
En somme, les carbènes métalliques possédant un groupement de type accepteur et un de type donneur sont généralement efficaces dans la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués. Cependant, les dérivés cyclopropaniques ainsi obtenus possèdent un groupement de type donneur qui est rarement d'une grande utilité synthétique. Ainsi, seul le groupement oléfinique des dérivés cyclopropaniques **153g** et **163** a un intérêt synthétique qui a été démontré. De plus, ce groupement donneur diminue la nature électrophile de ce type de dérivé cyclopropanique de sorte qu'ils sont pratiquement inertes face à des nucléophiles.

4.3.2. Réactions utilisant des réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur

Contrairement à leurs homologues décrits à la section précédente, peu de réactions stéréosélectives font l'usage de réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur. Ceci est principalement dû au fait qu'une faible diastéréosélectivité est généralement associée à l'usage de ces réactifs. En effet, il est bien admis dans la littérature qu'un degré de diastéréosélectivité élevé est limité à l'utilisation de réactifs diazoïques possédant un groupement de type accepteur et un de type donneur. Néanmoins, plusieurs groupes ont étudié la diastéréosélectivité d'une réaction de cyclopropanation en fonction des GEAs sur le réactif diazoïque (Tableau 22). Le groupe de Bailey a étudié les dérivés diazoïques portant un groupement de type nitro (entrées 1-5).¹³⁹ Un seul résultat prometteur s'est démarqué de cette étude, soit une diastéréosélectivité de 91:9 obtenue en utilisant le

réactif diazoïque **176a** (entrée 4). Il est intéressant d'observer qu'une inversion de diastéréosélectivité est obtenue lorsqu'un groupement cétone aliphatique est remplacé par un groupement cétone aromatique plus encombré (entrée 1-2).¹⁴⁰ Cependant, cette même fonction cétone aliphatique (réactif diazoïque **177a**) se place en position *trans* sur le cyclopropane **181a** comparativement à un groupement ester (entrée 5).¹³⁷ Dû aux faibles diastéréosélectivités associées avec ce type de réactif diazoïque, peu de groupes ont rapporté de versions énantiosélectives de cette réaction.

Tableau 22. Diastéréosélectivité de la réaction en fonction de différents GEAs

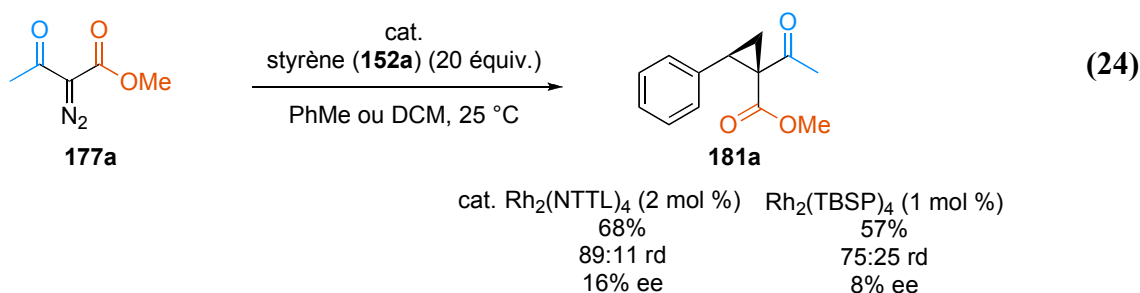


entrée	réactif diazoïque	résultat ^a	entrée	réactif diazoïque	résultat ^a
1		79% 78:22 rd	4		73% 70:30 rd
2		75% 86:14 rd	5		90% 91:9 rd
3		55% 75:25 rd	6		79% 88:12 rd

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

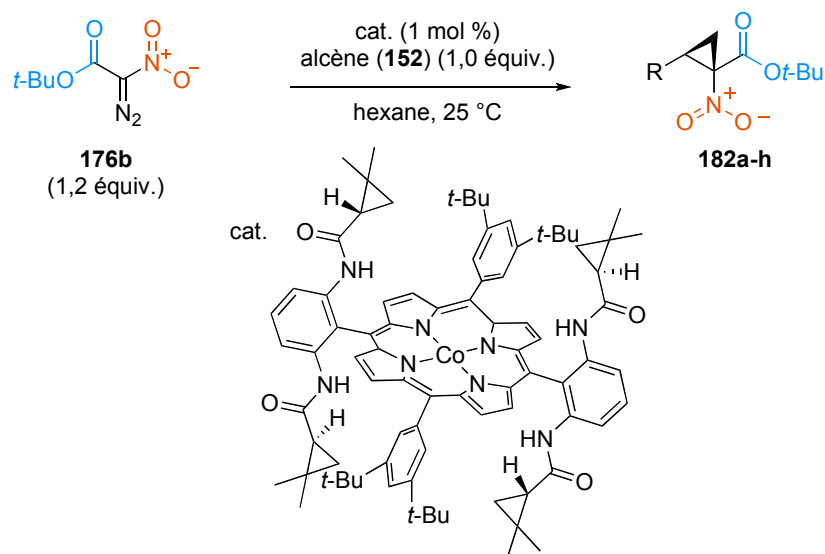
Les groupes de Müller et de Davies ont toutefois rapporté la réaction entre le styrène (**152a**) et le dérivé diazoïque **177a** (éq. 24). Une faible sélectivité a été obtenue lorsque le Rh₂(NTTL)₄¹³⁷ et le Rh₂(TBSP)₄¹⁴¹ ont été utilisés comme catalyseurs,

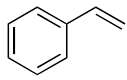
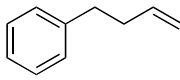
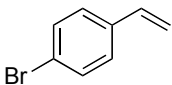
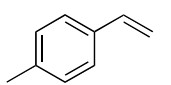
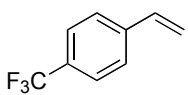
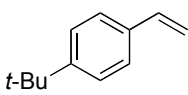

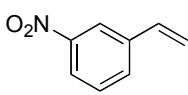
démontrant les difficultés associées à l'emploi de réactifs diazoïques possédant deux groupements électroattracteur.



Un seul système catalytique impliquant le réactif diazoïque **176** s'est avéré efficace dans une réaction énaio- et diastéréosélective. En effet, le groupe de Zhang a récemment démontré qu'un complexe de Co(II)/porphyrine est en mesure d'effectuer cette réaction avec d'excellentes sélectivités (Tableau 23).¹⁴² En général, de meilleurs résultats sont obtenus avec le réactif diazoïque **176b**. Il est intéressant de noter que ce système procure le diastéréoisomère opposé à celui obtenu lors d'une réaction catalysée au Rh(II). Ce résultat est toujours inexpliqué. Cette méthodologie de synthèse se démarque aussi par son efficacité avec des oléfines aliphatiques qui sont généralement peu réactives (entrées 4-5). De plus, elle figure comme une des rares méthodologies de cyclopropanation qui permettent un rapport presque équimolaire entre le réactif diazoïque et l'oléfine. En effet, lorsque le Rh(II) est utilisé en tant que catalyseur, un excès d'un de ces réactifs doit généralement être employé. Le groupement *t*-butyle de l'ester du réactif **176b** n'est pas crucial dans cette réaction de cyclopropanation et il peut être remplacé par d'autres esters sans perte dramatique de sélectivité.

Tableau 23. Réaction de cyclopropanation d'alcène catalysée par un complexe de Co(II)/porphyrine



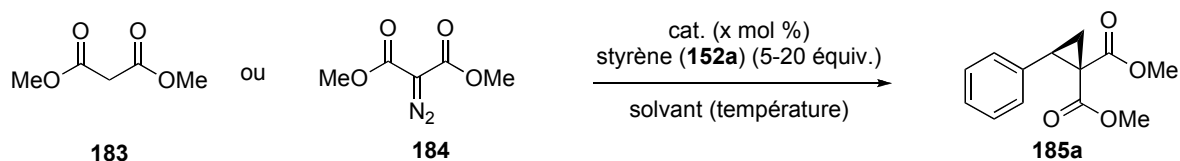
entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1	 152a	97% > 99:1 rd 94% ee	5	 152p	43% 92:8 rd 86% ee
2	 152h	91% 98:2 rd 82% ee	6	 152q	90% > 99:1 rd 92% ee
3	 152n	70% > 97:3 rd 92% ee	7	 152r	87% 98:2 rd 92% ee
4	 152o	45% 92:8 rd 80% ee	8	 152s	95% 98:2 rd 78% ee

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse HPLC sur matrice stationnaire chirale.

La formation d'un des plus simples dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements de type accepteur, le dérivé 1,1-diester symétrique **185a**, a été

particulièrement étudiée, notamment par les groupes des Pr. Davies, Müller et Doyle (Tableau 24).¹⁴³ Aucun d'entre eux n'a obtenu de bons résultats avec le réactif diazoïque **184**. Seul le groupe de Müller a été en mesure d'obtenir une énantiosélectivité de 82% ee pour le produit **185a** en formant de manière *in situ* l'ylure d'iodonium dérivé de **183** [**183** (1,0 équiv., 10 mmol), PhIO (1,4 équiv.), MgO (2,3 équiv.), TM 4 Å (250 mg), Rh₂(BrNTTL)₄ (5 mol %), DCM, 25 °C].^{143b} Cependant, ces résultats n'ont pu être reproduits dans notre groupe. De plus, la lecture de la partie expérimentale des publications subséquentes de ce groupe de recherche suggère que cette réaction procure **185** en seulement 24% ee.¹⁴⁴

Tableau 24. Étude de différents catalyseurs pour la synthèse énantiosélective de **185a**



entrée	produit de départ	cat. (x)	solvant (°C)	résultats ^a
1	183	Rh ₂ (Br-NTTL) ₄ (5)	DCM (25)	75% 82% ee
2	184	Rh ₂ (TBSP) ₄ (1)	pentane (25)	63% 7% ee
3	184	Rh ₂ (PTTL) ₄ (1)	DCM (40)	88% 23% ee
4	184	Rh ₂ (MEAZ) ₄ (1)	DCM (40)	97% 44% ee
5	184	Rh ₂ (IBAZ) ₄ (1)	DCM (40)	87% 38% ee
6	184	Rh ₂ (NEPAZ) ₄ (1)	DCM (40)	91% 36% ee
7	184	Rh ₂ (BNAZ) ₄ (1)	DCM (40)	88% 23% ee
8	184	Rh ₂ (CHAZ) ₄ (1)	DCM (40)	92% 19% ee

^a Rendement isolé. % ee déterminé par analyse HPLC ou GC sur matrice stationnaire chirale.

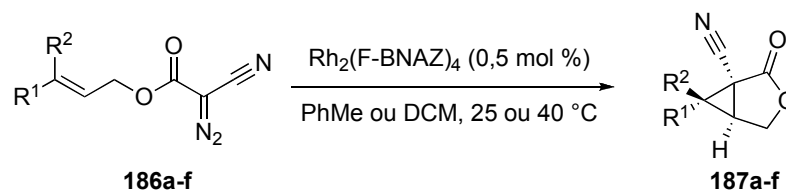
Outre le système développé par le groupe de Zhang qui utilise un complexe de Co(II)/porphirine chirale nécessitant plusieurs étapes synthétiques pour sa préparation, le degré de succès de l'utilisation de réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur est très modeste. Le groupe du Pr. Charette s'est donc intéressé à ce problème synthétique et a investigué l'utilisation de réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur en réaction de cyclopropanation stéréosélective.

4.3.3. Travaux du groupe du Pr. Charette

4.3.3.1. Réactions de cyclopropanation intramoléculaires

La problématique entourant le contrôle de la diastéréosélectivité a conduit le groupe du Pr. Charette à étudier des réactions de cyclopropanation intramoléculaires. Un exemple a été réalisé par Wei Lin durant ses études post-doctorales. Elle a développé une réaction de cyclopropanation intramoléculaire énantiosélective utilisant les dérivés diazoïques **186a-f** (Tableau 25).¹⁴⁵ Bien que des excès énantiomères allant de faibles à modérés soient généralement observés, la réaction permet la présence d'halogénures formant ainsi des dérivés cyclopropaniques halogénés pouvant être fonctionnalisés par couplage au Pd (entrées 4 et 6). De plus, ces travaux ont permis la découverte d'un nouveau catalyseur, le $\text{Rh}_2(\text{F-BNAZ})_4$, qui pourra être utile dans d'autres réactions utilisant les dimères de Rh(II).

Tableau 25. Réaction de cyclopropanation intramoléculaire utilisant les réactifs diazoïques **186a-f**



entrée	R ¹	R ²	résultats ^a	entrée	R ¹	R ²	résultats ^a
1	H	H	85% 85% ee	4	Br	H	27% 87% ee
2	H	Et	53% 56% ee	5	I	H	21% 75% ee
3	Ph	H	35% 29% ee	6	H	Br	57% 91% ee

^a Rendement isolé. % ee déterminé par analyse HPLC ou GC sur matrice stationnaire chirale.

4.3.3.2. Réactions de cyclopropanation intermoléculaires

Voyant la possibilité d'améliorer les méthodes existantes, le groupe du Pr. Charette s'est intéressé à l'utilisation de réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur dans des réactions de cyclopropanation intermoléculaires énantio- et diastéréosélectives. L'objectif principal a été de tirer avantage de la diastéréosélectivité orthogonale entre le groupement ester et le groupement cétone phénylique de manière à accéder rapidement aux différents isomères des dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques **156** et **159** (Schéma 37).¹⁴⁶ Le groupement nitro s'avère ainsi utile puisqu'il n'est qu'à une réduction près de la formation de la fonction amine désirée. La cétone aromatique de **178b** n'est, quant à elle, qu'à une oxydation régiosélective de type Baeyer-Villiger de la fonction carboxylique désirée pour former **156**.

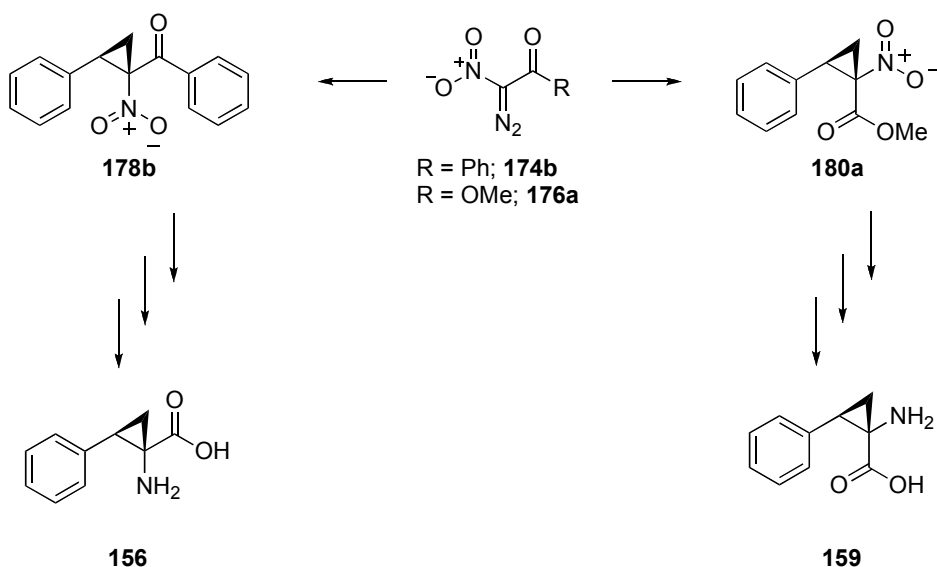
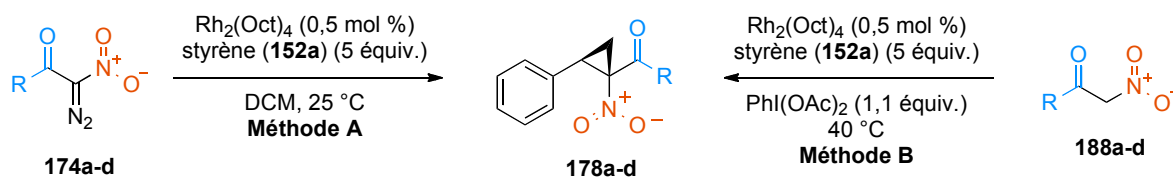


Schéma 37. Approche synthétique des isomères d'acides aminés **156** et **159**

4.3.3.2.1. Étude de l'utilisation de réactifs diazoïques et de dérivés d'ylures d'iodonium

La première étape vers ce but a été d'identifier le précurseur de carbène métallique idéal pour ce type de transformation. Ryan Wurz, étudiant au Ph. D. dans le groupe du Pr. Charette, a alors entrepris l'étude comparative des dérivés diazoïques et des dérivés d'ylures d'iodonium.¹⁴⁷ Il a, dans un premier temps, comparé les réactifs diazoïques **174** et **176** aux dérivés d'ylures d'iodonium formés à partir de **188** et **192** (Tableau 26-27). Il a rapidement démontré que l'utilisation des conditions de formation *in situ* des dérivés d'ylures d'iodonium conduisent à de plus faibles rendements comparativement à l'utilisation des dérivés diazoïques. De plus, un chauffage du milieu réactionnel pour **188** et une concentration élevée (sans solvant) pour **188** et **192** ont été nécessaires pour une conversion complète. Ryan a aussi entrepris ce même genre d'étude sur des dérivés possédant un groupement cyano (Tableau 28).

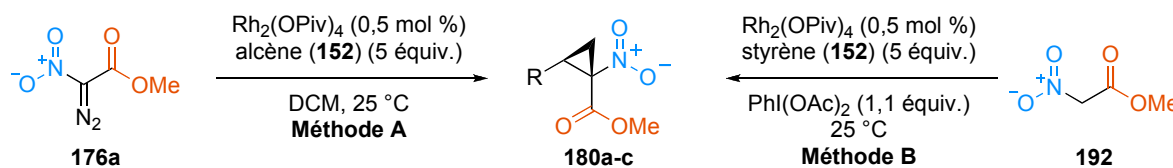
Tableau 26. Comparaison entre les dérivés diazoïques **174** et les dérivés d'ylures d'iodonium formés à partir de **188** en réaction de cyclopropanation diastéréosélective



entrée	R	résultats ^a	
		méthode A	méthode B
1		77% 22:78 rd	59% 22:78 rd
2		74% 19:81 rd	62% 12:88 rd
3		74% 84:16 rd	75% 90:10 rd
4		69% 24:76 rd	73% 26:74 rd

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

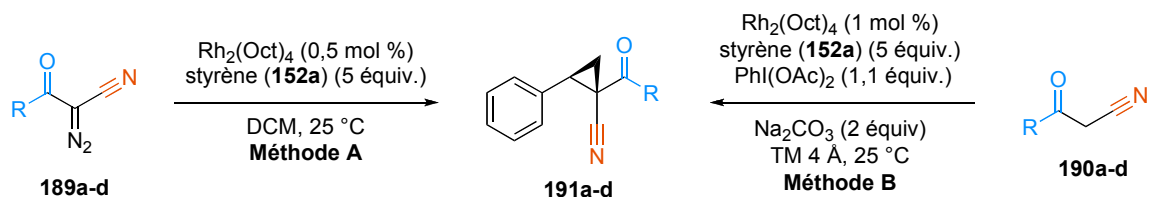
Tableau 27. Comparaison entre le dérivé diazoïque **176a** et le dérivé d'ylure d'iodonium formé à partir de **192** en réaction de cyclopropanation diastéréosélective



entrée	R	résultats ^a	
		méthode A	méthode B
1		90% 90:10 rd	83% 92:8 rd
2		87% 91:9 rd	75% 91:9 rd
3		86% 95:5 rd	87% 85:15 rd

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

Tableau 28. Comparaison entre les dérivés diazoïques **189** et les dérivés d'ylures d'iodonium formés à partir de **190** en réaction de cyclopropanation diastéréosélective



entrée	R	résultats	
		méthode A	méthode B
1		95% 88:12 rd	88% 86:14 rd
2		83% 77:23 rd	64% 78:22 rd
3		97% 94:6 rd	72% 89:11 rd
4		96% 57:43 rd	67% 56:44 rd

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

Ce type de groupement peut en effet être fort utile dans la synthèse de dérivés d'acides α - et β -aminés cyclopropaniques.¹⁴⁵ Ici, l'ajout d'une base, le Na_2CO_3 , et de tamis moléculaire a permis une génération des ylures d'iodonium dérivés de **190** à température de la pièce. Les rendements en dérivés cyclopropaniques sont généralement inférieurs lorsque l'ylure d'iodonium est choisi en tant que précurseur du carbène métallique.

Bien que l'utilisation des dérivés d'ylures d'iodonium conduit à des rendements généralement inférieurs, cette méthode possède l'avantage que les réactifs diazoïques **174**, **176** et **189** potentiellement explosifs n'ont pas à être préalablement préparés, ce qui élimine une étape au processus. De plus, la diastéréosélectivité observée est semblable entre les deux méthodes à l'exception de quelques résultats (entrées 2-3, Tableau 26 et entrée 3, Tableau 28). Ces études démontrent que les deux différents précurseurs de carbènes métalliques sont très équivalents et leur utilisation sera déterminée au cas par cas.

4.3.3.2.2. Synthèse de dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques de configuration relative *trans*

De manière à accéder au dérivé d'acide α -aminé cyclopropanique **159**, les réactifs diazoïques **176a-c** ont été utilisés dans l'optimisation d'une version énantiosélective de la réaction avec des catalyseurs de Rh(II) chiraux (Tableau 29).¹⁴⁸

Tableau 29. Étude de différent catalyseurs de Rh(II) chiraux dans la réaction de cyclopropanation utilisant les réactifs diazoïques **176a-c**

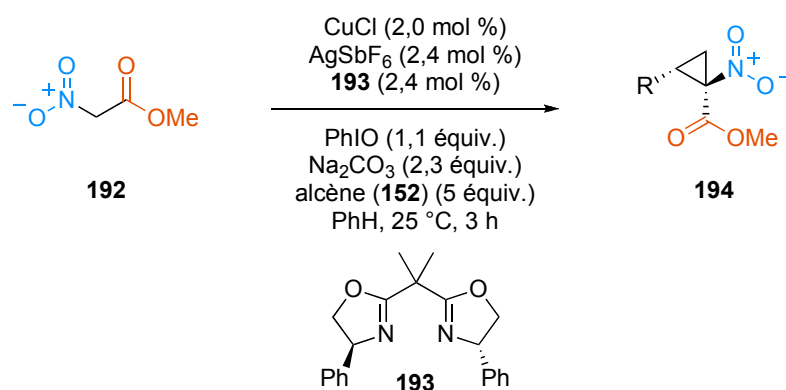
Reaction scheme: **176a-c** (diazo ester) reacts with styrene (**152a**) in the presence of a chiral Rh(II) catalyst (1.0 mol %) in DCM at 25 °C to yield **180a-c** (trans-cyclopropane).

entrée	R	catalyseur	résultats ^a
1	OMe 176a	Rh ₂ (PTPA) ₄	75% 86:14 rd 28% ee
2	OEt 176c	Rh ₂ (PTPA) ₄	72% 83:17 rd 30% ee
3	Of-Bu 176b	Rh ₂ (PTPA) ₄	68% 68:32 rd 41% ee
4	OMe 176a	Rh ₂ (MEAZ) ₄	76% 86:14 rd 33% ee
5	OMe 176a	Rh ₂ (DOSP) ₄	89% 89:11 rd 2% ee
6	OMe 176a	Rh ₂ (TSBP) ₄	74% 79:21 rd 8% ee

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

Malheureusement, des dérivés cyclopropaniques possédant un faible degré d'énantio- et de diastéréosélectivité ont été isolés lorsque les réactifs diazoïques **176a-c** ont été employés. Le meilleur résultat implique l'utilisation de $\text{Rh}_2(\text{MEAZ})_4$ et de **176a** permettant d'obtenir le dérivé cyclopropanique **180a** avec des sélectivités de 86:14 rd et 33% ee (entrée 4). L'étude d'une variété de solvants avec le réactif diazoïque **176a** n'a permis aucune amélioration.

Ces résultats décevants ont poussé le groupe du Pr. Charette à étudier le cuivre comme autre métal pouvant catalyser cette transformation. Benoît Moreau s'est intéressé à ce projet lors de ses études doctorales et a observé de faibles rendements en employant le réactif diazoïque **176a** et le Cu(I)OTf comme catalyseur. Ceci est vraisemblablement dû à la réactivité moindre des catalyseurs de type Cu(I) comparativement à ceux à base de Rh(II) . Un meilleur rendement en dérivé cyclopropanique désiré a été observé en formant de façon *in situ* le dérivé ylure d'iodonium du précurseur **192**. Benoît Moreau a alors optimisé cette réaction et a observé qu'un complexe formé de CuSbF_6 et de la bisoxazoline **193** catalyse la formation des dérivés cyclopropaniques **194** avec de bonnes sélectivités (Tableau 30).¹⁴⁹ Sous ces conditions, une variété d'alcènes **152** ont réagi avec de bons rendements et d'excellentes énantiosélectivités. La diastéréosélectivité de la réaction varie généralement de modérée à bonne. Néanmoins, cette méthodologie de synthèse permet une réactivité avec des alcènes très encombrés tels que **152v** (entrée 8). De plus, cette réaction est la réaction de cyclopropanation catalysée au Cu(I) la plus efficace utilisant un précurseur de carbène métallique disubstitué.

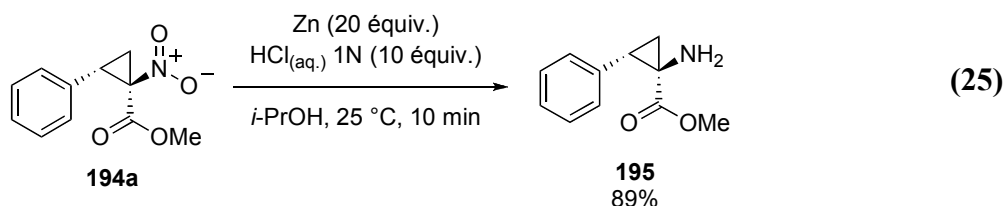
Tableau 30. Réaction de cyclopropanation catalysée au Cu(I) utilisant le précurseur **192**

entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1		82% 94:6 rd 91% ee	6		74% 91:9 rd 91% ee
2		71% 93:7 rd 68% ee	7		53% 93:7 rd 91% ee
3		45% 92:8 rd 91% ee	8		54% 95:5 rd 93% ee
4		76% 93:7 rd 92% ee	9		72% 95:5 rd 98% ee
5		80% 93:7 rd 90% ee	10		84% 82:18 rd 90% ee

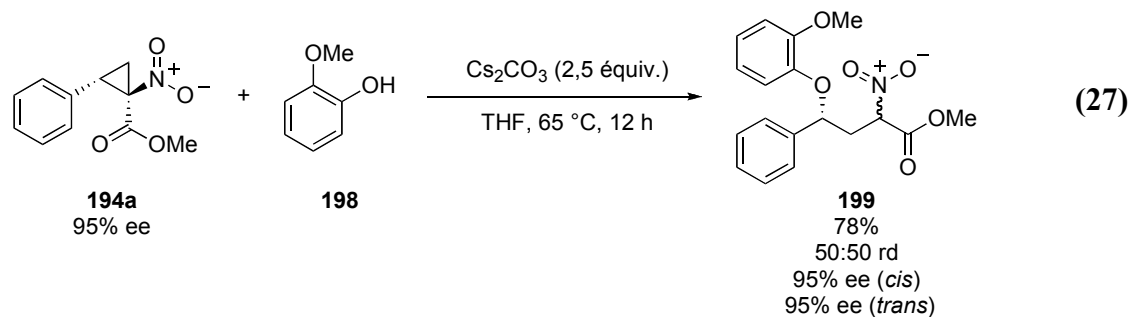
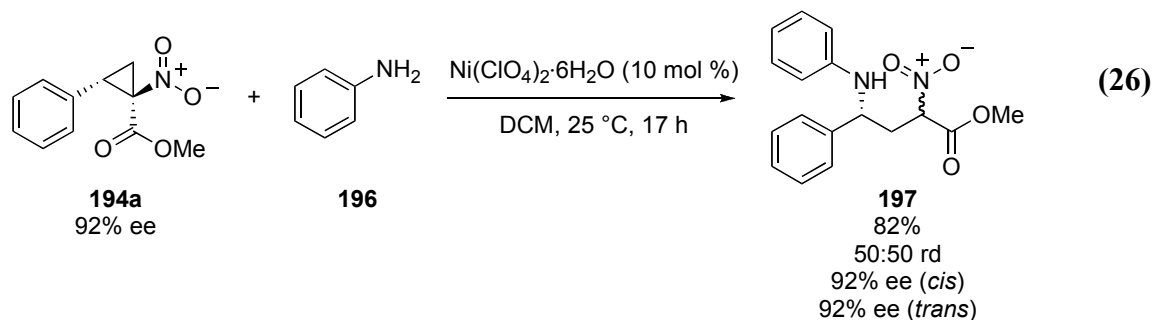
^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

Sous les conditions de réduction développées par Ryan Wurz,¹⁵⁰ il a été possible de convertir le dérivé cyclopropanique **194a** au dérivé ester aminé cyclopropanique **195**

correspondant, en route vers une synthèse rapide du dérivé d'acide α -aminé cyclopropanique **159** (éq. 25).



Tel que mentionn\u00e9 pr\u00e9c\u00e9demment, les d\u00e9riv\u00e9s cyclopropaniques 1,1-disubstitu\u00e9s poss\u00e9dant deux groupements \u00e9lectroattracteurs sont de nature \u00e9lectrophile. Cette propri\u00e9t\u00e9 a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e par le groupe du Pr. Charette en faisant r\u00e9agir le d\u00e9riv\u00e9 cyclopropanique **194a** avec des d\u00e9riv\u00e9s anilines **196** et ph\u00e9nols **198** (\u00e9q. 26-27).¹⁵¹



Un transfert complet de l'excès énantiomère du substrat au produit d'addition a été observé. Cette réactivité a permis d'accéder rapidement à des composés qui sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine.¹⁵¹

Une autre application fort intéressante a été effectuée par Maude Poirier lors de ses études de maîtrise. Celle-ci a observé qu'en traitant le dérivé cyclopropanique **194a** avec une source d'ions bromure ou d'ions iodure, une double réaction de type S_N2 se produisait formant des dérivés *N*-oxydes d'isoxazoles **201** (Schéma 38).¹⁵² Ce processus permet un transfert complet de l'excès énantiomère du substrat au produit appuyant ainsi le mécanisme postulé. Ces *N*-oxydes d'isoxazoles **201** ont pu être transformées en dérivés d'acides aminés non naturels.

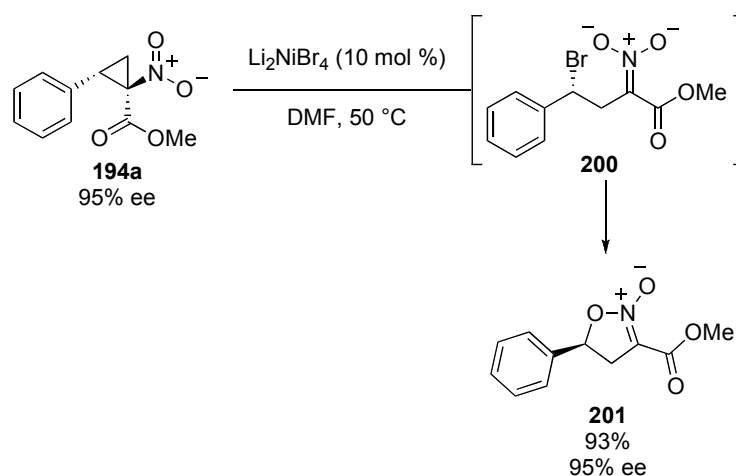
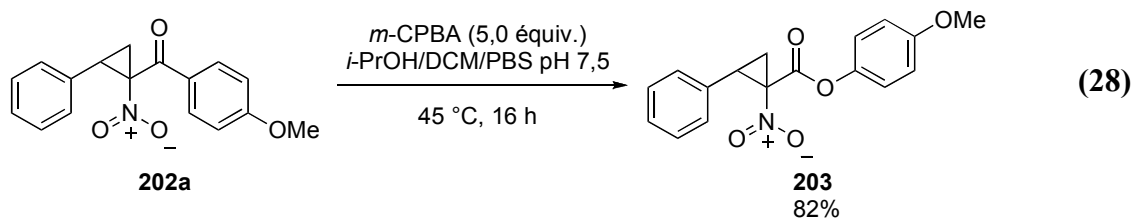


Schéma 38. Formation d'isoxazoline à partir de **194a**

4.3.3.2.3. Synthèse de dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques de configuration relative *cis*

De manière à accéder aux dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques de configuration relative *cis*, Wei Lin a développé des conditions d'oxydation régiosélective de type Baeyer-Villiger (éq. 28). Le groupement *p*-méthoxyphényle de **202a** s'est avéré

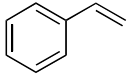
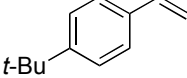
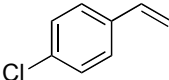
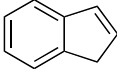
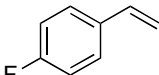
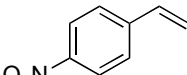
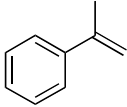
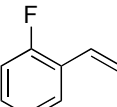
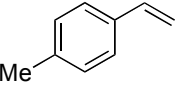
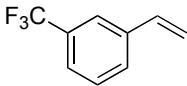
essentiel pour obtenir le bon régioisomère lors de l'oxydation. Une réduction du groupement nitro du composé **203** sous les conditions réactionnelles optimisées par Ryan Wurz suivie d'une hydrolyse du groupement ester permettrait l'accès au dérivé d'acide α -aminé cyclopropanique **156**.



Vincent Lindsay et Wei Lin ont par la suite optimisé la formation énantio- et diastéréosélective de **202a** préalablement étudiée par Ryan Wurz (Tableau 31).¹⁵³ Ils ont remarqué que les catalyseurs portant des ligands dérivés des tétrachlorophthalimides sont primordiaux pour l'obtention d'énantiosélectivité et de diastéréosélectivité élevée. En effet, le $\text{Rh}_2(\text{TCPTTL})_4$ ¹⁵⁴ augmente significativement la diastéréosélectivité de la réaction avec le réactif diazoïque **174e** à 98:2 rd (entrée 1), alors que le $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ mène au dérivé cyclopropanique **202a** correspondant avec une diastéréosélectivité de seulement 87:13. Cette augmentation a été attribuée à un empilement π des cycles aromatiques pauvres en électrons du ligand et celui riche en électrons du substrat lors de l'état de transition. Sous les conditions optimales, une variété d'oléfines ont réagi avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités. Le groupement cétone sur le réactif diazoïque **174e** n'est pas limité au *p*-méthoxyphényle car des sélectivités similaires sont obtenues avec d'autres cétones aromatiques. Les limitations de cette méthodologie de synthèse sont les réactions avec des dérivés diéniques qui forment des sous-produits réactionnels et les réactions avec des dérivés alcènes aliphatiques qui conduisent à de faibles rendements isolés. Néanmoins, cette réaction montre qu'il est possible d'obtenir des dérivés cyclopropaniques avec des énantio- et diastéréosélectivité élevées à partir de réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur.

Tableau 31. Réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **174e**

$\text{Rh}_2(\text{TCPTTL})_4$ (0,1 mol %) / alcène (**152**) (5 équiv.)
 Et_2O , $-50\text{ }^\circ\text{C}$, 16 h

entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1	 152a	80% 98:2 rd 93% ee	6	 152r	65% 94:6 rd 87% ee
2	 152d	95% 98:2 rd 93% ee	7	 152w	8% >97:3 rd 91% ee
3	 152k	88% 98:2 rd 92% ee	8	 152y	74% 99:1 rd 95% ee
4	 152l	88% >97:3 rd 98% ee	9	 152z	54% 97:3 rd 93% ee
5	 152q	75% 97:3 rd 92% ee	10	 152aa	68% 96:4 rd 94% ee

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

De plus, elle permet un accès rapide au dérivé d'acide α -aminé cyclopropanique protégé **205** (Schéma 39). Cependant, Vincent Lindsay a observé une perte de transfert de la pureté optique lors de la réaction de réduction radicalaire du groupement nitro. Cette perte n'est pas observée lors de la réaction d'oxydation de type Baeyer-Villiger. Il y a fort à parier que ce problème soit aussi observé lors de la réduction du dérivé cyclopropanique **194a** (éq. 25). Des études préliminaires ont démontré que l'indium permet un meilleur

transfert de la pureté optique du substrat au produit permettant d'isoler le dérivé cyclopropanique **204** avec 95% ee.¹⁵⁵ Malheureusement, ce résultat suggère que le groupement nitro n'est peut-être pas le meilleur agent masquant d'amine permettant d'accéder aux dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques désirés.

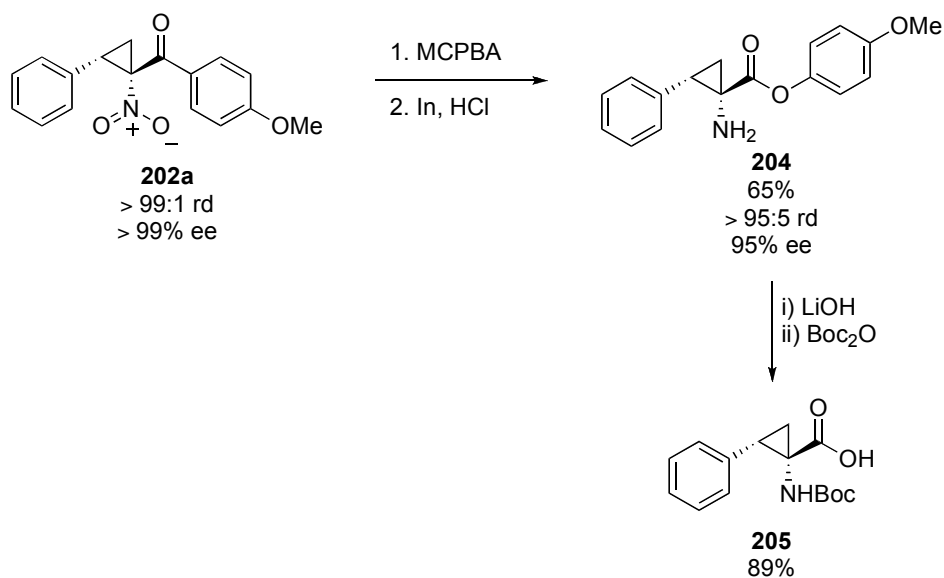


Schéma 39. Synthèse du dérivé d'acide aminé cyclopropanique **205**

4.4. Conclusion et objectifs

Les dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués sont présents dans plusieurs produits naturels et synthétiques. Cette structure permet, en partie, de modifier l'activité biologique de ces molécules et de ralentir leur dégradation métabolique. Parmi les méthodes de synthèse pour fabriquer ces dérivés cyclopropaniques, la réaction entre un réactif diazoïque disubstitué et une oléfine catalysée par un métal de transition s'est montrée très efficace.

Le présent chapitre a passé en revue les différentes méthodes de synthèse possibles à ce jour utilisant cette stratégie. À la lumière des précédents rapportés dans la littérature,

un degré de diastéréosélectivité élevé est limité à l'utilisation de réactifs diazoïques possédant un groupement de type donneur et un de type accepteur. Cependant, les dérivés cyclopropaniques ainsi obtenus possèdent un groupement de type donneur qui est rarement d'une grande utilité synthétique. De plus, ce groupement donneur diminue la nature électrophile de ce type de dérivé cyclopropanique de sorte qu'ils sont pratiquement inertes face à des nucléophiles. D'un autre côté, une faible diastéréosélectivité est généralement associée à l'utilisation de réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur en réaction de cyclopropanation. Malgré l'intérêt synthétique des dérivés cyclopropaniques énanti enrichis possédant deux groupements de type accepteur géminaux, peu de groupes ont rapporté leur synthèse avec une stéréosélectivité élevée.

Le groupe du Pr. Charette s'est alors attardé à ce problème et différents dérivés diazoïques ont été étudiés en ayant comme objectif la synthèse rapide et efficace de dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques. L'isomère *trans* a été obtenue *via* une réaction catalysée par un complexe de Cu(I). Bien que l'énantiosélectivité de cette réaction soit de bonne à excellente (88-95% ee), la diastéréosélectivité est de moyenne à bonne (85:15-95:5 rd). L'isomère *cis*, quant à lui, a été obtenu par une catalyse avec un complexe de Rh(II). Ici, le catalyseur chiral a été primordial afin d'augmenter dramatiquement la diastéréosélectivité de la réaction comparativement à la faible diastéréosélectivité obtenue lorsqu'un catalyseur achiral tel que $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ est utilisé.

Les objectifs de nos projets de recherche porteront, dans un premier temps, sur une meilleure compréhension de ce qui contrôle la diastéréosélectivité dans ce type de réaction. Dans un second temps, il sera question d'utiliser les notions apprises lors de ces études mécanistiques afin d'apporter des solutions à différents problèmes en cyclopropanation d'oléfines.

Chapitre 5 Études mécanistiques de la réaction de cyclopropanation catalysée par un complexe de Rh(II) entre un réactif diazoïque et une oléfine

5.1. Introduction

Afin d'être en mesure d'améliorer une réaction, une stratégie efficace consiste à mieux comprendre son mécanisme. Dans la réaction de cyclopropanation utilisant un réactif diazoïque et une oléfine, plusieurs métaux se sont montrés efficaces pour catalyser la réaction. Ceux-ci sont généralement à un degré d'oxydation faible (I à II), relativement riche en électrons et électronégatifs. Les métaux de transition du centre et de la droite du tableau périodique remplissent bien ces conditions et des complexes de Rh(II), de Rh(I), de Ru(II), de Cu(I), de Pd(II) et de Co(II) ont particulièrement été étudiés dans ce type de réaction.¹⁵⁶ Il est généralement admis que ces métaux de transition possèdent un mode d'action très similaire dans le mécanisme de la réaction de cyclopropanation d'oléfines à partir de réactifs diazoïques.¹⁵⁷ Pour cette raison, seul celui du Rh(II) sera détaillé.

Le présent chapitre présentera les deux modèles acceptés dans la littérature pour la réaction entre un réactif diazoïque et une oléfine catalysée par le Rh(II). Par la suite, certains de nos résultats appuyant un des mécanismes suggérés seront détaillés. À l'aide de cette meilleure compréhension du mécanisme, plusieurs problèmes rapportés dans la littérature dans le domaine de la cyclopropanation d'oléfines seront étudiés dans les prochains chapitres.

5.2. Mécanisme de la formation du carbène métallique

Le mécanisme de la formation d'un carbène métallique par la décomposition d'un réactif diazoïque est accepté et peu contredit (Schéma 40).¹¹² Peu d'études ont été rapportées sur les dérivés d'ylure d'iodonium, et le fait que leur décomposition permette

également la formation d'un carbène métallique est contesté par plusieurs. Cependant, les résultats expérimentaux obtenus par le groupe du Pr. Charette suggèrent fortement que la décomposition des dérivés d'ylure d'iodonium par un métal de transition forme aussi un carbène métallique.

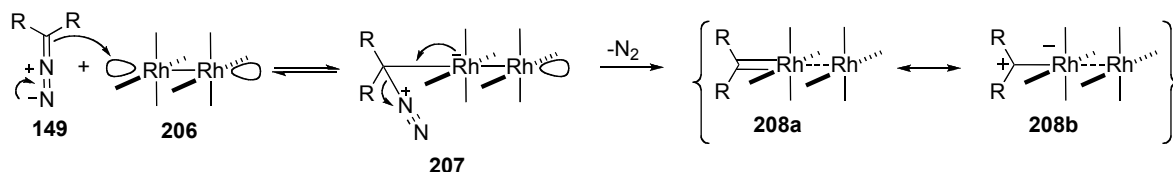


Schéma 40. Mécanisme de la formation d'un carbène de Rh(II)

Il est admis que la première étape entre le dérivé diazoïque **149** et le complexe de Rh(II) **206** pour former **207** est réversible. Par contre, celle de la formation du carbène métallique est irréversible due au dégagement de N₂. Ce dégagement gazeux peut facilement être observé au cours de la réaction et constitue sa force motrice. Bien que cette étape ait été considérée comme celle déterminant la vitesse de la réaction,¹⁵⁸ d'autres facteurs tels que l'encombrement de l'alcène et le caractère électrophile du carbène métallique formé doivent être parfois considérés.¹⁵⁶ Or, cette étape peut ne pas être limitante dans certains cas. Le processus de formation d'un carbène de Rh(II) est très rapide et aucune preuve de sa formation n'a été faite jusqu'à présent dû à sa réactivité élevée.¹⁵⁹

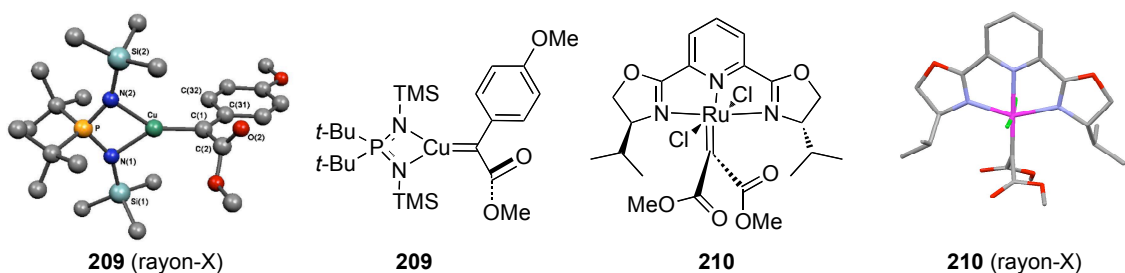


Figure 23. Différents carbènes de Cu(I) et de Ru(II) caractérisés par diffraction des rayons-X

Les carbènes de Cu(I) **209** et de Ru(II) **210** possédant des groupements esters ont été caractérisés par diffraction des rayons-X (Figure 23).^{160,161} Comme les carbènes de Cu(I) et de Ru(II) présentés à la Figure 23 sont actifs en réaction de cyclopropanation d'alcène, l'implication du carbène métallique de Rh(II) **208** peut être proposée. Sa structure a aussi été suggérée par des calculs théoriques. La structure du carbène de Rh(II) peut être schématisée sous deux formes limites de résonance (Schéma 40). Malgré le fait que les deux formes soient utilisées dans la littérature, uniquement la structure **208a** sera illustrée dans cette thèse pour des raisons de clarté.

Les réactifs diazoïques possèdent un caractère relativement basique. Par exemple, l'acide conjugué du diazométhane possède un pKa de 10.¹⁶² En ajoutant un groupement électroattracteur, sa basicité diminue comme en fait foi le pKa de -5 de l'acide conjugué du diazoacétate d'éthyle.¹⁶³ Or, plus un métal possède une acidité de Lewis élevée, meilleure est sa capacité à décomposer un réactif diazoïque.¹⁶⁴ Les dimères de Rh(II) figurent parmi les plus efficaces dans ce domaine. En général, des groupements électroattracteurs tels un CF_3COO^- augmentent le pouvoir de décomposition d'un réactif diazoïque du Rh(II) et *vice versa* pour des groupements électrodonneurs tel que MeCONR^- (Figure 24).

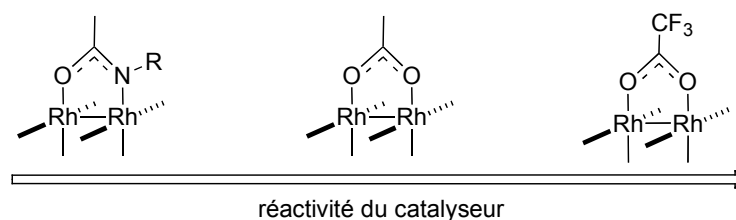


Figure 24. Réactivité face à la décomposition d'un réactif diazoïque en fonction de différents ligands sur le Rh(II)

Dans ce sens, la structure du dérivé diazoïque influence aussi sa capacité à être décomposé par le Rh(II) (Figure 25). Plus un réactif diazoïque possède une forte basicité à son atome de carbone central, plus il sera enclin à se décomposer rapidement en présence

de Rh(II). Le diazométhane est donc très facilement décomposé par le Rh(II). Son utilisation est cependant souvent non productive dû à la formation de polyméthylène. L'ajout d'un GEA diminue la vitesse de décomposition et de polymérisation.¹⁶⁵ Les réactifs diazoïques disubstitués sont plus stables face au Rh(II) également pour des raisons stériques. Finalement, les réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur peuvent être classés selon la force d'attraction de leur groupement. Ainsi, plus ces groupements sont électroattracteurs, plus la décomposition de ce réactif est difficile puisque la charge négative du carbone diazoïque est délocalisée dans ces groupements.

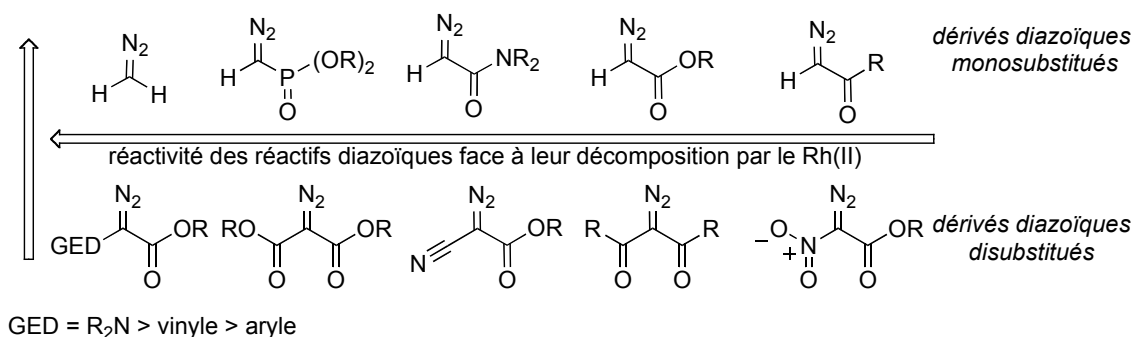


Figure 25. Ordre de réactivité de différents réactifs diazoïques face à leur décomposition par le Rh(II)

Cet ordre théorique n'est pas toujours observé expérimentalement. En effet, une désactivation du catalyseur peut se produire si les réactifs diazoïques possèdent plus d'un site basique (Schéma 41).¹⁶⁶ La présence d'une charge négative en position α d'un groupement carbonyle rend ce carbonyle plus basique (site *a*), lui permettant ainsi d'interagir avec le catalyseur de Rh(II) pour former le complexe **212**. Par le fait même, l'atome d'azote en position terminale du groupement diazoïque (site *b*) peut lui aussi interagir avec le catalyseur pour former **213**. Ces réactions sont non productives et elles sont favorisées dû au faible encombrement stérique de ces sites (*a* et *b*) comparativement à l'encombrement environnant l'atome de carbone de la fonction diazoïque (site *c*) qui réagit pour former **214**. L'interaction réversible entre cet atome de carbone et le catalyseur mène à

l'extrusion de N_2 formant le carbène de Rh(II) **215** désiré. Des groupements accepteurs basiques pourront ultimement empoisonner le catalyseur en bloquant le site de formation du carbène métallique et en diminuant l'acidité de Lewis de ce dernier, inhibant ainsi la décomposition d'un réactif diazoïque. De façon similaire, l'utilisation d'additifs ou de solvants basiques (B:) diminue l'efficacité du catalyseur par liaison dative avec ce dernier (**216**).¹⁶⁷ Les solvants tels que le THF, le DMF, le MeCN, le dioxane et d'autres solvants pouvant agir comme une base de Lewis ne sont pas recommandés pour cette réaction.

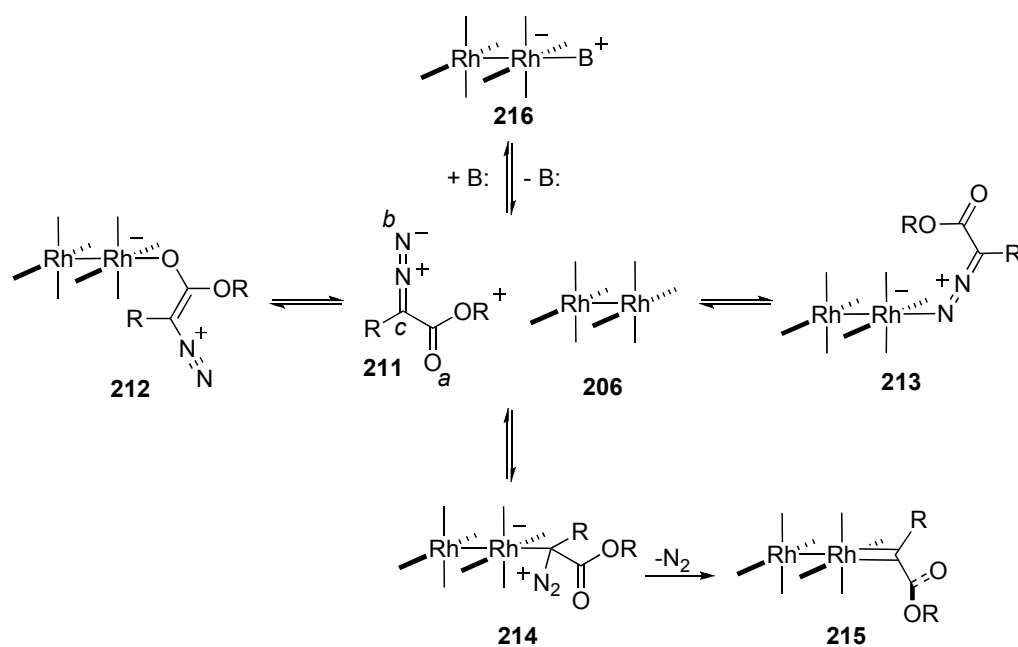


Schéma 41. Réaction à l'équilibre menant à la décomposition du réactif diazoïque **211**

5.3. Nature du carbène de Rh(II)

Les carbènes de Rh(II) ont un caractère de type carbène de Fischer dû à leur nature électrophile (Tableau 32).^{168,169} Ces carbènes métalliques peuvent réagir avec différents nucléophiles, comme par exemple des phosphines. Ceci est différent des carbènes métalliques de type Schrock qui possèdent un caractère nucléophile et ne réagissent pas

avec des phosphines.¹⁷⁰ En général, les carbènes métalliques de type Schrock sont issues de métaux de transition avec un degré d'oxydation élevé, possédant des ligands labiles et un site de coordination vacant. Ceux-ci réagissent le plus souvent avec une oléfine dans une réaction de cycloaddition de type [2+2] après coordination de l'alcène au métal.¹⁷¹ Les carbènes de type Fischer, quant à eux, sont issus de métaux de transition plus électronégatifs et à faible degré d'oxydation, possédant des ligands peu labiles et sans site de coordination vacant. Ces complexes sont généralement saturés en électrons (16-18 e⁻) et la liaison au préalable avec une oléfine est proscrite.

Tableau 32. Différence entre les carbènes métalliques de type Schrock et de type Fischer

Carbène métallique	de type Schrock	de type Fischer
Nature du carbène	nucléophile $L_n M^+ \text{---} \overset{\ominus}{C} \begin{matrix} \diagup R \\ \diagdown R \end{matrix}$	électrophile $L_n M^- \text{---} \overset{\oplus}{C} \begin{matrix} \diagup R \\ \diagdown R \end{matrix}$
Degré d'oxydation	élevé	faible
Nombre d'électrons du métal	pauvre en électrons (12-16 e ⁻)	riche en électrons (16-18 e ⁻)
Type de métaux	Ta(V), Ti(IV), Mo(VI), Ru(IV)	Cu(I), Rh(II), Ru(II), Cr(0)

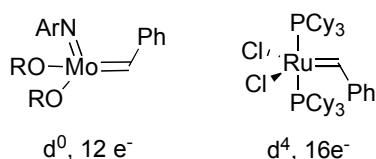


Figure 26. Exemples de carbènes métalliques de type Schrock

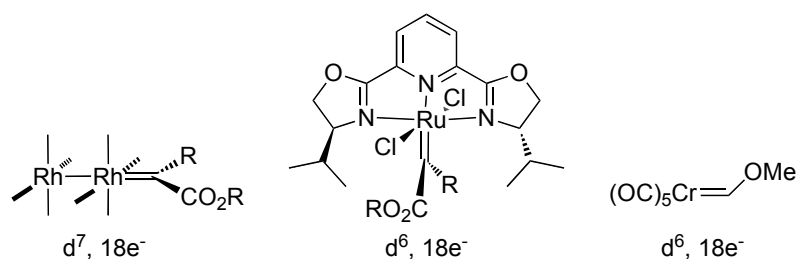


Figure 27. Exemples de carbènes métalliques de type Fischer

En général, les carbènes de type Fischer possédant un GED, comme dans $(OC)_5Cr=(H)OMe$, sont peu actifs dans une réaction de cyclopropanation d'alcène et nécessitent une température élevée du milieu réactionnel pour réagir.¹⁷² Ceux possédant au moins un GEA, quant à eux, réagissent parfois avec une oléfine à des températures aussi basses que $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Ce type de carbène métallique réagit plutôt dans une réaction de cycloaddition de type [2+1] avec une oléfine (*vide infra*).

Le caractère électrophile des carbènes de Rh(II) entraîne une sérieuse contrainte au mode opératoire des réactions de cyclopropanation. En effet, si la concentration en réactifs diazoïques est trop élevée dans le milieu réactionnel, une réaction de dimérisation peut se produire (Schéma 42).¹⁷³ Le mécanisme implique une attaque nucléophile de l'atome de carbone du réactif diazoïque **149** vers l'atome de carbone électrophile du carbène métallique **208**. L'élimination de N_2 gazeux permet de former le dimère **210** et de régénérer le catalyseur **206**. Cette réaction, non désirée, peut être évitée par une addition lente du réactif diazoïque de manière à minimiser sa concentration en solution.

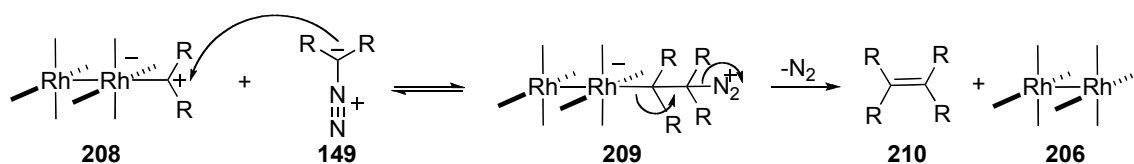
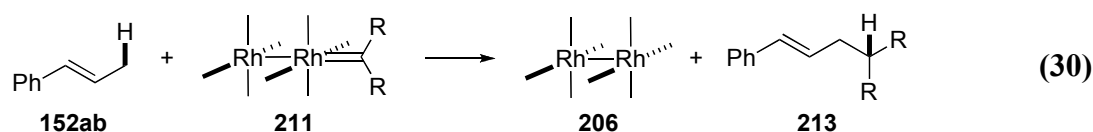
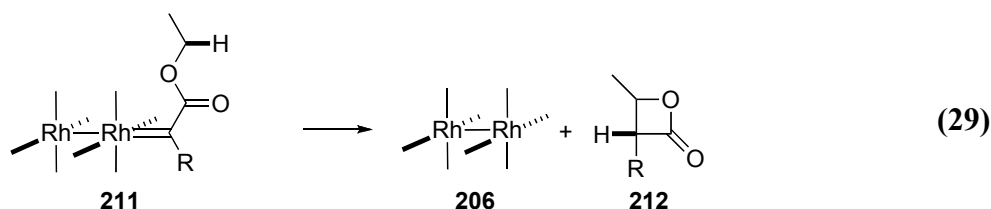


Schéma 42. Mécanisme de la formation du dimère **210**

La nature électronique du carbène métallique **208** le rend prompt à faire des réactions d'insertions dans des liens C-H.^{174,175} Cette réaction peut se faire de manière intramoléculaire (éq. 29) ou bien intermoléculaire (éq. 30). L'ordre décroissant de réactivité des liens C-H aliphatiques est de $3^\circ > 2^\circ \gg 1^\circ$. Les réactions d'insertion dans des liens C-H 1° sont peu fréquentes.¹⁷⁶ Les positions allyliques et benzyliques sont elles aussi activées et sujettes à ce type de réaction. D'autres réactions indésirées comme des réactions de type Friedel-Crafts ou de cyclopropanation d'un cycle aromatique suivi d'une réaction d'ouverture électrocyclique sont rapportées dans la littérature.¹⁷⁷



Il est aussi important de noter que la nature des substituants sur le carbène de Rh(II) influence son caractère électrophile. La présence d'un groupement donneur tel qu'un groupement phényle ou styryle le stabilise tandis que la présence d'un groupement accepteur augmente son caractère électrophile (Figure 28).¹⁷⁸ Les carbènes de Rh(II) issus de réactifs diazoïques possédant deux groupements accepteurs sont donc plus réactifs et réagissent *via* un état de transition plus tôt ressemblant aux produits de départ. Plus un substituant est électroattracteur, plus il déstabilisera le carbène de Rh(II) le rendant plus électrophile. Cette caractéristique peut expliquer en partie la faible quantité de systèmes à stéréosélectivité élevée utilisant ce type de dérivés diazoïques tels que décrit au chapitre précédent.

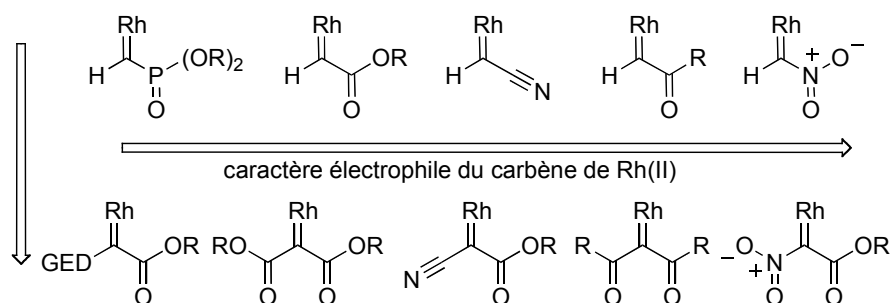


Figure 28. Réactivité relative de différents carbènes de Rh(II)

D'autre part, la conformation des substituants sur le métal influence le caractère électrophile de ces carbènes métalliques et il en sera question dans les prochains chapitres. Les carbènes de Rh(II) monosubstitués sont de nature moins électrophile que ceux qui sont disubstitués, mais ils sont plus réactifs pour des raisons stériques.

De surcroît, plus une oléfine est riche en électrons, plus facilement elle peut réagir avec le carbène de Rh(II) électrophile (Figure 29).¹⁷⁹ L'encombrement stérique de l'alcène est également important et les doubles liaisons 1,2-disubstituées de géométrie *Z* sont beaucoup moins réactives que leurs homologues 1,1-disubstitués. Les oléfines 1,2-disubstituées de géométrie *E* et les systèmes de type carbonyle α,β -insaturés sont généralement inertes dans ces réactions.

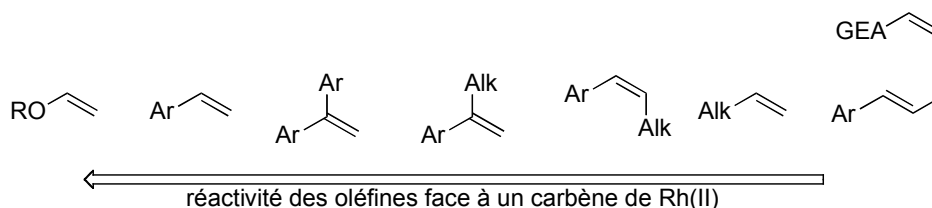


Figure 29. Ordre de réactivité de diverses oléfines en réaction de cyclopropanation avec des carbènes de Rh(II)

5.4. Mécanisme réactionnel impliquant une oléfine et un carbène métallique

Il est admis dans la littérature que la réaction mettant en jeu un carbène de Rh(II) et une oléfine procède par un mécanisme de cycloaddition [2+1] de type asynchrone (Schéma 43).¹¹² Peu de publications font mention d'un mécanisme de cycloaddition de type [2+2] suivi d'une étape d'élimination réductrice.¹⁸⁰ Ce premier mécanisme a également été appuyé par de nombreux calculs théoriques et par des preuves expérimentales.

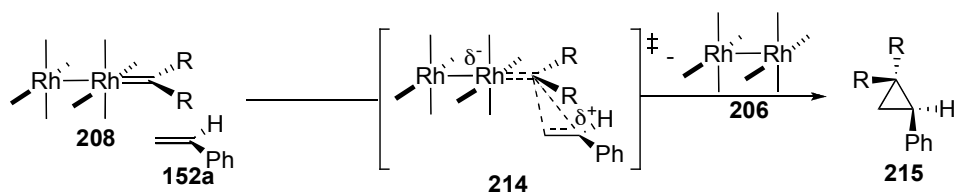
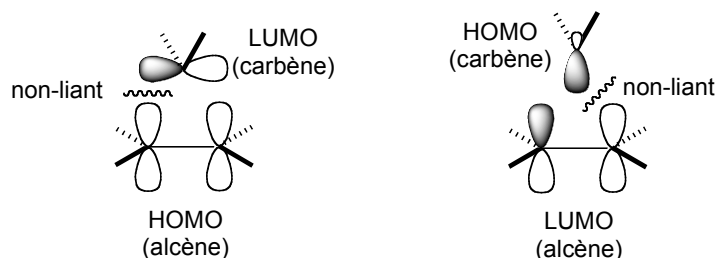


Schéma 43. Mécanisme de la réaction impliquant un carbène de Rh(II) et une oléfine

Cette cycloaddition [2+1] est une réaction péricyclique de type chélotropique.¹⁸¹ Cette classe de réactions inclue toute réaction de cycloaddition dont les deux nouveaux liens se forment sur le même atome d'une des composantes. Pour se produire, l'approche du carbène métallique doit se faire d'une manière non-linéaire pour un recouvrement orbitalaire adéquat (Schéma 44). Le mouvement des électrons permet ainsi une réorganisation de manière à former les deux liens du dérivé cyclopropanique. Dans les réactions utilisant un carbène de Rh(II) l'interaction HOMO (alcène) et LUMO (carbène) est prédominante. De cette façon, des alcènes riches en électrons, possédant une HOMO élevée, et les carbènes pauvres en électrons, possédant une LUMO basse, réagiront aisément.

a) approche linéaire



b) approche non-linéaire

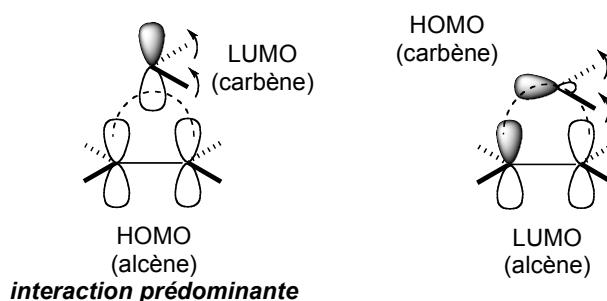


Schéma 44. Deux modes d'interactions possibles pour une cycloaddition [2+1]

La caractéristique asynchrone de cette cycloaddition a été déduite principalement par des calculs théoriques et par des expériences clés rapportés par le groupe de Davies. Celui-ci a d'abord effectué une étude de Hammett (σ^+) de la réaction de cyclopropanation catalysés par $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ en utilisant différents réactifs diazoïques avec des alcènes aromatiques (Figure 30).¹⁷⁸

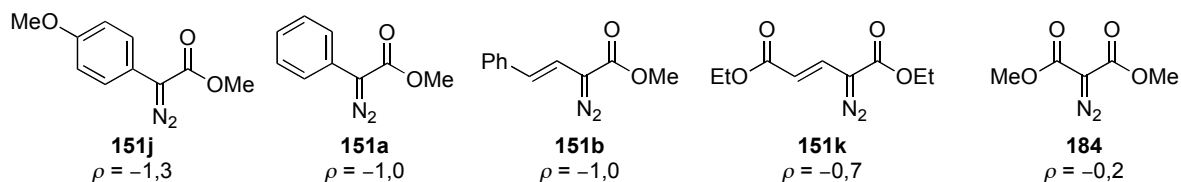


Figure 30. Valeurs de ρ de réactions catalysés par $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ utilisant divers réactifs diazoïques et des alcènes aromatiques

Les valeurs de ρ inférieures à 0 suggèrent la formation d'une charge positive partielle en position benzylique lors de l'état de transition (voir **214**, Schéma 43). Plus la valeur de ρ est inférieure à 0, plus la génération de charge est importante. Ces résultats suggèrent que la réaction impliquant des carbènes de Rh(II) possédant un groupement de type donneur et un de type accepteur passe par un état de transition beaucoup plus asynchrone avec une importante génération de charge.

Une autre preuve a été amenée par ce même groupe lors de l'étude de l'effet isotopique de ^{13}C dans la réaction utilisant **151a** (Figure 31).¹⁸² Cette étude suggère que l'atome de carbone le moins substitué est plus impliqué dans l'état de transition que celui en position benzylique, ce qui apporte une autre évidence vers un état de transition de nature asynchrone.

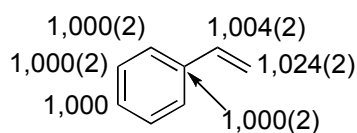


Figure 31. Effet isotopique de ^{13}C dans la réaction utilisant le réactif diazoïque **151a**

Bien que le Pr. Doyle et le Pr. Davies proposent tous deux un état de transition impliquant une cycloaddition [2+1] de type asynchrone avec un mode d'approche non-linéaire, leurs opinions divergent quant à l'angle d'approche de l'alcène lors de cette étape mécanistique.¹⁸³

5.4.1. Modèle proposé par le Pr. Doyle

Le Pr. Doyle a été le premier à postuler un modèle mécanistique pour cette transformation.^{173b} Dans son modèle, l'approche de l'alcène se fait de manière directement alignée avec le carbène métallique prêt à s'engager dans l'état de transition **217** (Schéma

45). Une hypothèse a également été proposée pour expliquer les divers degrés de diastéréosélectivités observés selon les différents dérivés diazoïques.

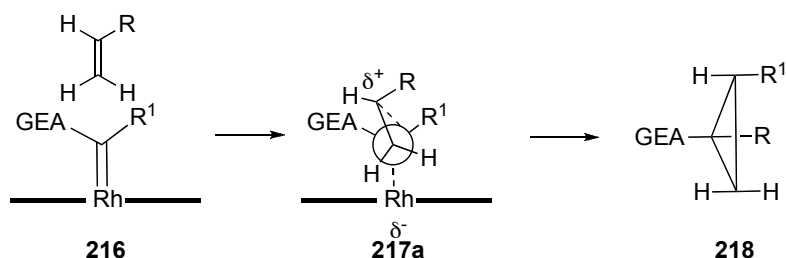


Schéma 45. Modèle d'état de transition proposé par le Pr. Doyle

Son modèle implique un effet stéréoélectronique consistant en une stabilisation de la charge partielle positive sur l'alcène par une paire d'électrons d'un des groupements situés sur le carbone métallique. Ceci pousse le groupement stabilisateur à se placer en position *trans* sur le dérivé cyclopropanique **220b** ainsi généré (Schéma 46). Nous avons récemment introduit le terme «groupement *trans*-directeur» afin de définir cet effet.¹⁸⁴

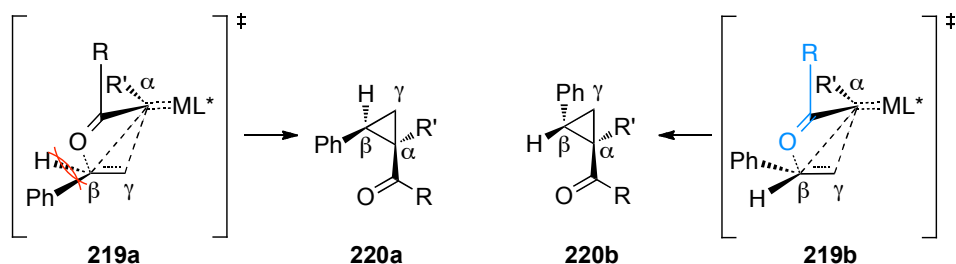


Schéma 46. Effet stéréoélectronique de Doyle expliquant la diastéréosélectivité de la réaction

L'augmentation de l'encombrement stérique du groupement R permet aussi une amélioration de la diastéréosélectivité d'une réaction. Cette stabilisation permet d'expliquer la diastéréosélectivité obtenue lors des réactions de cyclopropanation utilisant les dérivés diazoïques énumérés au Tableau 22. Le Pr. Doyle a été en mesure d'émettre une liste de «groupements *trans*-directeurs» effectuant cette stabilisation ($\text{PhCO} > \text{ToI}SO_2 > \text{NO}_2 >$

$\text{CO}_2\text{R} \gg \text{Ph} > \text{CH}=\text{CHPh}$). Selon cette hypothèse, la réaction de cyclopropanation impliquant un réactif diazoïque possédant à la fois un groupement CO_2R et un groupement $\text{CH}=\text{CHPh}$ sera grandement diastéréosélective ($> 95:5$ rd). Cependant, celle utilisant un dérivé diazoïque portant à la fois un groupement PhCO et un groupement NO_2 donnera le dérivé cyclopropanique désiré en seulement 86:14 rd.

5.4.2. Modèle proposé par le Pr. Davies

Bien que le modèle de Doyle explique la diastéréosélectivité d'une réaction de cyclopropanation utilisant un réactif diazoïque possédant un groupement de type donneur et un de type accepteur, le Pr. Davies a proposé un mécanisme légèrement différent de celui de Doyle pour cette même classe de dérivés diazoïques (Schéma 47).¹²⁷

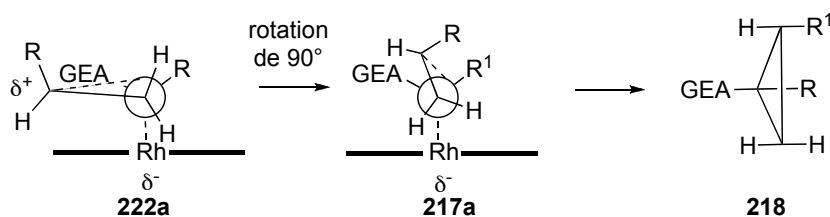


Schéma 47. Modèle d'état de transition proposé par le Pr. Davies

L'effet stéréoelectronique de Doyle y est absent. De plus, l'approche de l'alcène se fait à 90° pour ensuite subir une rotation de 90° dans le sens horaire de manière à placer l'alcène dans la position requise pour l'étape de la cycloaddition. Cette approche est nécessaire afin d'expliquer la stéréochimie absolue du dérivé cyclopropanique **153g** (Schéma 48). Toutefois, le Pr. Davies soutient que ce modèle est probablement limité à l'utilisation de carbènes métalliques possédant un groupement de type donneur et un de type accepteur.

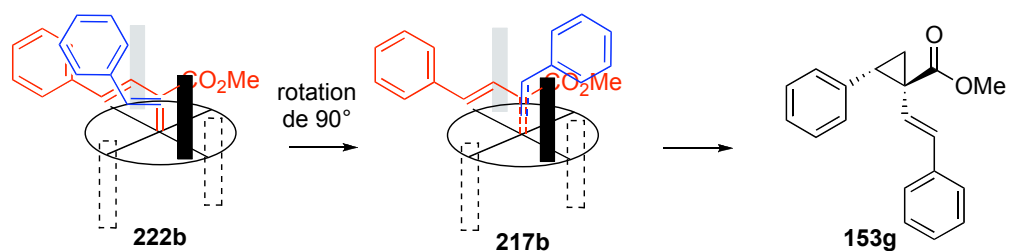


Schéma 48. Modèle de l'état de transition proposé par le Pr. Davies permettant d'expliquer la stéréochimie absolue du dérivé cyclopropanique **153g**

5.5. Modèle de contrôle de la stéréochimie absolue

L'incorporation de ligands chiraux sur un dimère de Rh(II) permet l'obtention d'excellentes sélectivités. Peu de modèles ont été avancés pour expliquer la projection de chiralité induite dans une réaction de cyclopropanation. Le Pr. Davies a proposé que si quatre ligands de symétrie C_1 sont placés sur un dimère de Rh(II), quatre possibilités d'orientation dans l'espace sont possibles (Figure 32).¹⁸⁵

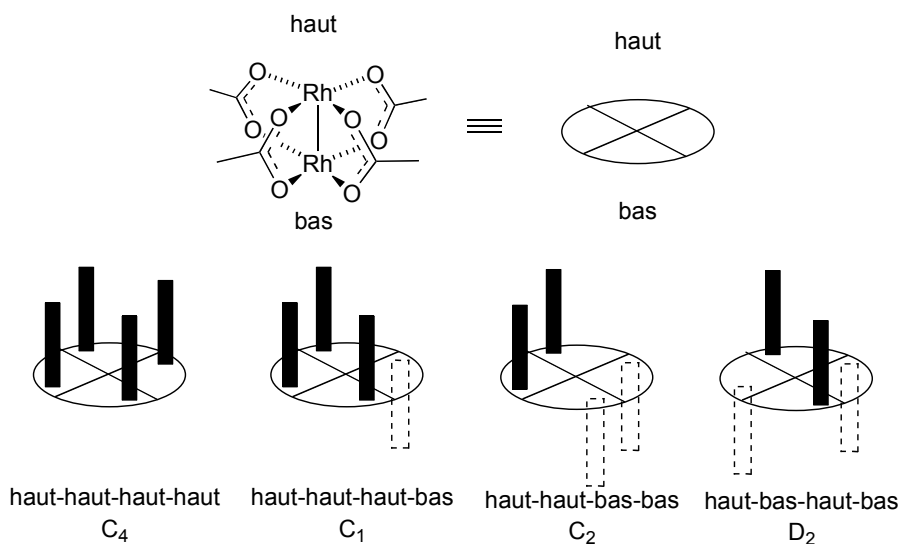


Figure 32. Distributions possibles des quatre ligands de symétrie C_1

La symétrie qu'adoptent les ligands sur le dimère de Rh(II) est principalement élucidée par diffraction des rayons-X des différents complexes. Cette conformation à l'état fondamental est ensuite extrapolée à l'état de transition, permettant ainsi d'établir un modèle pour expliquer la stéréochimie absolue du dérivé cyclopropanique obtenu. La Figure 33 présente différentes représentations de structures par rayons-X de complexes à base de Rh(II) ainsi que leur symétrie respective. De cette manière, les dérivés phthalimides (PTPA, PTTL, NTTL et autres) ont une symétrie C_2 .¹⁸⁶

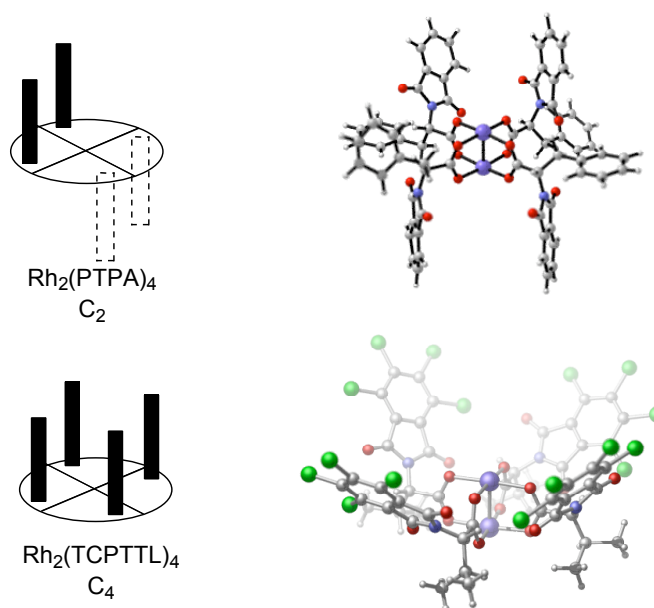


Figure 33. Représentation des structures par rayons-X et symétrie de différents complexes

Les dérivés tétrachlorophthalimides et tétrabromophthalimides (TCPTTL, TBPTTL et autres), quant à eux, se retrouvent dans une position haut-haut-haut-haut.¹⁵³ Cependant, la symétrie de ce complexe s'apparente plus à un C_2 qu'à un C_4 dû à sa structure ovale. Bien

qu'une projection de chiralité à l'intérieur d'un complexe de symétrie C_4 semble difficile, celle d'une symétrie C_2 générée par ce « bol » devrait être plus efficace. Malheureusement, l'analyse par diffraction des rayons-X du $Rh_2(TBSP)_4$ ne permet pas de déterminer sa symétrie. Les groupes de Davies et de Jessops ont néanmoins proposé que les dérivés prolinates (DOSP et autres) adoptent une symétrie D_2 .^{127,187} Le groupe de Davies a corroboré cette hypothèse par la synthèse d'un catalyseur de deuxième génération, le $Rh_2(biTISP)_2$ (éq. 23), qui n'a pas d'autre choix que d'adopter une conformation haut-bas-haut-bas de symétrie D_2 dû à des contraintes stériques.

5.6. Capacité *trans*-directrice de différents groupes

À la lumière de cette revue de la littérature sur le mécanisme de la réaction de cyclopropanation catalysée par le Rh(II) entre un réactif diazoïque et un alcène, nous avons ressenti le besoin d'élaborer sur la conformation du carbène métallique possédant deux groupements accepteurs (Figure 34). Bien que le Pr. Doyle propose que le «groupement *trans*-directeur» doit adopter une conformation hors du plan du carbène métallique, il n'élabore pas sur la conformation empruntée par le substituant adjacent. Nous croyons qu'un carbène métallique possédant deux groupements de type accepteur peut adopter trois différentes conformations. Pour illustrer nos hypothèses, un carbène métallique possédant un groupement cétone et un groupement ester a été employé (Figure 34).

Les substituants peuvent donc adopter une conformation extérieure-extérieure, intérieure-extérieure ou intérieure-intérieure au plan du carbène métallique. La conformation extérieure-extérieure est la plus stable et elle est retrouvée dans la structure déterminée par diffraction des rayons-X des carbènes de Cu(I) **209** et de Ru(II) **210** (Figure 23). Nous postulons que cette conformation n'est pas celle présente à l'état de transition dû à des contraintes stériques au moment de l'approche de l'oléfine. Le conformère intérieur-intérieur est, quant à lui, probablement trop haut en énergie dû à la conjugaison des groupements de type accepteur.

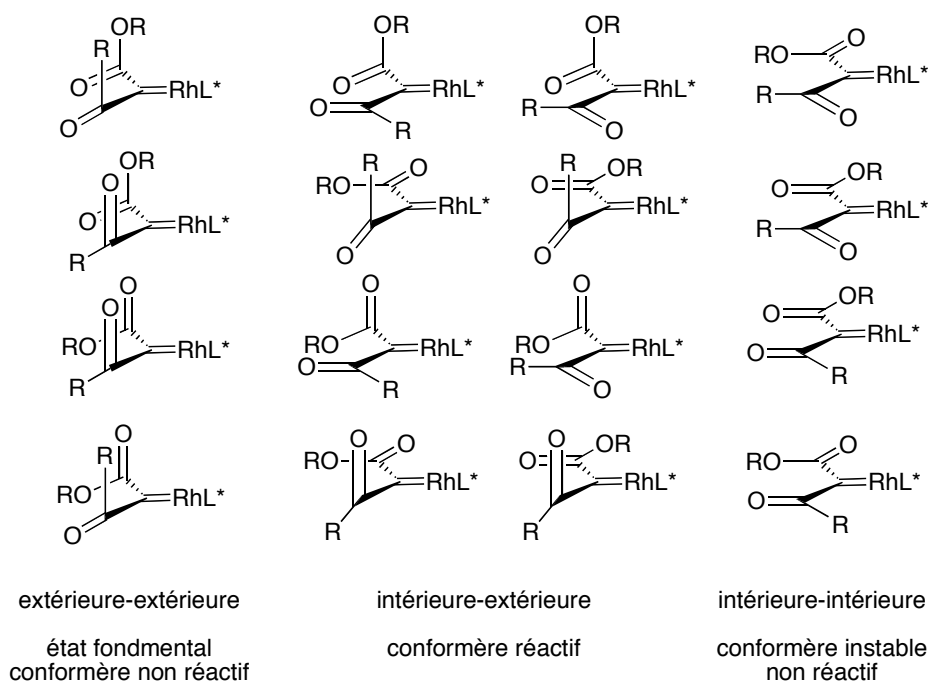


Figure 34. Conformations possibles d'un carbène métallique possédant un groupement cétone et un groupement ester

Notre hypothèse est que la conformation intérieure-extérieure est celle qui est réactive. En effet, placer un seul groupement accepteur dans le plan du carbène métallique (intérieur) augmente son caractère électrophile tout en permettant à une oléfine de s'approcher (Schéma 49). De plus, le groupement extérieur à ce plan pourra agir comme «groupement trans-directeur» en se basant sur le modèle de Doyle.

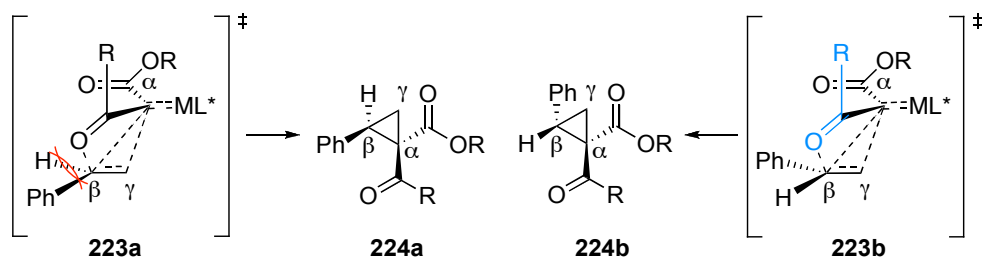


Schéma 49. Modèle de l'état de transition proposé par le groupe de Charette

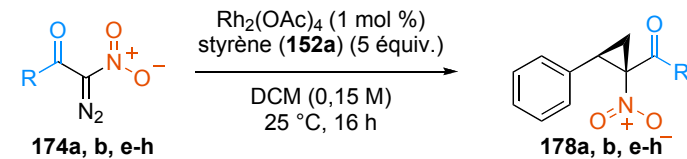
Bien que le Pr. Doyle ait proposé cet effet stéréoélectronique en 1984, il n'a jamais été validé jusqu'à ce jour. De manière à appuyer ce mécanisme, nous avons envisagé l'utilisation de différents «groupements *trans*-directeurs» possédant un encombrement stérique similaire. Les groupements cétones aromatiques répondent bien à ces critères et nous avons synthétisé une variété de réactifs diazoïques **177** possédant un groupement cétone aromatique avec différents substituants en position *para* de façon à moduler les propriétés électroniques de la fonctionnalité cétone. Nous avons été heureux d'observer que ces dérivés cétones ont réagi dans une réaction de cyclopropanation du styrène catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ avec différents degrés de diastéréosélectivité (Tableau 33). Compte tenu de l'encombrement stérique similaire entre les dérivés cétones aromatiques, la variation de la diastéréosélectivité doit provenir d'un changement de nature électronique. La stéréochimie relative de ces dérivés cyclopropaniques a été établie par diffraction des rayons-X du dérivé cyclopropanique **181c** (Figure 35). Cette observation n'est pas limitée à cette classe de réactifs diazoïques car le même effet a été observé par Vincent Lindsay en utilisant les composés **174** (Tableau 34).¹⁵³

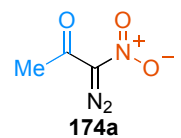
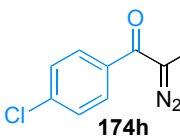
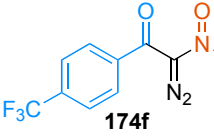
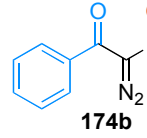
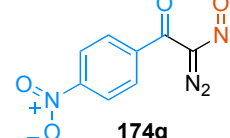
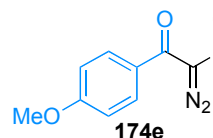
Tableau 33. Réaction de cyclopropanation utilisant les réactifs diazoïques **177a-d**

entrée	réactif diazoïque	résultats ^a	entrée	réactif diazoïque	résultats ^a
1	 177a	69% 81:19 rd	3	 177c	65% 92:8 rd
2	 177b	75% 91:9 rd	4	 177d	69% 95:5 rd

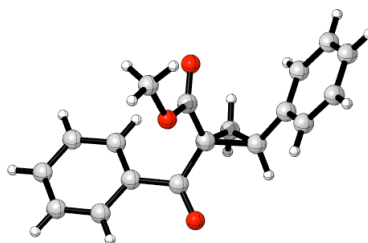
^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

Tableau 34. Réaction de cyclopropanation utilisant les réactifs diazoïques **174a, b, e-h**



entrée	réactif diazoïque	résultats ^a	entrée	réactif diazoïque	résultats ^a
1	 174a	22:78 rd	4	 174h	82:18 rd
2	 174f	80:20 rd	5	 174b	83:17 rd
3	 174g	80:20 rd	6	 174e	88:12 rd

^a rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut.

**Figure 35.** Structure de **181c** analysée par diffraction des rayons-X

Par la suite, nous voulions trouver une manière d'évaluer la polarisation des diverses fonctions carbonyles et nous nous sommes arrêtés sur l'utilisation de l'absorption

énergétique dans la région de l'infra rouge (IR). En effet, l'absorption en IR de l'élongation C=O ($\nu_{\text{C=O}}$) d'un dérivé carbonyle est en corrélation directe avec l'énergie de cette liaison et, par le fait même, avec sa polarisation (Figure 36).¹⁸⁸ Par exemple, le lien carbonyle de la *p*-nitroacétophénone (**225d**) sera plus fort et donc moins polarisé que celui présent dans l'acétophénone (**225g**). De cette manière, la valeur en cm^{-1} de l'absorption de $\nu_{\text{C=O}}$ de **225d** sera supérieure à celle de **225g**. À l'inverse, la *p*-méthoxyacétophénone (**225h**) aura une valeur de $\nu_{\text{C=O}}$ inférieure à celle de l'acétophénone (**225g**).

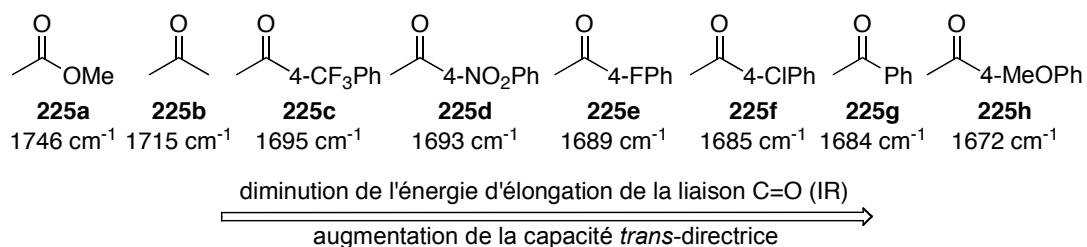


Figure 36. Valeur de la $\nu_{\text{C=O}}$ de diverses fonctions carbonyles

Un fait intéressant est que nous avons observé que la valeur de l'absorption de $\nu_{\text{C=O}}$ en IR donne un excellent indice de la capacité *trans*-directrice de différents groupes. En effet, plus un groupement est polarisé, plus sa capacité *trans*-directrice est élevée. Cette corrélation peut être portée en graphique pour les dérivés diazoïques **177a-b** et **177a, b, e-h** (Figure 37).

Malgré son faible encombrement stérique, il est fascinant de remarquer que le dérivé cétone méthylique suit la tendance électronique. Les corrélations R^2 de 0,996 et de 0,987 supportent bien la présence de l'effet stéréoelectronique préalablement proposé par le Pr. Doyle.

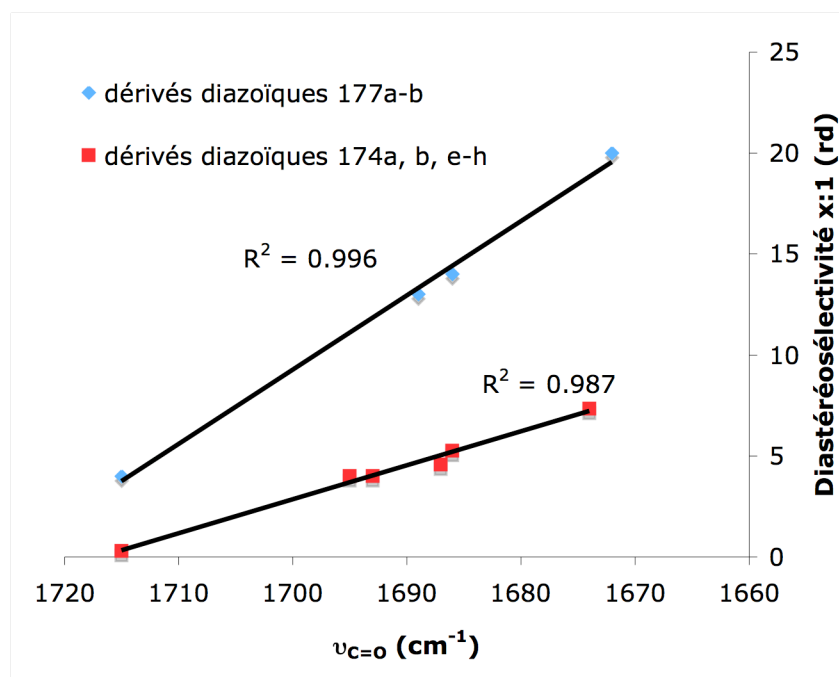
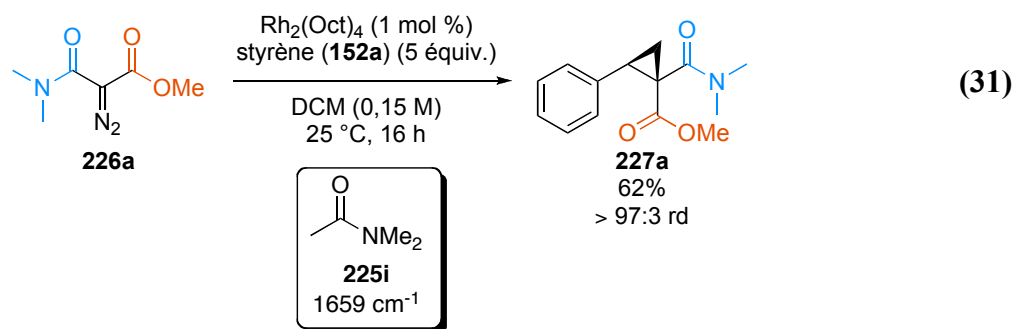


Figure 37. Graphique de la diastéréosélectivité en fonction de l'absorption IR

De manière à approfondir cette étude, nous avons remarqué que la fonctionnalité amide possède une polarisation supérieure à celle d'un groupement cétone aromatique comme en fait foi sa valeur de $\nu_{C=O}$ de 1659 cm^{-1} du *N,N*-diméthylacétamide (**225i**) (éq. 31). Nous avons été heureux d'observer la grande capacité *trans*-directrice de la fonctionnalité amide dans la réaction de cyclopropanation du styrène catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ (éq. 31). Effectivement, le réactif diazoïque **226a** mène à une réaction complètement diastéréosélective avec le styrène. Ce résultat représente la meilleure diastéréosélectivité obtenue à ce jour pour la réaction de cyclopropanation du styrène catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ en utilisant un réactif diazoïque possédant deux groupements de type accepteur.



Afin d'appuyer l'hypothèse selon laquelle le «groupement *trans*-directeur» doit adopter une conformation à l'extérieur du plan du carbène métallique, nous avons envisagé la synthèse du réactif diazoïque **230** (Schéma 50).

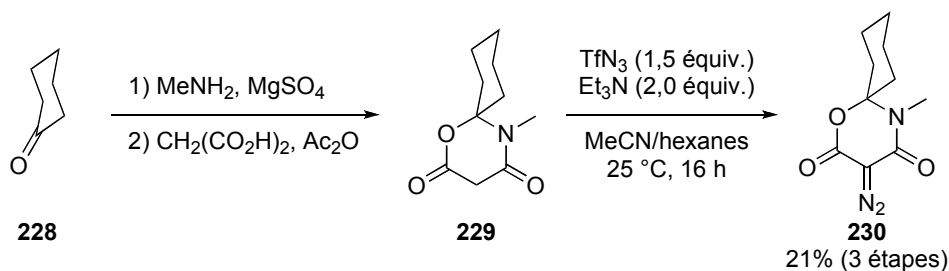


Schéma 50. Synthèse du réactif diazoïque **230**

Nous croyons que le carbène métallique formé à partir du dérivé diazoïque **230** ne peut qu'adopter une conformation intérieure-intérieure à cause de contraintes stériques tel que présenté dans la structure de l'état de transition **231** (éq. 32). En effet, ce réactif a réagi avec le styrène dans une réaction catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ avec un faible degré de diastéréosélectivité (éq. 32). Cette expérience apporte une évidence favorisant l'hypothèse selon laquelle le «groupement *trans*-directeur» doit prendre une conformation hors du plan du carbène métallique afin que l'effet stéréoélectronique de Doyle soit effectif.

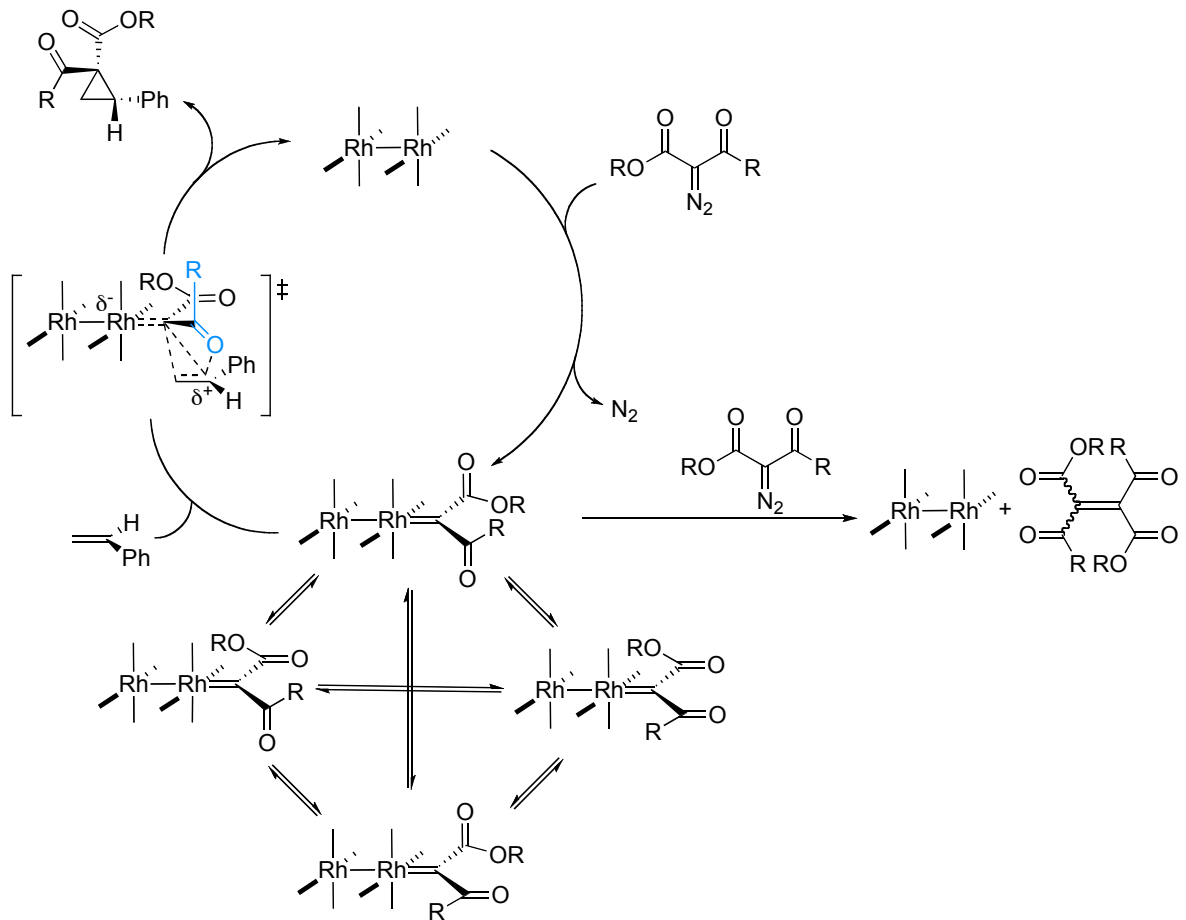


Schéma 51. Mécanisme proposé par le groupe du Pr. Charette

À l'aide de cette meilleure compréhension du mécanisme réactionnel, plusieurs problèmes rencontrés dans la littérature dans le domaine de la cyclopropanation d'oléfines seront adressés dans les prochains chapitres.

Chapitre 6 Capacité *trans*-directrice du groupement amide : application à la synthèse de dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements carboxyliques géminaux

6.1. Utilité synthétique des dérivés cyclopropaniques 1,1-diesters

Les dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements esters géminaux tel que le composé **185a** ont rapidement attiré l'attention des chimistes organiciens. Ils ont tout d'abord démontré leur utilité synthétique dans la préparation rapide et efficace du dérivé d'acide α -aminé cyclopropanique **156** et du dérivé d'acide β -aminé cyclopropanique **232** (Schéma 52).

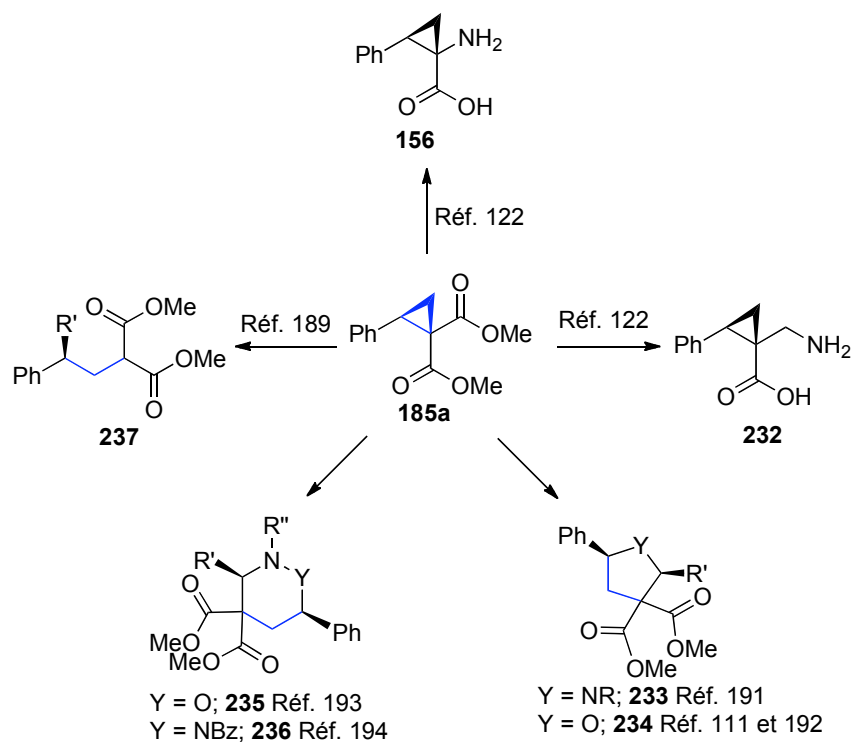


Schéma 52. Utilité synthétique du dérivé cyclopropanique **185a**

Le dérivé cyclopropanique **185a** est également très employé dans des transformations synthétiques grâce à sa nature électrophile.¹¹⁰ Plusieurs groupes ont ainsi rapporté la réaction d'ouverture de cycle entre ce dérivé cyclopropanique et une variété de réactifs nucléophiles. Les groupes de Danishefsky et de Corey ont été des pionniers dans ce domaine. Ils ont montré que des amines et des réactifs de type organocuprate peuvent ouvrir ces dérivés cyclopropaniques pour former le composé linéaire correspondant.¹⁸⁹ Ils ont aussi établi que ces réactions se produisent avec un transfert complet de la pureté optique du produit de départ au produit final.¹⁹⁰ Depuis ce temps, il a été démontré que d'autres agents nucléophiles comme des imines,¹⁹¹ des aldéhydes,^{111,192} des oxydes d'imines¹⁹³ et autres¹⁹⁴ réagissent avec **185a** pour générer les dérivés cycliques énatioenrichis **233** à **236** possédant plusieurs centres chiraux. Ces stratégies ont par la suite été utilisées dans la synthèse de produits naturels et synthétiques complexes (Figure 38).¹⁹⁵

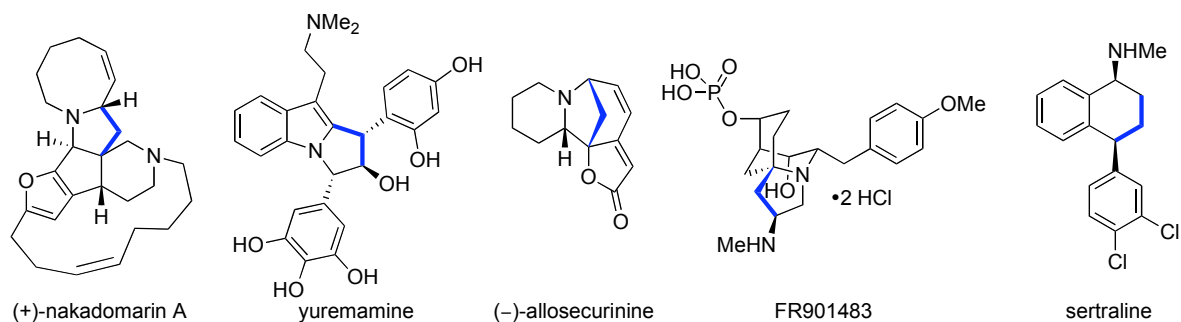


Figure 38. Molécules naturelles et synthétiques préparées grâce à la nature électrophile d'un dérivé cyclopropanique possédant deux groupements esters géminaux

Un bel exemple illustrant cette approche est la synthèse de la sertraline effectuée par le groupe de Corey détaillée au Schéma 53.^{190,196} La sertraline, mieux connue sous son nom commercial de Zoloft^{MD}, est un antidépresseur du type inhibiteur de la recapture de la sérotonine. Le groupe de Corey a donc utilisé la nature électrophile du dérivé cyclopropanique **185a** afin d'obtenir rapidement le dérivé linéaire **239** lors d'une réaction utilisant le cuprate **238**. Une réaction d'hydrolyse suivie d'une réaction de décarboxylation

en un seul pot en milieu acide ont permis d'obtenir l'acide **240**. Par la suite, une réaction de type Friedel-Crafts et une amination réductrice ont mené à la sertraline en quatre étapes depuis le dérivé cyclopropanique **185a**.¹⁹⁶ À noter que **185a** a été préparé en trois étapes en utilisant la réaction de cyclopropanation développée par le groupe de Davies (Schéma 34).

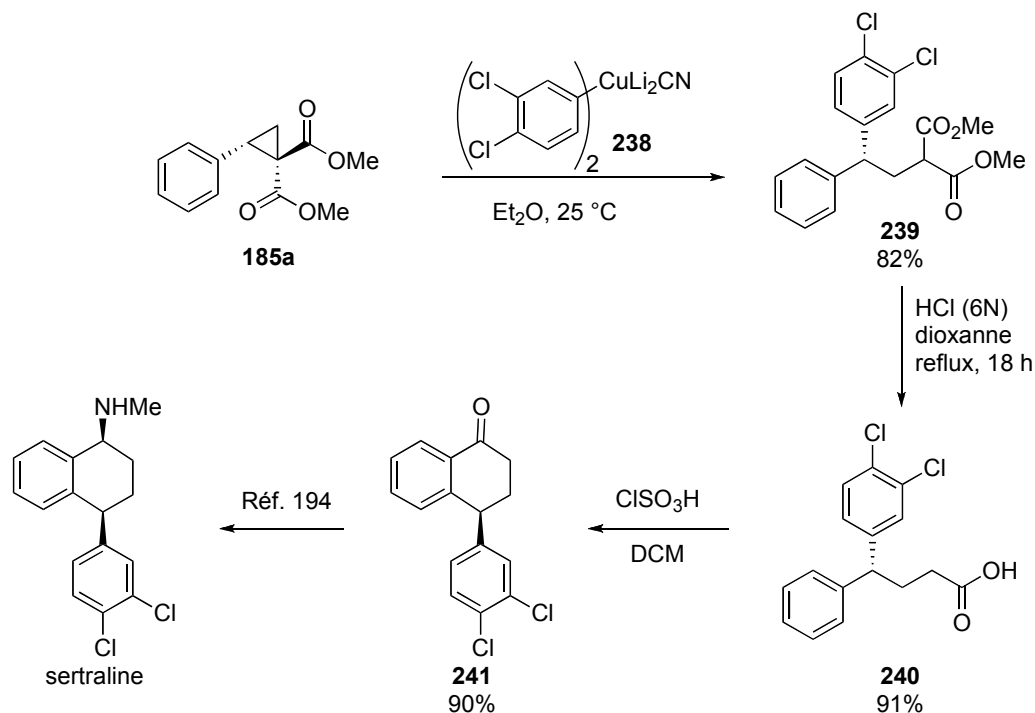


Schéma 53. Synthèse de la sertraline par le groupe de Corey

6.2. Synthèse des dérivés cyclopropaniques 1,1-diester

Bien que le dérivé cyclopropanique **185a** représente un intermédiaire synthétique intéressant, sa synthèse énantiosélective s'avère ardue. Tel qu'il a été présenté au Tableau 24, aucun catalyseur n'est en mesure de générer **185a** avec des sélectivités élevées.¹⁹⁷ Seule la méthodologie de synthèse développée par le groupe de Müller a donné des résultats modérés (Tableau 35).^{143b} Cette réaction utilise un précurseur de carbène métallique de type

ylure d'iodonium généré *in situ*. Cependant, comme il en a été question au Chapitre 4, nous n'avons pas été en mesure de reproduire les résultats obtenus par ce groupe.

Tableau 35. Synthèse des dérivés cyclopropaniques **185** utilisant la méthodologie de synthèse développée par le groupe de Müller

$\text{MeO}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{OMe}$ (183)

 $\xrightarrow[\text{PhIO (1,4 \text{ \AA} \text{equiv.)}, \text{MgO (2,3 \text{ \AA} \text{equiv.)}, \text{DCM, 4 \AA TM}}]{\text{Rh}_2(4\text{-BrNTTL})_4 (5 \text{ mol \%}), \text{alc\AA}ne (152) (10 \text{ \AA} \text{equiv.)}}$

 $\text{Cyclopropane ring with MeO-C(=O) and R groups}$ (185a-f)

entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1	 152a	75% 82% ee	4	 152q	62% 87% ee
2	 152d	71% 65% ee	5	 152n	63% 87% ee
3	 152j	65% 90% ee	6	 152ab	56% 98% ee

^a Rendement isolé. % ee déterminé par analyse HPLC sur matrice stationnaire chirale.

Comme l'accès direct aux dérivés cyclopropaniques **185** de manière énanti enrichie n'est pas possible, des alternatives nécessitant plusieurs étapes synthétiques ont été développées (Schéma 54). Un premier exemple fort populaire utilise la réaction de cyclopropanation développée par le groupe de Davies entre **151b** et **152a** qui permet l'obtention de **185a** en trois étapes (44%, 98% ee).¹²⁷ Ce dérivé cyclopropanique peut aussi être formé par la réaction de cyclopropanation énantiosélective de Charette en quatre étapes.¹²⁰ Cependant, la synthèse de l'alcool allylique **244** est fastidieuse et nécessite plusieurs étapes de synthèse. Une des manières les plus efficaces d'obtenir le dérivé cyclopropanique **185a** est par la réaction de dihydroxylation de Sharpless.¹⁹⁸ Les deux alcools générés sont transformés en groupements partants (**243**) et sont déplacés par le

diméthylmalonate (**183**) sous l'action d'une base, formant ainsi le dérivé cyclopropanique **185a** en trois étapes (24%, 98% ee).¹⁹⁹

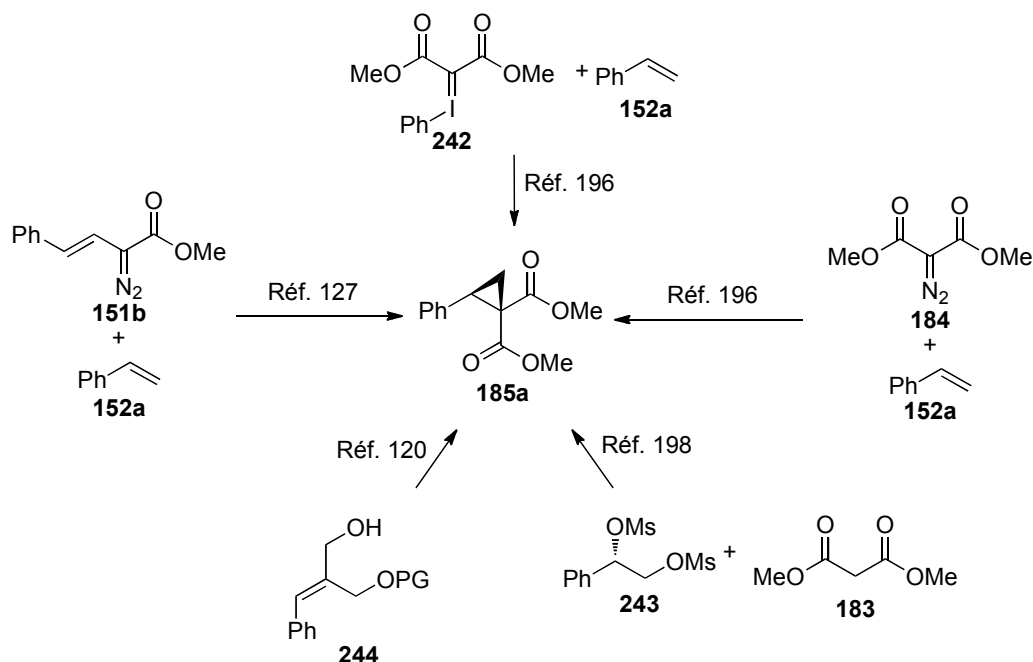
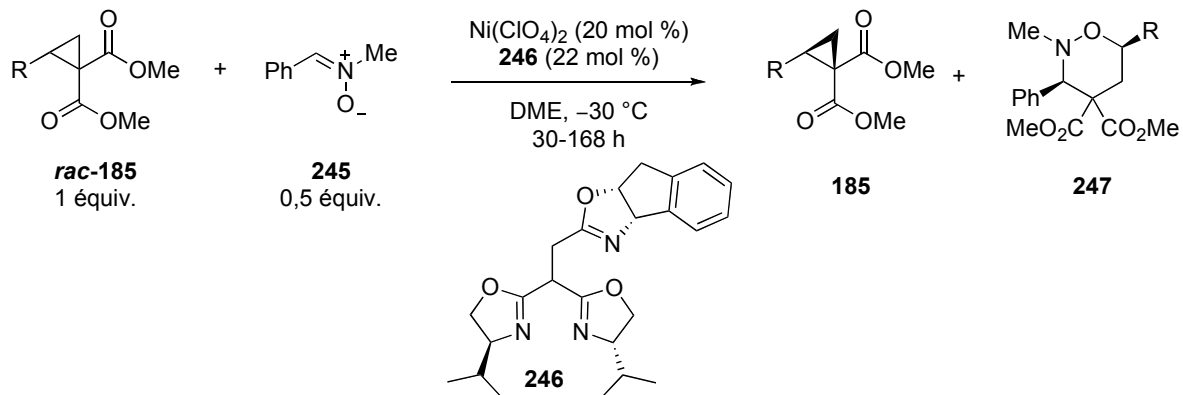


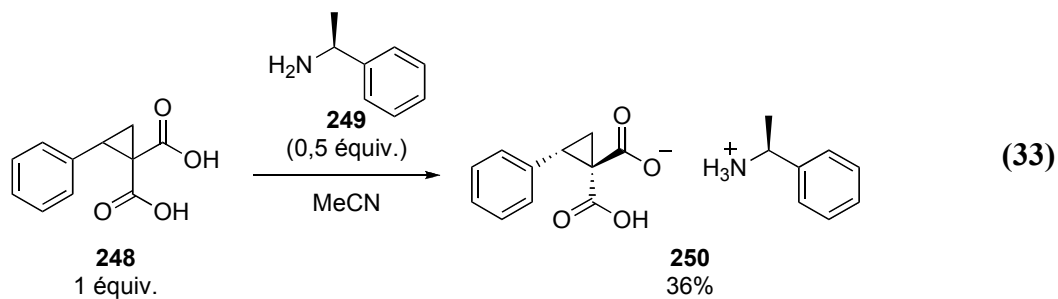
Schéma 54. Stratégies de synthèse énantiosélective du dérivé cyclopropanique **185a**

Le groupe de Tang a récemment rapporté une réaction permettant une résolution cinétique de *rac*-**185a** (Tableau 36).²⁰⁰ Bien que plusieurs dérivés cyclopropaniques **185** soient isolés avec une énantiosélectivité élevée, cette réaction souffre de l'utilisation d'une quantité élevée de Ni et du ligand chiral exotique **246** qui requiert plusieurs étapes synthétiques. De plus, le composé **185a** est isolé dans un rendement global de 40%. Finalement, le groupe de Johnson a, quant à lui, développé une procédure de co-cristallisation du dérivé diacide **248** à l'aide de l'amine chirale **249** (éq. 33).¹¹¹ Cependant, cette approche nécessite une séquence de trois étapes à partir du dérivé cyclopropanique **185a**. Bien que le dérivé cyclopropanique **248** soit disponible commercialement, son coût élevé encourage la bis-hydrolyse du composé **185a**.

Tableau 36. Résolution cinétique des dérivés cyclopropaniques **185**

entrée	produit final	résultats ^a	entrée	produit final	résultats ^a
1		43% 91% ee	4		40% 92% ee
2		49% 96% ee	5		49% 96% ee
3		49% 95% ee	6		45% 97% ee

^a Rendement isolé. % ee déterminé par analyse HPLC sur matrice stationnaire chirale.



Dans tous ces cas, le rendement global pour la formation de **185a** oscille entre 10 et 44% sur 2 à 5 étapes avec des sélectivités de 82 à 98% ee.

6.3. Précédents du groupe du Pr. Charette

Devant cette lacune, le groupe du Pr. Charette s'est intéressé à la formation énantiosélective de **185a**. Constatant que les catalyseurs à base de Rh(II) ne semblaient pas être prometteurs (Tableaux 24 et 35) et ayant développé la formation des dérivés cyclopropaniques **194** à l'aide d'un complexe Cu(I)/bisoxazoline (Tableau 30), Sébastien Goudreau s'est demandé, durant ses études doctorales, si un tel complexe pouvait être efficace dans la synthèse stéréosélective de **185a**. Tel qu'il avait été observé lors de la formation des dérivés cyclopropaniques **194**, le Cu(I)OTf ne s'est pas montré comme étant un catalyseur efficace pour la décomposition du réactif diazoïque **184**. Sébastien s'est donc penché sur l'utilisation de dérivés d'ylures d'iodonium qui sont généralement plus facile à décomposer à l'aide de métaux de transition.²⁰¹

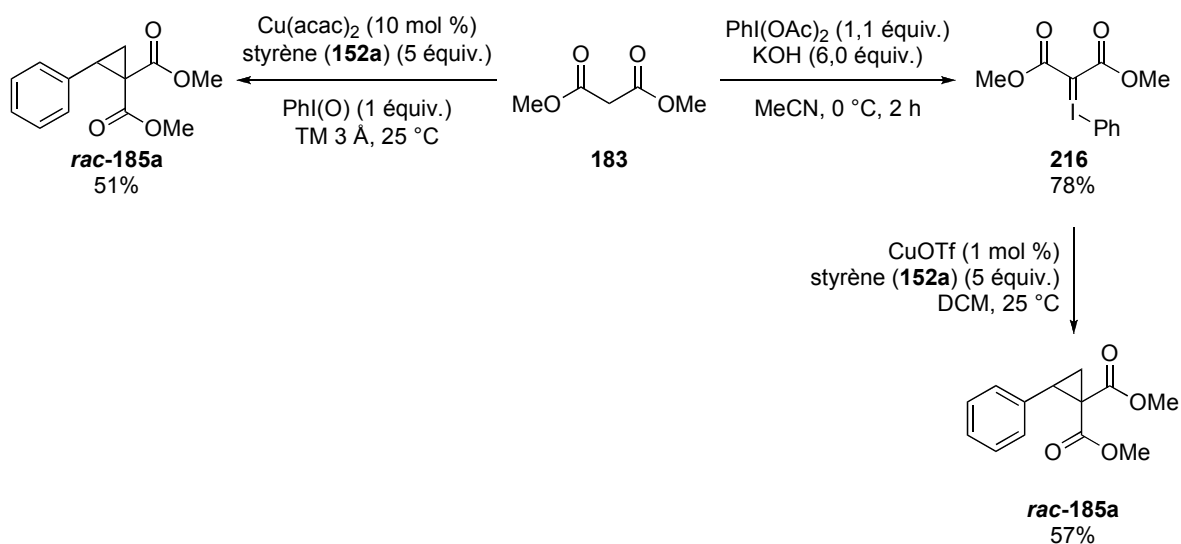
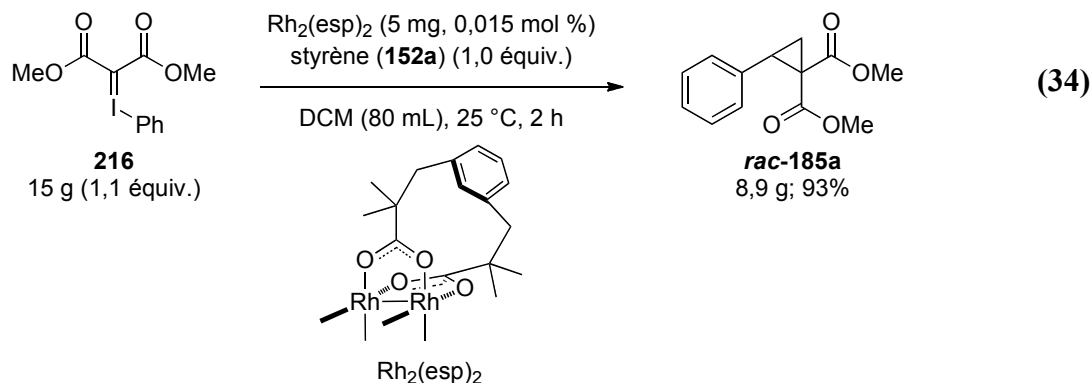


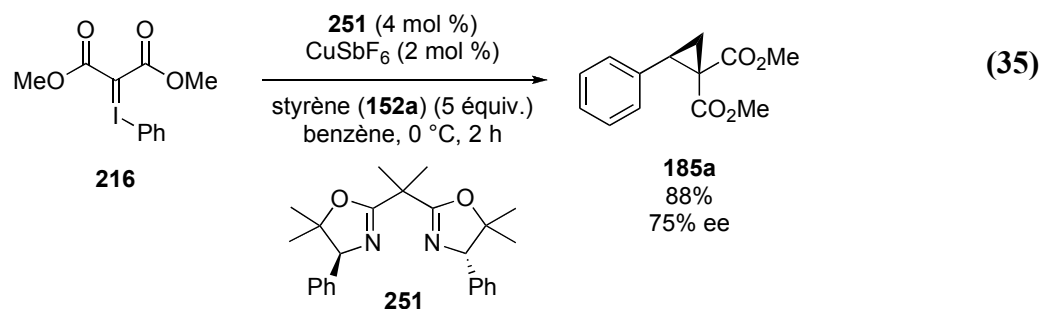
Schéma 55. Synthèse du dérivé cyclopropanique **185a** par catalyse au Cu(I)

En 2001, le groupe de Dauban a démontré que le $\text{Cu}(\text{acac})_2$ est un catalyseur efficace pour la formation de **185a** lorsque le réactif de type ylure d'iodonium **216** est généré de manière *in situ* (Schéma 55).²⁰¹ Cette stratégie nécessite une grande quantité de tamis moléculaire (TM) (2 g de TM 3 Å / mmol). Ceci rend alors la réaction hétérogène et elle requiert une agitation vigoureuse, ce qui peut expliquer la grande quantité de Cu nécessaire (10 mol %). Afin de diminuer la quantité de catalyseur requise, Sébastien Goudreau a développé des conditions efficaces pour isoler le dérivé d'ylure d'iodonium **216** (Schéma 55).²⁰² Par la suite, nous avons collaboré dans un projet utilisant ces dérivés d'ylures d'iodonium et nous avons ainsi étudié les différences de réactivité entre le réactif diazoïque **184** et le dérivé d'ylure d'iodonium **216**. De façon général, le dérivé d'ylure d'iodonium **216** réagit beaucoup plus rapidement que son homologue diazoïque. Nous avons observé une efficacité supérieure du $\text{Cu}(\text{I})\text{OTf}$ à catalyser la formation de **185a** à partir du composé **216** comparativement à l'utilisation du réactif diazoïque **184** (Schéma 53). En effet, l'emploi de seulement 1 mol % de $\text{Cu}(\text{I})\text{OTf}$ a permis l'isolement de **185** en 57% de rendement (Schéma 55).

En utilisant le $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$,²⁰³ un des catalyseurs achiraux les plus actifs en réaction de cyclopropanation,²⁰⁴ il a été possible de réaliser cette réaction sur grande échelle. Ainsi, 8,9 g du dérivé cyclopropanique **185a** ont été formés en utilisant seulement 5 mg de catalyseur (0,015 mol %) et un seul équivalent de styrène (**152a**) (éq. 34).²⁰⁵



À partir du réactif **216**, Sébastien Goudreau a alors développé des conditions réactionnelles vers une version énantiosélective de cette réaction. En utilisant un complexe de CuSbF_6 /**251**, il a été en mesure d'obtenir **185a** en 88% de rendement et 75% ee. Bien que l'énantiosélectivité de la réaction soit modérée, ces résultats représentent les meilleurs à ce jour pour la formation de **185a** par une catalyse au Cu(I).



Malheureusement, les complexes à base de Co(II) ²⁰⁶ et de Ru(II) ²⁰⁷ étudiés n'ont pas permis la décomposition de **184** ou de **216**. Il semble donc que la réaction de cyclopropanation stéréosélective entre **184** ou **216** et le styrène (**152a**) s'avère difficile. Le présent chapitre tentera de mieux comprendre les problématiques derrière cette réaction et exposera des hypothèses pour les résoudre. Enfin, la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide en réaction de cyclopropanation sera utilisée afin d'apporter une solution.

6.4. Considérations mécanistiques

Le faible taux de succès obtenu lors d'une catalyse au Cu(I) et au Rh(II) nous a poussé à étudier plus attentivement les détails du mécanisme réactionnel de cette transformation. Tel que décrit au Chapitre 5, la décomposition d'un réactif diazoïque ou d'un dérivé d'ylure d'iodonium par le Rh(II) permet la formation d'un carbène de Rh(II) qui réagit par la suite dans une réaction de cycloaddition [2+1] de type asynchrone avec une oléfine. Dans le cas de la décomposition du réactif diazoïque **184**, un carbène de Rh(II)

symétrique et non *pro*-chiral est généré (Schéma 56). Appliquant notre hypothèse du conformère intérieur-extérieur comme étant celui qui est actif dans cette réaction (Figure 34) et en tenant compte de la présence de ligands chiraux sur le métal bloquant la face supérieure, seulement les états de transition **A** à **D** sont alors envisageables (Schéma 56). L'analyse de tous les isomères possibles montre que les états de transition **A-B** et **C-D** mènent à une paire d'énantiomères.

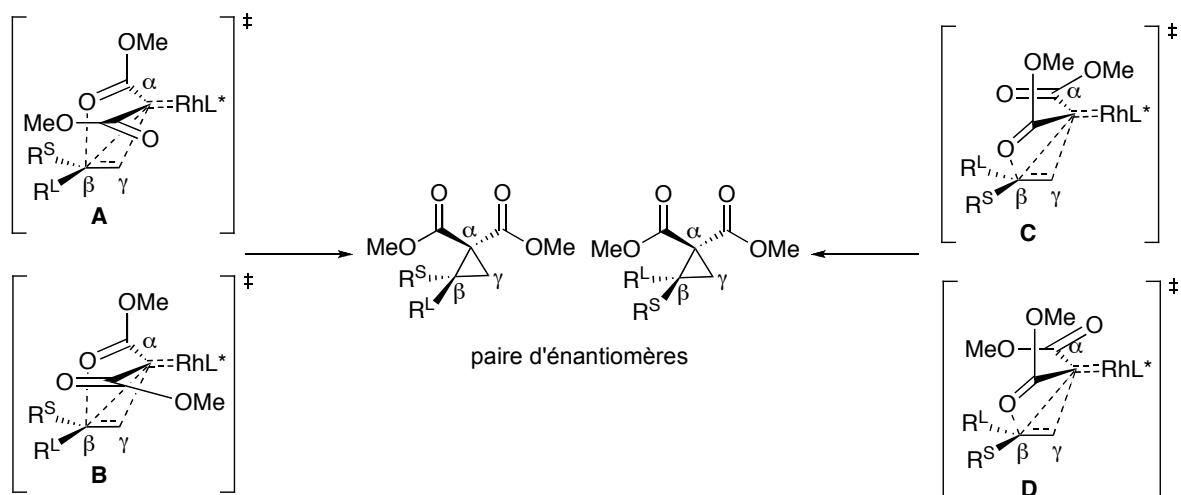


Schéma 56. États de transition possibles lors de la réaction entre le réactif diazoïque **184** et une oléfine

Nous avons alors émis quatre hypothèses de manière à obtenir **185a** avec une énantiosélectivité élevée :

1. Utiliser des ligands chiraux de grandes dimensions de manière à ce que la projection de chiralité soit efficace pour contrôler la stéréochimie de la liaison C-C benzylique en formation, la plus longue lors de l'état de transition (lien distal). L'ajout d'encombrement stérique serait sûrement effectué au détriment d'une plus faible conversion en produit désiré.

- Employer des ligands chiraux qui soient en mesure de contrôler la conformation des substituants sur le carbène de Rh(II) tout en bloquant une des deux faces *pro*-chirales de l'alcène (favoriser **A-B** face à **C-D**). En d'autres termes, cette stratégie permettrait une projection de chiralité à relais, induisant une chiralité temporaire au carbène de Rh(II).²⁰⁸
- Utiliser un carbène de Rh(II) possédant deux groupements distincts ayant des capacités *trans*-directrices différentes en combinaison avec des ligands chiraux efficaces pour bloquer une des deux faces *pro*-chirales (Schéma 57). Les états de transitions **G** et **H** ne seraient donc pas accessibles dû à la «capacité *trans*-directrice» inférieure du groupement CO₂Me face au groupement COR. De cette manière, la stéréochimie du lien proximal serait contrôlée par la projection de chiralité des ligands tandis que celle du lien distal serait contrôlée par la «capacité *trans*-directrice» des différents groupes.

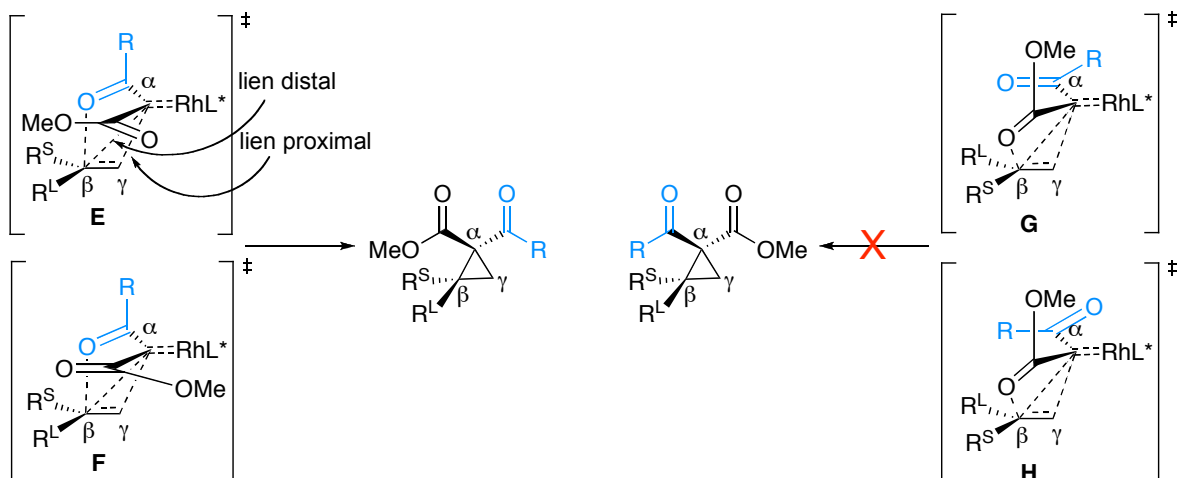


Schéma 57. Stratégie utilisant un carbène de Rh(II) possédant deux groupements différents ayant des capacités *trans*-directrices différentes

4. Utiliser un métal de transition dont le mécanisme de la réaction de cyclopropanation passe par un état de transition synchrone. De cette manière, la projection de chiralité serait beaucoup plus efficace.

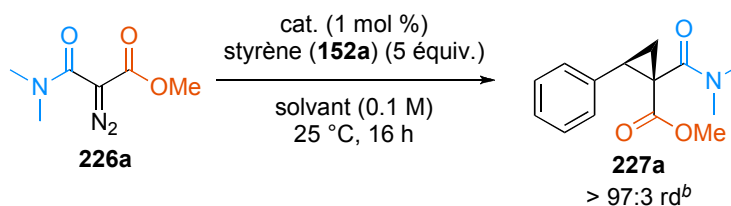
De ces quatre hypothèses, la troisième proposant l'utilisation d'un carbène de Rh(II) possédant deux groupements distincts ayant des «capacités *trans*-directrices» différentes s'est avéré la plus prometteuse.²⁰⁹ De plus, nous croyons que le réactif diazoïque **226a**, qui permet la formation complètement diastéréosélective du dérivé cyclopropanique **227a**, serait un bon point de départ afin de valider cette hypothèse (éq. 31).

6.5. Capacité *trans*-directrice du groupement amide

6.5.1. Optimisation de la réaction

Nous avons donc débuté par l'étude de différents ligands chiraux sur le catalyseur de Rh(II) (Tableau 37). Les catalyseurs possédant des ligands de type carboxamidate se sont avérés inactifs dans le milieu réactionnel et ont causé la récupération du réactif diazoïque **226a** intact (entrées 1-2). Les catalyseurs à base de ligands carboxylates, plus réactifs, ont généré le dérivé cyclopropanique **227a** désiré avec de bons rendements (entrées 3-11). Bien que les divers ligands chiraux évalués aient démontré une grande influence sur l'énantiosélectivité de la réaction, la diastéréosélectivité est, quant à elle, restée élevée dans tous les cas. Ce sont les catalyseurs développés par le groupe de Hashimoto [Rh₂(PTTL)₄] et de Müller [Rh₂(NTTL)₄] qui se sont montrés les plus prometteurs (entrées 8 et 11). L'encombrement stérique de la chaîne aliphatique est proportionnel à l'énantiosélectivité de la réaction puisque cette dernière a augmenté en passant de la chaîne benzyle à *t*-Bu (entrées 6-8 et 9-11). Le Rh₂(NTTL)₄ a été le catalyseur optimal permettant d'obtenir le dérivé cyclopropanique **27a** en 70% de rendement, 75% ee et > 97:3 rd. Nous avons par la suite étudié l'effet du solvant et de la température du milieu réactionnel sur cette réaction (entrées 12-15).

Tableau 37. Optimisation de la réaction de cyclopropanation stéréosélective utilisant le réactif diazoïque **226a**



entrée	cat.	solvant	rdt (%) ^a	% ee ^c
1	Rh ₂ (MEPY) ₄	DCM	< 10	--
2	Rh ₂ (DPTIC) ₃ (OAc)	DCM	< 10	--
3	Rh ₂ (TFPTPA) ₄	DCM	54	-35
4	Rh ₂ (TCPTPA) ₄	DCM	52	-30
5	Rh ₂ (DOSP) ₄	DCM	67	0
6	Rh ₂ (PTPA) ₄	DCM	63	45
7	Rh ₂ (PTV) ₄	DCM	69	30
8	Rh ₂ (PTTL) ₄	DCM	75	70
9	Rh ₂ (NTPA) ₄	DCM	61	33
10	Rh ₂ (NTV) ₄	DCM	83	54
11	Rh ₂ (NTTL) ₄	DCM	70	75
12 ^d	Rh ₂ (NTTL) ₄	DCM	< 10	--
13	Rh ₂ (NTTL) ₄	EtOAc	64	51
14	Rh ₂ (NTTL) ₄	PhMe	60	55
15	Rh ₂ (NTTL) ₄	hexane	22	25

^a Rendement déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut à l'aide d'un standard interne. ^b rd déterminé par analyse RMN ¹H ou par analyse GC/MS du mélange réactionnel brut. ^c ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale. ^d Température de la réaction de -10 °C.

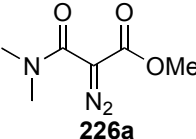
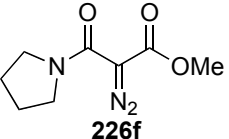
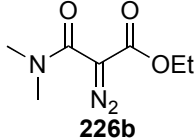
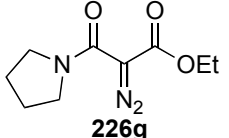
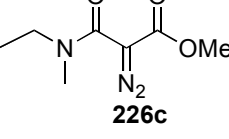
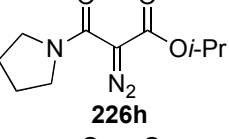
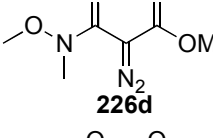
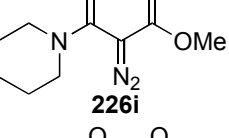
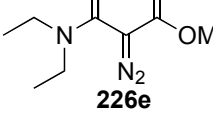
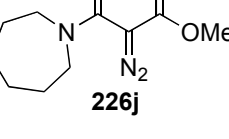
Aucun des solvants testés n'a permis d'augmenter la sélectivité de cette réaction (entrées 13-15). De plus, une faible conversion a été observée lorsque la température de la réaction a été diminuée à -10 °C (entrée 12). Cette observation est étonnante compte tenu

du fait que les catalyseurs de Rh(II) sont réputés pour être très actifs lors de la décomposition de réactifs diazoïques. Cependant, il y a fort à penser que les groupements amides et esters du réactif diazoïque **226a** possédant une charge négative en α puissent interagir avec le catalyseur à cause de leur basicité élevée pour ainsi l'empoisonner (voir Schéma 41). En effet, malgré la différence de polarité entre le $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ et le dérivé cyclopropanique **226a**,²¹⁰ les deux produits sont isolés ensemble lors de la purification sur gel de silice dû à une interaction de type acide/base de Lewis. La durée de l'addition du réactif diazoïque n'a pas affecté ni le rendement, ni la sélectivité de la réaction puisque des résultats similaires ont été obtenus lorsque celui-ci a été additionné sur une période de 2, 10 ou 24 h. Néanmoins, une période de 10 h a été choisie de manière à effectuer ces réactions durant la nuit, c'est-à-dire durant 12-16 h.

N'ayant pas été en mesure de trouver de conditions réactionnelles favorables à la génération du dérivé cyclopropanique **226a** avec des sélectivités élevées, nous nous sommes tournés vers l'utilisation de dérivés diazoïques différents. Nous avons ainsi préparé une variété de réactifs diazoïques **226** (Tableau 38). Cette séquence réactionnelle nécessite deux étapes synthétiques à partir du composé **252** qui est facilement accessible sur grande échelle. En règle générale, les produits désirés sont isolés avec d'excellents rendements et une seule purification est nécessaire. Une optimisation de la base utilisée dans la réaction de transfert diazoïque a été effectuée et le KOH a donné les meilleurs résultats.²¹¹ Cette synthèse s'est montrée efficace sur une grande échelle et 5,5 g du dérivé diazoïque **226f** ont été préparés de façon routinière.

Tableau 38. Synthèse des différents dérivés diazoïques **226**

1) i. (COCl)₂ (1,2 équiv.)
 DMF (1 mol %)
 ii. R²R³NH (3,0 équiv.)
 2) TfN₃ (1,2 équiv.)
 KOH_(aq) (2,0 équiv.)
 MeCN

entrée	dérivés diazoïques	rdt ^a	entrée	dérivés diazoïques	rdt ^a
1	 226a	80%	6	 226f	96%
2	 226b	85%	7	 226g	80%
3	 226c	90%	8	 226h	67%
4	 226d	59%	9	 226i	79%
5	 226e	78%	10	 226j	59%

^a Rendement isolé.

Le mécanisme réactionnel de transfert diazoïque est présenté au Schéma 58.

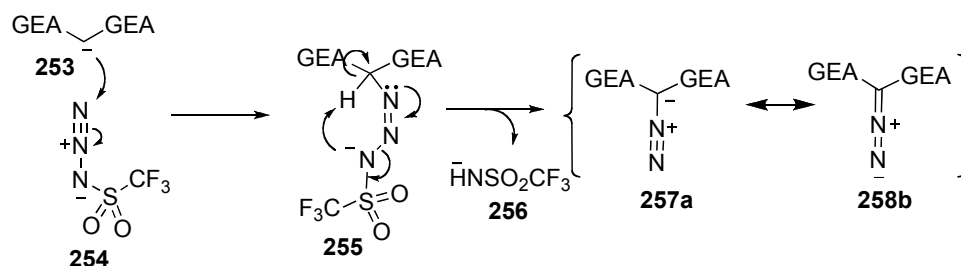


Schéma 58. Mécanisme réactionnel de transfert diazoïque

Le réactif diazoïque **226f** est un solide jaune cristallin et sa structure analysée par diffraction des rayons-X est présentée à la Figure 39. Il est intéressant de remarquer que les deux groupements accepteurs sont dans le même plan de la fonctionnalité diazoïque dû à la conjugaison de la charge négative entre ces deux GEAs.

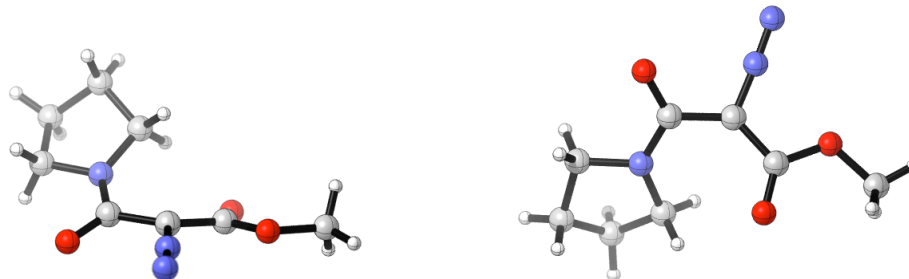
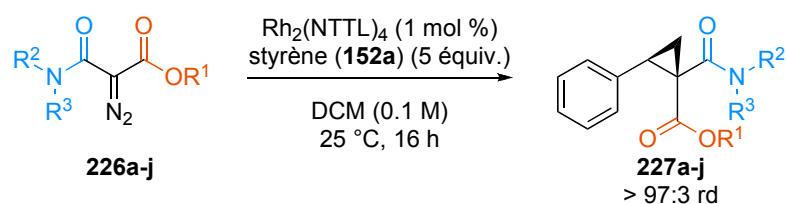


Figure 39. Structure de **226f** déterminée par analyse par diffraction des rayons-X

Avec les réactifs diazoïques **226** en main, nous les avons soumis à la réaction de cyclopropanation du styrène (**152a**) en utilisant le $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ comme catalyseur (Tableau 39). Dans tous les cas, une réaction complètement diastéréosélective a été observée. Cependant, la structure du réactif diazoïque s'est avérée primordiale pour atteindre un degré d'énantiosélectivité élevé. Plus précisément, la structure de la fonction amide a été un

élément clé dans l'optimisation de cette réaction. En effet, un groupement *N*-méthyl-*N*-éthyle amide a permis d'augmenter l'énantiosélectivité de la réaction à 85% ee quoique le rendement isolé de 23% soit plutôt faible (entrée 3).

Tableau 39. Étude de la structure des réactifs diazoïques **226** sur la formation énantio- et diastéréosélective des dérivés cyclopropaniques **227**

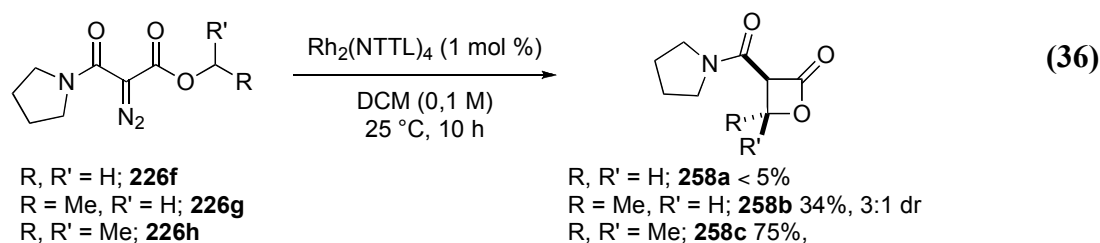


entrée	réactifs diazoïques	résultats ^a	entrée	réactifs diazoïques	résultats ^a
1		70% 75% ee	6		74% 95% ee
2		55% 54% ee	7		45% 94% ee
3		23% 85% ee	8		19% 97% ee
4		24% 80% ee	9		24% 13% ee
5		trace	10		trace

^a Rendement isolé, rd déterminé par analyse RMN ¹H ou par analyse GC/MS du mélange réactionnel brut. ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

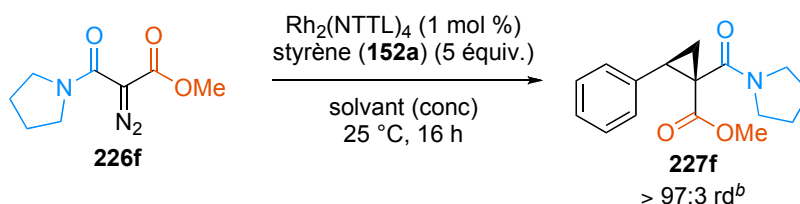
Nous avons par contre été heureux d'observer une énantiosélectivité élevée lorsque le groupement amide dérivé de la pyrrolidine a été soumis aux conditions réactionnelles (entrée 6). De plus, un bon rendement de 74% a été obtenu en utilisant le réactif diazoïque **226f**. Cette réaction vient prouver notre hypothèse de départ qui stipule que l'utilisation d'un carbène de Rh(II) possédant deux groupements carboxyliques distincts ayant des «capacités *trans*-directrices» différentes permettrait de résoudre les problèmes associés à la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements carboxyliques géminaux. De plus, lorsque ces résultats ont été publiés, cette réaction a représenté le premier système permettant une réaction énantio- et diastéréosélective en utilisant un réactif diazoïque possédant deux groupements de type accepteur.

Il est intéressant de constater que la structure de l'ester influence peu la sélectivité de la réaction (entrées 6-8). Par contre, la nature de l'ester a un impact considérable sur l'efficacité de la réaction. En effet, les faibles rendements isolés lors de l'utilisation des dérivés diazoïques **226g** et **226h** sont dus à la présence d'atomes d'hydrogène 2° et 3° sur le groupement ester qui subissent une réaction d'insertion C-H (éq. 36).^{212,213} Il est important de souligner que cette réaction secondaire n'est pas observée lorsque le réactif diazoïque **226f** est utilisé (éq. 36).



Avec le réactif diazoïque **226f** et le $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$, nous avons entrepris l'étude de l'effet de différents solvants (entrées 1-4, Tableau 40).

Tableau 40. Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **226f**



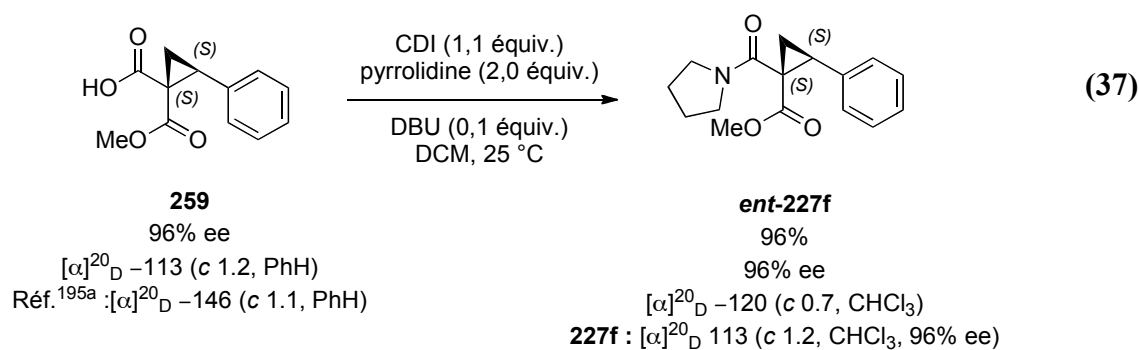
entrée	solvant	conc (M)	rdt (%) ^a	% ee ^c
1	PhMe	0,1	45	81
2	EtOAc	0,1	54	86
3	DCE	0,1	75	96
4	DCM	0,1	74	95
5	DCE	0,05	64	95
6	DCE	0,2	78	96
7 ^d	DCE	0,1	79	96

^a Rendement isolé. ^b rd déterminé par analyse RMN ¹H ou par analyse GC/MS du mélange réactionnel brut. ^c ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale. ^d 3 équiv. de **226f** et 1 équiv. de **152a** ont été utilisés.

Encore une fois, les solvants chlorés se sont montrés plus efficaces pour un rendement isolé et une sélectivité optimale. L'énantiosélectivité de 95% ee obtenue dans le DCM (entrée 4) a augmenté à 96% ee lorsque la réaction a été réalisée dans le DCE (entrée 3). La concentration, quant à elle, n'a pratiquement aucun effet sur la sélectivité de la réaction, bien qu'une légère augmentation du rendement à 78% ait été obtenue à une concentration de 0,2 M (entrée 5-6). De plus, dans le cas où l'oléfine serait dispendieuse, nous avons observé qu'il est possible d'utiliser l'alcène en tant que réactif limitant sans perte de sélectivité. L'utilisation de 3 équivalents du réactif diazoïque **226f** est par contre nécessaire, ce qui permet d'augmenter légèrement le rendement isolé du dérivé cyclopropanique **227f** de 75% à 79% (entrée 7). D'un autre côté, si l'alcène est abordable, l'oléfine peut être utilisée en excès (5 équiv.) et la portion n'ayant pas réagi peut être

facilement récupérée par purification sur gel de silice avec des rendements quantitatifs. En utilisant 5 équivalents de styrène (**152a**), le dérivé cyclopropanique **227f** a été isolé avec 77% de rendement (96% ee, > 97:3 rd) en utilisant 1 g du dérivé diazoïque **226f** lorsqu'additionné sur une période de 10 h.

La stéréochimie absolue (1*R*, 2*R*) du dérivé cyclopropanique **227f** a été déterminée à l'aide de l'acide **259** préalablement rapporté dans la littérature (éq. 37).



En assumant une symétrie C₂ au catalyseur Rh₂(NTTL)₄, nous avons proposé un modèle expliquant cette stéréochimie absolue (Figure 40).

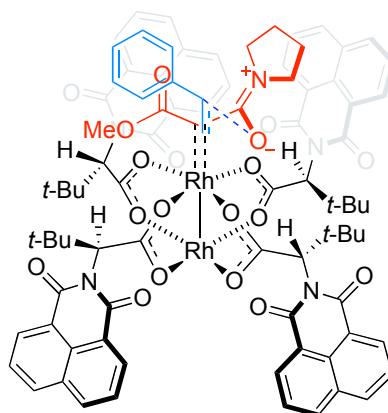


Figure 40. Modèle proposé de l'état de transition de la réaction formant le dérivé cyclopropanique **227f**

Une interaction de type π entre le système iminium du carbène qui est pauvre en électrons et le cycle aromatique riche en électrons des ligands du catalyseur a été suggérée. Il serait intéressant d'étudier l'effet de divers GEA et GED du ligand sur l'énantiosélectivité de la réaction afin de corroborer ce modèle.

6.5.2. Étendue et limitations de la méthodologie de synthèse

Nous nous sommes par la suite intéressés à l'étendue de cette réaction et avons soumis plusieurs oléfines substituées à nos conditions optimales (Tableau 41). Nous avons premièrement évalué l'effet électronique de la double liaison. Pour ce faire, des alcènes aromatiques substitués avec différents groupements en position *para* affectant la densité électronique de l'oléfine ont été choisis (entrées 1-13). Une tendance a été observée où la double liaison la plus riche en électrons donne le rendement de la réaction le plus élevé accompagné d'une baisse de l'énantiosélectivité. Cette méthodologie de synthèse permet une réaction de bis-cyclopropanation du diène **152ac** dans un rendement modéré et une excellente sélectivité (entrée 13). La réaction se trouve très affectée par la présence de GEA appauvrissant l'alcène (entrées 11-12). En effet, bien que l'énantiosélectivité de la réaction ne soit pas influencée dans ces cas-ci, les rendements isolés chutent drastiquement. Il est intéressant de se rappeler que ces observations, où la richesse en électrons de l'alcène est proportionnelle au rendement, sont en accord avec le mécanisme réactionnel discuté au Chapitre 5.

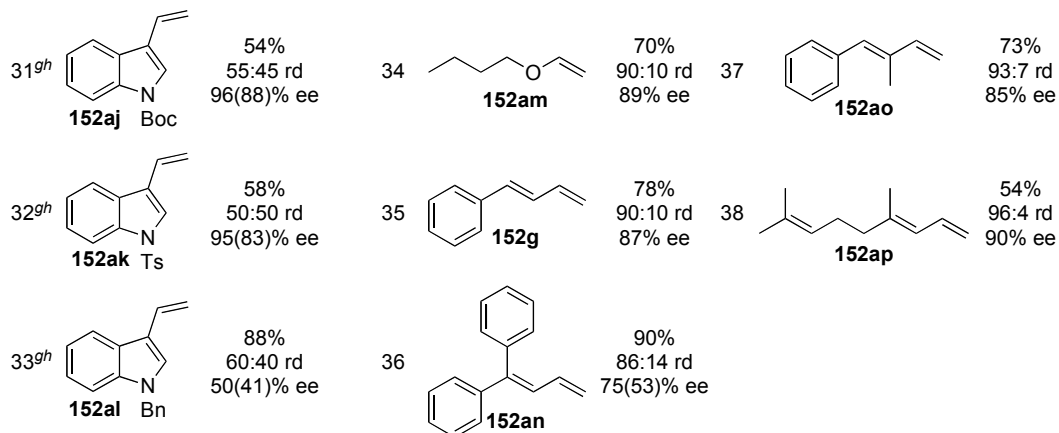
L'effet négatif de ces GEAs peut être légèrement atténué en déplaçant ces groupements de la position *para* à la position *méta* sur le cycle aromatique (entrées 15-16). Un meilleur rendement est ainsi obtenu pour le groupement nitro (entrée 15). Cependant, un rendement inférieur est observé lorsque le groupement méthoxy est transféré de la position *para* à la position *méta* (entrée 14). Ce résultat peut être expliqué par le fait qu'un groupement *m*-OMe ne peut pas enrichir la double liaison par délocalisation des électrons.

Tableau 41. Étendue de la réaction de cyclopropanation stéréosélective utilisant le réactif diazoïque **226f**

$\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ (1 mol %)
 alcène (**152**) (1 équiv.)
 DCE, 25 °C, 16 h

entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1		79% > 97:3 rd 96% ee	11 ^c		31% > 97:3 rd 95% ee	21 ^c		24% > 97:3 rd 94% ee
2 ^b		83% > 97:3 rd 97% ee	12 ^c		55% > 97:3 rd 95% ee	22 ^c		54% 96:4 rd 90% ee
3		89% > 97:3 rd 96% ee	13 ^d		62% 96:4 rd > 99% ee	23 ^c		29% 96:4 rd 59% ee
4 ^b		90% > 97:3 rd 96% ee	14 ^c		78% > 97:3 rd 96% ee	24 ^c		64% 96:4 rd 81% ee
5		77% > 97:3 rd 97% ee	15 ^c		51% > 97:3 rd 96% ee	25		86% > 97:3 rd 95% ee
6 ^b		84% > 97:3 rd 97% ee	16 ^c		49% > 97:3 rd 95% ee	26		63% > 97:3 rd 95% ee
7		81% > 97:3 rd 96% ee	17 ^c		43% > 97:3 rd 94% ee	27		51% > 97:3 rd 84% ee
8 ^b		84% > 97:3 rd 97% ee	18 ^{ee}		72% > 97:3 rd 96% ee	28 ^b		63% > 97:3 rd 89% ee
9		82% > 97:3 rd 96% ee	19 ^c		35% > 97:3 rd 94% ee	29 ^f		62% > 97:3 rd 89% ee
10		92% > 97:3 rd 93% ee	20 ^{ee}		52% > 97:3 rd 96% ee	30		31% > 97:3 rd 90% ee

suite...



^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H ou analyse GC/MS du mélange réactionnel brut. ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale. ^b 2 mol % de catalyseur a été utilisé. ^c La réaction a été réalisée à 50 °C. ^d 6 équiv. de **226f** ont été utilisés. ^e Le réactif diazoïque a été additionné sur une période de 48 h. ^f 5 mol % de catalyseur a été utilisé. ^g Rendement isolé du mélange de diastéréoisomères. ^h ee du diastéréoisomère *trans* entre parenthèse.

Il désactive plutôt l'alcène par effet inductif de l'atome d'oxygène plus électronégatif que l'atome de carbone. L'addition de groupements méthoxy sur le dérivé styrénique semble désactiver davantage la double liaison. Même après un chauffage du milieu réactionnel à 50 °C, de faibles rendements isolés ont été obtenus (entrées 22-24). Dans le cas de l'alcène **152af**, il y a fort à parier qu'une désactivation du catalyseur est la cause du faible rendement puisqu'un changement de couleur est observé lorsque ces deux réactifs sont en solution (entrée 23).

Afin d'étudier l'effet de l'encombrement stérique, nous avons utilisé différents dérivés styréniques portant des substituants en position *ortho* (entrées 17, 19, 21). Un très faible rendement de 24% a été obtenu avec l'*o*-bromostyrène (**152j**). Cependant, la sélectivité est demeurée élevée contrairement à d'autres méthodologies où ce substrat avait été problématique.¹³⁷ Nous avons observé que les rendements augmentent généralement de façon proportionnelle avec la diminution de l'encombrement stérique de l'alcène. Ainsi, un meilleur rendement a été obtenu avec l'*o*-fluorostyrène (**152z**) comparativement à celui obtenu avec l'*o*-bromostyrène (**152j**) (entrée 17). Il semble que la réaction soit peu affectée

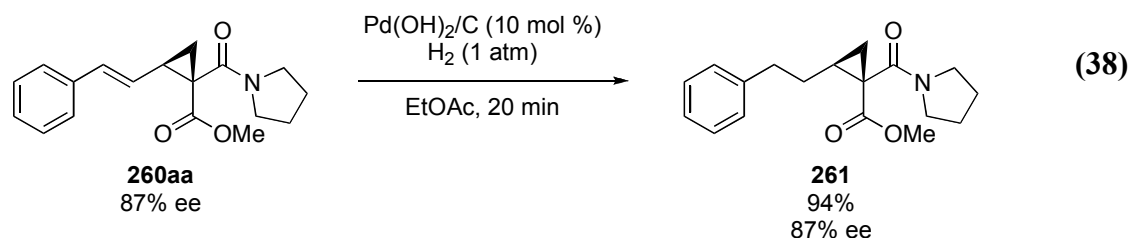
par la présence de substituants sur la double liaison puisque l' α -méthylstyrène (**152i**) et l'indène (**152w**) ont réagi pour donner les dérivés cyclopropaniques correspondants avec des rendements légèrement inférieurs à la moyenne (entrées 26-29).

Pour les réactions impliquant des oléfines moins réactives, une quantité non négligeable de réactif diazoïque **226f** a été récupérée, même après 16 h de réaction. Cette observation peut en partie expliquer le rendement isolé plus faible dans ces cas dû à une purification sur gel de silice plus difficile. De manière à faire réagir totalement **226f**, l'utilisation de 2 mol % de catalyseur ou l'addition du réactif diazoïque sur une plus longue période de temps mène à de meilleurs rendements isolés. Par exemple, dans le cas de l'*o*-fluorostyrène (**152z**) (entrées 17-18) et de l'*o*-chlorostyrène (**152ae**) (entrées 19-20), le rendement a été augmenté en allongeant le temps d'addition de 10 h à 48 h (de 43 à 72% et de 35 à 52%, respectivement). Il y a fort à penser que la basicité élevée des groupements amides et esters du réactif diazoïque **226f** puissent interagir avec le catalyseur pour ainsi l'empoisonner tel que mentionné précédemment (voir Schéma 41).

Fait intéressant, la réaction n'est pas limitée aux dérivés styréniques puisque d'excellentes sélectivités ont été obtenues avec l'alcène **152ai** et l'éther d'énol **152am** (entrées 30 et 34). Par contre, certains alcènes dérivés d'indoles se sont avérés problématiques (entrées 31-33). En effet, aucun des groupements protecteurs étudiés n'a permis une réaction très diastéréosélective. La raison exacte de ces résultats reste encore nébuleuse. Cependant, dans les cas où l'atome d'azote porte un groupement protecteur de type Boc ou de type tosyle (Ts), il est possible que leur fonctionnalité polaire soit en mesure de stabiliser le carbocation formé lors de l'état de transition. Ce phénomène interférerait avec le groupement amide du carbène de Rh(II) qui ne pourrait plus jouer son rôle de «groupement *trans*-directeur».

La réaction fonctionne relativement bien en présence de substrats diéniques (entrées 35-38). Dans ces cas, une réaction totalement régiosélective à l'alcène le moins encombré a

été observé. De manière générale, plus le diène utilisé est riche en électrons, moins les sélectivités sont bonnes (entrée 36). Par contre, plus l'oléfine est pauvre en électrons, plus les sélectivités sont intéressantes, mais une diminution du rendement est observée (entrée 36).



Bien que les alcènes aliphatiques ne réagissent pas sous ces conditions réactionnelles, nous avons développé une réaction d'hydrogénation permettant d'obtenir le même type de dérivé cyclopropanique (éq. 38). Ainsi, l'alcène **260aa** a été transformé en le dérivé cyclopropanique aliphatique **261** avec un excellent rendement. Le choix du catalyseur de Pd et du solvant de cette réaction se sont avérés essentiels, sans quoi, des sous-produits d'ouverture de cycle du dérivé cyclopropanique **260aa** ont été observés vraisemblablement via la formation d'un complexe de type π -allyle.²¹⁴

6.5.3. Utilité synthétique des nouveaux dérivés cyclopropaniques

Il nous a paru intéressant de démontrer l'utilité synthétique de ces nouveaux dérivés cyclopropaniques en tirant avantage de la versatilité et de l'orthogonalité qu'offrent le groupement amide et le groupement ester (Schéma 59).

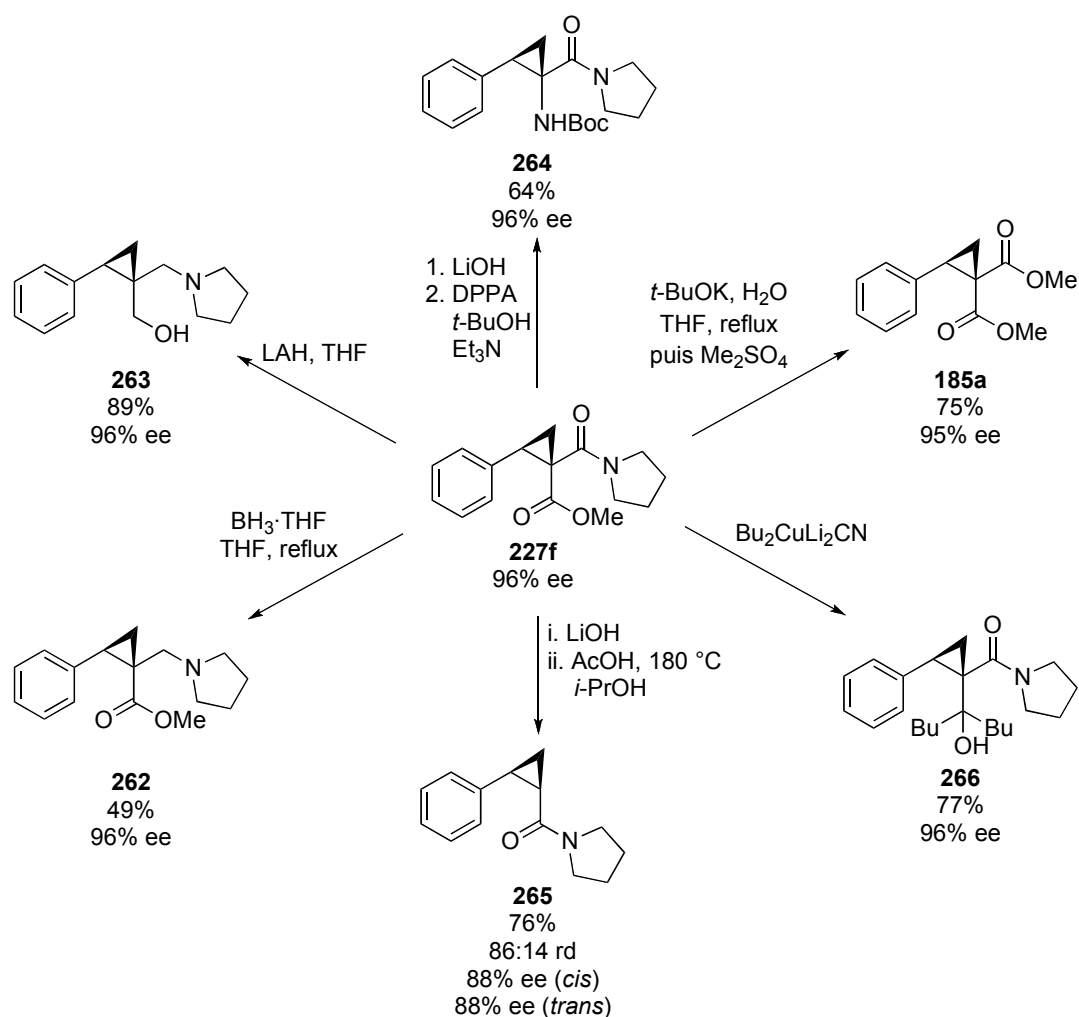


Schéma 59. Utilité synthétique du dérivé cyclopropanique **227f**

Ainsi, nous avons été en mesure de réduire ces deux groupements sous l'action de LAH à 0 °C dans l'éther éthylique formant ainsi le dérivé amino-alcool cyclopropanique **263**. Ce motif est présent dans les dérivés cyclopropaniques **267** à **269** que l'on retrouve entre autres dans la structure de certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine 5-HT (Figure 41).²¹⁵ Il est intéressant de remarquer que les dérivés cyclopropaniques **267** à **269** sont plus actifs que la cocaïne dans l'inhibition de la recapture de la sérotonine 5-HT.

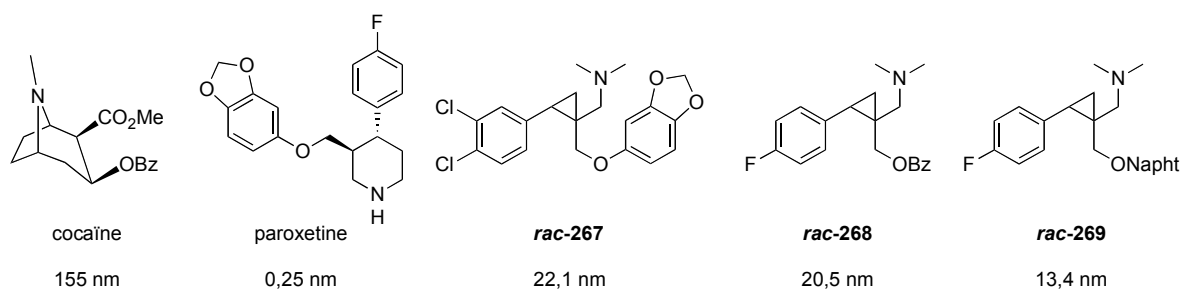


Figure 41. Concentration d'inhibition à 50% de la recapture de la sérotonine 5-HT de diverses molécules

Les dérivés d'acides β -aminés cyclopropaniques ont eux aussi démontré des propriétés biologiques intéressantes.¹⁰⁷ Ces composés sont également accessibles par une réduction chimiosélective de la fonctionnalité amide présente sur le dérivé cyclopropanique **227f**. Cette réduction a pu être effectuée à l'aide de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ et tire avantage de la basicité supérieure du groupement amide comparativement au groupement ester. Cette réduction chimiosélective a été auparavant étudiée par le groupe de Brown.²¹⁶

Nous avons été en mesure d'hydrolyser le groupement ester de manière chimiosélective en milieu basique et l'acide résultante a pu être transformé subséquemment en l'amine protégée **264** suivant un réarrangement de Curtius en 64% de rendement sur deux étapes.²¹⁷ La stéréochimie relative du dérivé cyclopropanique **264** a été vérifiée sans équivoque par analyse par diffraction des rayons-X (Figure 42).

Parallèlement à la réaction de Curtius, nous avons aussi tenté une réaction de décarboxylation en milieu acide. Non seulement cette réaction s'est produite avec une faible diastéréosélectivité, mais l'isomère *cis*-**265** s'est révélé être le diastéréoisomère majoritaire contrairement à nos attentes. Cette stéréochimie relative a été déterminée par analyse RMN ^1H et par conversion du composé *cis*-**265** en l'ester **270** sous des conditions développées dans le groupe du Pr. Charette (Schéma 60).²¹⁸

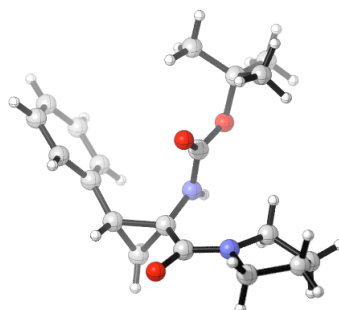


Figure 42. Structure de **264** déterminée par analyse par diffraction des rayons-X

Ce résultat peut être expliqué par une protonation cinétique suivant la réaction de décarboxylation. En effet, le traitement du dérivé cyclopropanique *cis*-**265** sous les conditions de décarboxylation ne mène pas à une isomérisation *cis-trans*. Malheureusement, de faibles rendements ont été obtenus en utilisant des conditions réactionnelles de décarboxylation en milieu neutre ou basique qui auraient peut-être mené à l'isomère *trans* de manière prédominante.²¹⁹

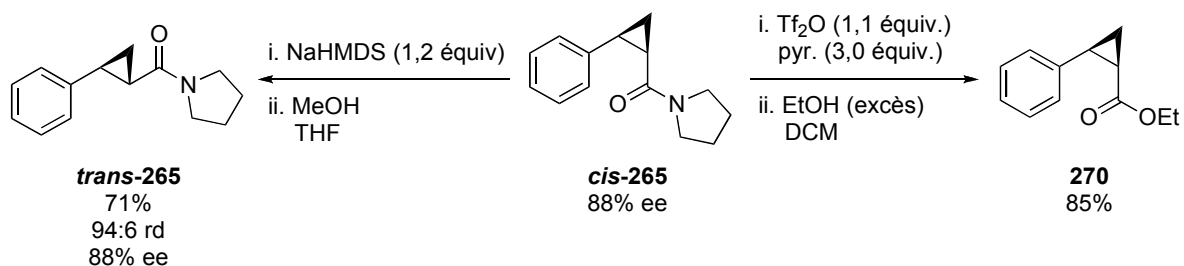
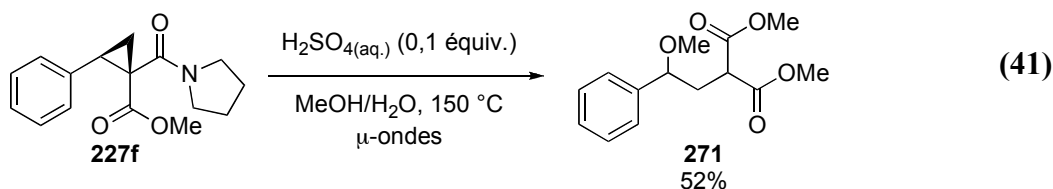


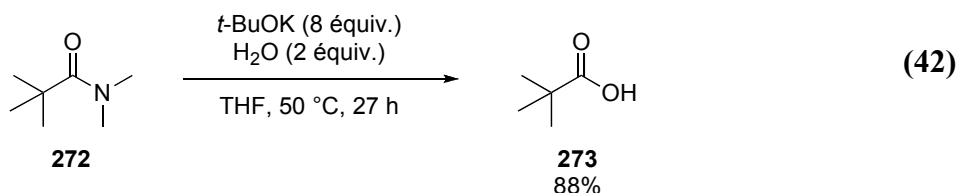
Schéma 60. Utilité synthétique du dérivé cyclopropanique *cis*-**265**

Néanmoins, une épimérisation de ce dérivé cyclopropanique en l'isomère *trans*-**265** a été effectuée en 71% de rendement avec conservation de la pureté optique durant le processus (Schéma 60).²²⁰ Il est important de noter qu'une légère perte des excès énantiomères a été observée au cours de la réaction de décarboxylation, ce qui n'avait pas

réactionnelles élevées (150-180 °C) n'ont pas mené au produit désiré. Nous nous sommes alors tournés vers des conditions acides dans lesquelles les amides sont généralement plus facilement hydrolysables.²²¹ Malheureusement, la nature électrophile du dérivé cyclopropanique **227f** a fait en sorte qu'une molécule de méthanol a agi en tant que nucléophile, produisant une ouverture de cycle (éq. 41). Le produit linéaire **271** a donc été obtenu en 52% de rendement.



Une recherche bibliographique a permis de repérer une méthode efficace pour l'hydrolyse de groupements amides développée par le groupe de Gassman (éq. 42).²²² Cette méthodologie de synthèse s'est montrée utile pour l'hydrolyse de groupements amides 3° à température de la pièce. Dans le cas de substrats encombrés tels que l'amide **272**, un chauffage du milieu réactionnel et un temps réactionnel plus long sont nécessaires, mais l'acide correspondant est tout de même isolé en 88% de rendement (éq. 42). Cette méthode s'est avéré être très utile pour l'hydrolyse de groupements esters très encombrés.²²³



Cette réaction tire avantage de l'utilisation d'ions hydroxydes dans un solvant non protique. Ces ions hydroxydes sont donc beaucoup plus nucléophiles, car moins solvatés, ce qui permet l'accès à l'espèce **274** (Schéma 61). L'élément clé du mécanisme de cette réaction d'hydrolyse est la déprotonation de l'intermédiaire tétrahédrique **274** par le *t*-BuOK, une espèce à basicité élevée dans ce milieu aprotique. La molécule dianionique **275**

expulse de manière irréversible le groupement amidure, formant ainsi le produit désiré **273** après parachèvement de la réaction.

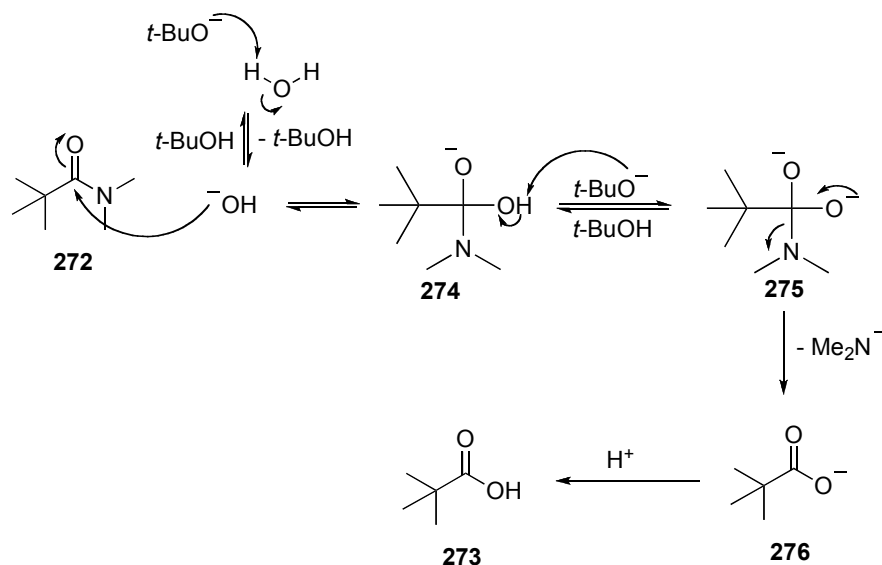
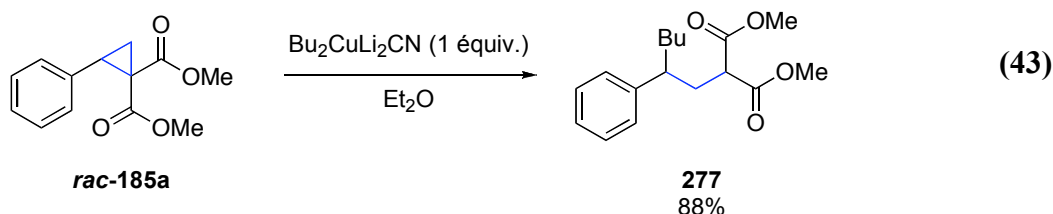


Schéma 61. Mécanisme d'hydrolyse de la réaction de Gassman

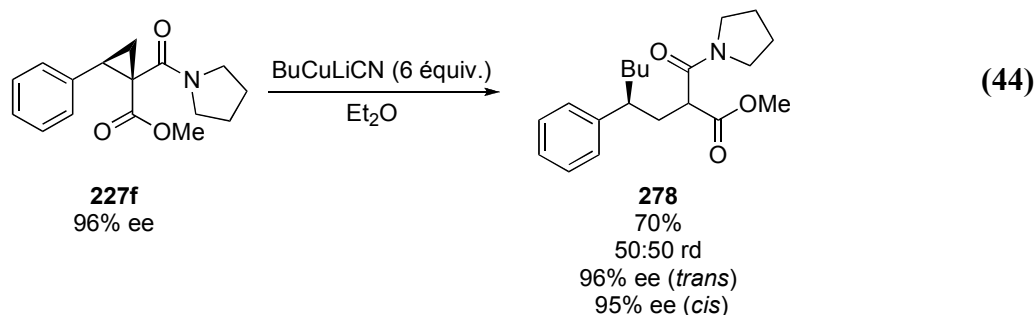
Sous ces conditions, nous avons été heureux d'observer l'hydrolyse de l'amide **227f** par analyse GC/MS du mélange réactionnel brut. Le dérivé bis-carboxylate ainsi obtenu a été bis-méthylé lors du parachèvement à l'aide de Me_2SO_4 . De cette manière, le dérivé cyclopropanique **185a** désiré a été obtenu en 75% de rendement sans diminution de la pureté optique (Schéma 59).

Nous voulions par la suite démontrer que le dérivé cyclopropanique **227f** possède également un caractère électrophile. À cet effet, nous avons choisit la réaction utilisant un réactif organocuvivieux comme le $\text{Bu}_2\text{CuLi}_2\text{CN}$ en tant que nucléophile tel que rapporté par le groupe de Corey (voir Schéma 53). Nous avons été surpris de voir que ce réactif a réagi avec le groupement ester pour former l'alcool tertiaire **266** en 77% de rendement. Ce type de réactivité est, à notre connaissance, peu documenté (Schéma 59). Il est intéressant de remarquer la différence de réactivité entre le dérivé cyclopropanique **227f** et **185a**. En effet,

ce dernier réagit facilement avec le réactif $\text{Bu}_2\text{CuLi}_2\text{CN}$ formant le produit linéaire **277** désiré en 88% de rendement (éq. 43).



Différentes sources de Cu(I) ont été évaluées, mais aucune ne s'est avérée prometteuse. Un résultat intéressant a néanmoins été obtenu en utilisant le réactif BuCuLiCN (éq. 44). En effet, le produit désiré **278** a été obtenu en 70% de rendement avec seulement des traces de l'alcool **266**. Cette réaction nous certifie la nature électrophile du dérivé cyclopropanique **227f** qui peut maintenant être utilisé comme équivalent au composé **185a**, mais qui est accessible en moins d'étapes synthétiques.



Nous avons envisagé exploiter cette réactivité avec des réactifs de type organocuvreux en permettant l'accès à une variété de produits naturels de la famille des bisabolanes. Ces produits naturels sont des sesquiterpènes caractérisés par la présence d'un substituant chiral en position benzylique. Ils ont été isolés de plusieurs sources naturelles²²⁴ et une myriade de propriétés biologiques allant de leurs propriétés olfactives²²⁵ à leur activité anti-babesiale leurs sont associées.²²⁶ Leur structure relativement simple a attiré l'attention des chimiste organiciens et plusieurs synthèses de ces molécules ont été

rapportées. De la famille des Bisabolanes, le (*S*)-(+)-curcumène,²²⁷ le (*S*)-(+)-nuciféral,²²⁸ le (*S*)-(+)-nuciférol²²⁸ et le (+)-érogorgiaène²²⁹ sont particulièrement intéressants de notre point de vue. En effet, nous avons remarqué que ces quatre produits naturels peuvent être accédés par un même intermédiaire synthétique : l'aldéhyde **280** (Schéma 62). Jusqu'à maintenant, la synthèse la plus efficace rapportée dans la littérature pour former l'aldéhyde **280** nécessite six étapes à partir du *p*-méthylstyrène (**152**) avec une pureté optique de 90% ee.^{228d,f}

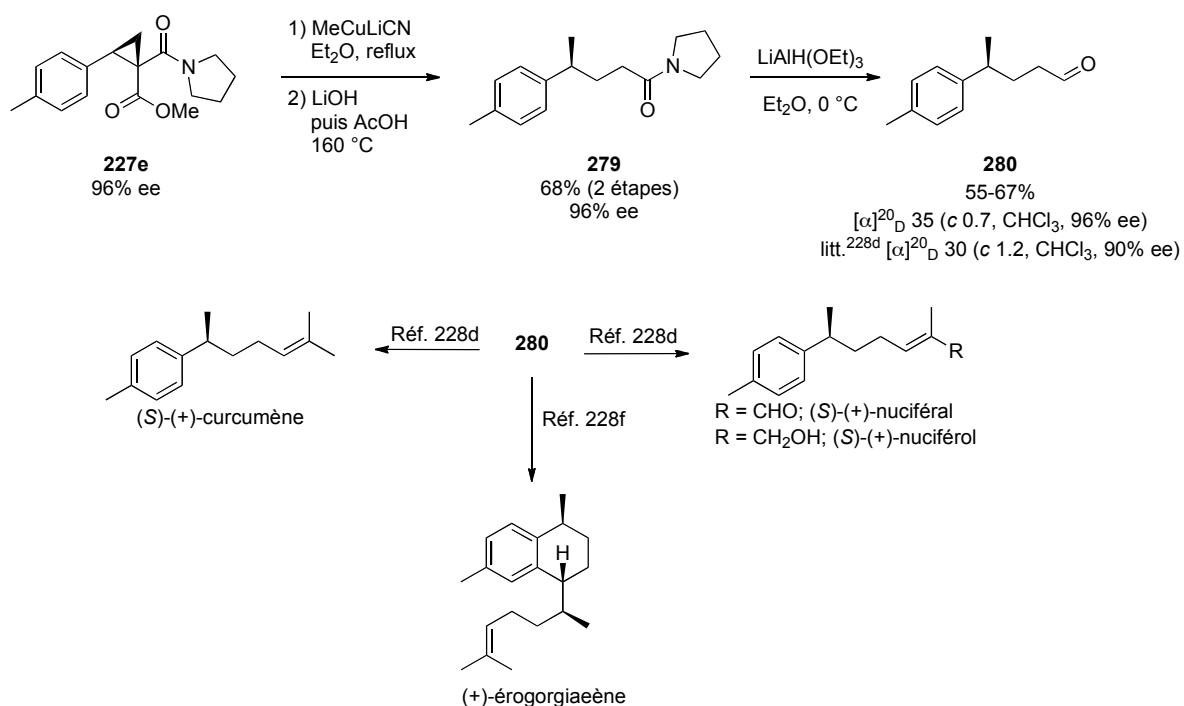


Schéma 62. Synthèse formelle du (*S*)-(+)-curcumène, du (*S*)-(+)-nuciféral, du (*S*)-(+)-nuciférol et du (+)-érogorgiaène

Notre approche, qui est beaucoup plus expéditive, débute par la réaction entre le dérivé cyclopropanique **227e** et le MeCuLiCN (Schéma 62). Le produit d'ouverture est ensuite soumis à une réaction de décarboxylation permettant d'obtenir le produit linéaire **279** en 68% de rendement sur deux étapes et ce, avec un transfert complet de la pureté

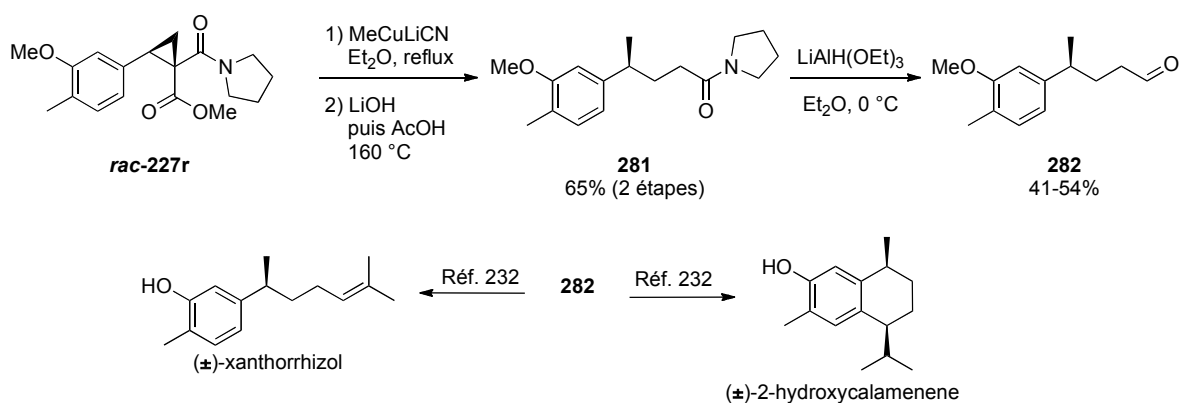


Schéma 63. Synthèse formelle du (\pm)-xanthorrhizol et de la (\pm)-2-hydroxycalamène

6.6. Conclusion

Ce chapitre a passé en revue les différentes voies synthétiques permettant d'obtenir le dérivé cyclopropanique 1,1-diester **185a** avec une énantiosélectivité élevée. Parmi ces méthodes, la réaction entre le réactif diazoïque **184** et une oléfine catalysée par un métal de transition est l'une des plus rapides. Cependant, aucun catalyseur chiral n'a été rapporté comme efficace pour cette réaction.

Nous avons donc étudié plus en détail le mécanisme de cette réaction et avons postulé quatre hypothèses de manière à générer le dérivé cyclopropanique **185a** avec une grande sélectivité. Parmi celles-ci, celle utilisant un carbène de Rh(II) possédant deux groupements distincts ayant des «capacités *trans*-directrices» différentes s'est avérée la plus prometteuse. Or, nous avons bénéficié de la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide, détaillée au Chapitre 5, afin d'apporter une solution à la synthèse rapide et efficace de dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements carboxyliques géminaux. Ainsi, nous avons découvert des conditions réactionnelles permettant la formation du dérivé cyclopropanique **227f** en 79% de rendement, 96% ee et avec une diastéréosélectivité complète. Cette réaction constitue le premier système permettant l'utilisation énantio- et diastéréosélective d'un réactif diazoïque possédant deux groupements de type accepteur.

L'étendue de la réaction s'est avérée être très bonne comme une variété d'alcènes mono- et disubstitués ont réagis. Avec les oléfines moins réactives, nous avons montré qu'une variation des conditions réactionnelles permet une augmentation des rendements. Finalement, nous avons démontré la grande versatilité synthétique qu'offre le dérivé cyclopropanique **227f** par plusieurs transformations de groupements fonctionnels. La nature électrophile de ce dérivé cyclopropanique a été prouvée et cette propriété a été utilisée dans la synthèse de six produits naturels de la famille des Biasabolanes : le (*S*)-(+)-curcumène, la (*S*)-(+)-nuciféral, le (*S*)-(+)-nuciférol, le (+)-érogorgiaène, le (±)-xanthorrhizol et la (±)-2-hydroxycalamène.

En somme, ce projet vient démontrer le potentiel de la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide puisqu'elle résout des problèmes récurants en réaction de cyclopropanation d'oléfines. Dans le prochain chapitre, cette propriété sera utilisée afin de trouver une solution à la synthèse stéréosélective de dérivés α -cyanoesters cyclopropaniques.

Chapitre 7 Capacité *trans*-directrice du groupement amide : application à la synthèse de dérivés carboxyliques α -cyano cyclopropaniques

7.1. Utilité synthétique des dérivés α -cyanoesters cyclopropaniques

Le groupement cyano est une fonctionnalité très versatile puisque celui-ci peut être transformé en une variété de groupements fonctionnels.²³³ Lorsqu'il est incorporé dans le dérivé α -cyanoester cyclopropanique **283**, il constitue un outil synthétique très utile et inexploité jusqu'à ce jour (Schéma 64). En effet, une simple séquence de trois étapes de synthèse permettrait d'obtenir les dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques de configuration relative *cis* et *trans* **159** et **156**.

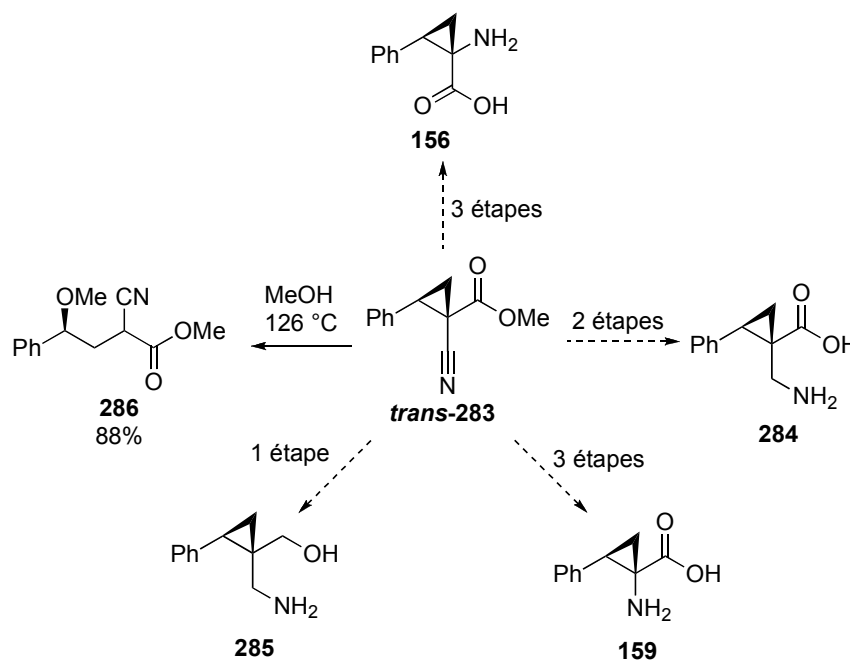


Schéma 64. Utilité synthétique potentielle du dérivé α -cyanoester cyclopropanique *trans*-**283**

Comme aucune réaction radicalaire n'est impliquée dans la formation de ces produits, il y a fort à penser qu'un transfert complet de la pureté optique serait observé. Une succession de deux étapes synthétiques permettrait l'accès au dérivé d'acide β -aminé cyclopropanique **284** tandis que l'amino alcool **285** pourrait être obtenu en une seule étape de réduction. Ces deux motifs ont été démontrés comme étant des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine 5-HT.²¹⁵ Le groupe de Cram a été le premier à prouver que la réaction d'ouverture d'un dérivé cyclopropanique électrophile s'effectue via une inversion de configuration de type S_N2 sans perte apparente de la pureté optique.²³⁴ Ils ont ainsi remarqué que le méthanol peut ouvrir le dérivé cyclopropanique *trans*-**283** énantiopure pour obtenir le composé **286**.^{234a} Le composé **283** a d'abord été obtenu de manière énantiorenrichie par une recrystallisation de son acide correspondant à l'aide d'une amine chirale.

Une réactivité fort intéressante a aussi été observée en utilisant l'isomère *cis*-**283** (Schéma 65). En effet, une isomérisation de la forme *cis* à la forme *trans* s'est produite lorsque le dérivé cyclopropanique *cis*-**283** a été traité en présence d'une quantité catalytique de LiI et ce, sans perte apparente de la pureté optique.²³⁵ D'une autre façon, le chauffage dans le toluène de ce dérivé cyclopropanique entraîne sa décomposition vers la lactone **287** avec perte complète de la pureté optique.

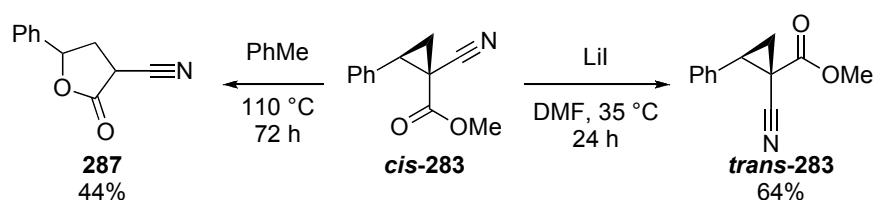


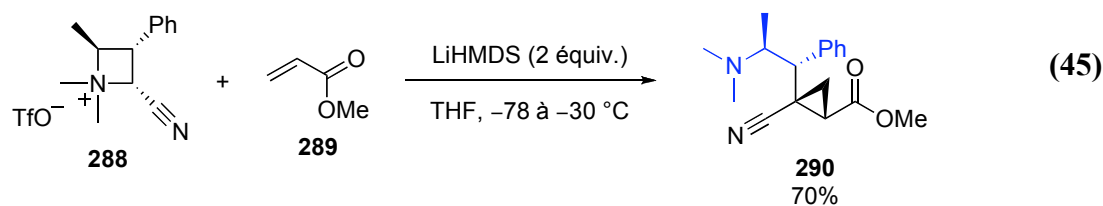
Schéma 65. Réactivité du dérivé cyclopropanique *cis*-**283**

Bien que les dérivés cyclopropaniques **283** représentent des intermédiaires synthétiques chiraux prometteurs, aucune méthodologie de synthèse ne permet leur formation de manière stéréosélective. Le présent chapitre traitera des diverses stratégies

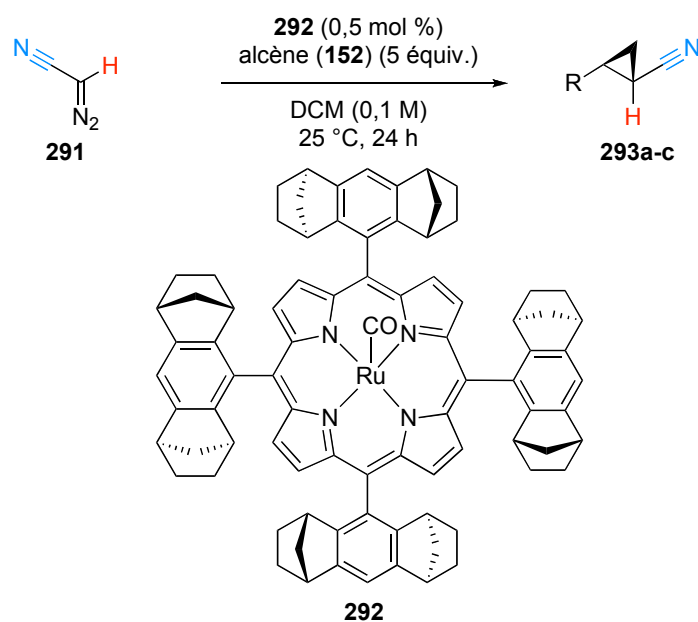
pour obtenir des dérivés cyclopropaniques énanti enrichis possédant un groupement cyano. Conjointement, il sera question de l'utilisation de la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide de manière à résoudre les problèmes persistant dans la littérature.

7.2. Synthèse de dérivés cyclopropaniques possédant un groupement cyano

Peu de méthodologies de synthèse permettent la préparation de dérivés cyclopropaniques possédant un groupement cyano avec des énantiosélectivités élevées.^{236,237} Une première méthode développée dans le groupe de Couty utilise une approche de type MIRC basée sur la participation de l'auxiliaire chiral exotique **288** (éq. 45).²³⁸ Le dérivé cyclopropanique ainsi obtenu possède cependant un groupement peu utile synthétiquement (en bleu). Bien entendu, cette méthode souffre aussi des nombreuses étapes nécessaires à la préparation du réactif **288**. Néanmoins, le dérivé cyclopropanique **290** est obtenu avec une diastéréosélectivité complète.



Une deuxième méthode, rapportée par le groupe de Simonneaux, utilise le réactif diazoïque **291** (Tableau 42).²³⁹ De modestes résultats ont été obtenus à l'aide du catalyseur de Ru(II) **292** en présence de styrène (**152a**) (entrée 1). En plus de l'étendue de la réaction plutôt restreinte, le réactif diazoïque **291** est reconnu comme étant le plus instable dans la catégorie des réactifs diazoïques possédant un groupement de type accepteur. Certains groupes ont fréquemment rapporté son explosion lors de sa manipulation.²⁴⁰

Tableau 42. Réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque **291**

entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1		63% 67:33 rd 66% ee	3		47% 70:30 rd 72% ee
2		44% 68:32 rd 69% ee			

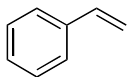
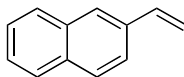
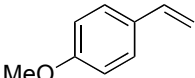
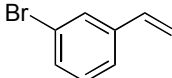
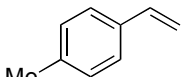

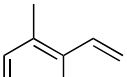
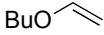
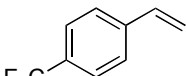
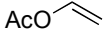
^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

Le meilleur résultat trouvé dans la littérature pour la synthèse de dérivés cyclopropaniques énantiométriques possédant un groupement cyano a récemment été rapporté par le groupe de Davies (Tableau 43).²⁴¹ Cette réaction implique le dérivé diazoïque **294** et le catalyseur Rh₂(PTAD)₄ développé dans ce même groupe. Bien que la diastéréosélectivité soit excellente, ce qui est généralement le cas lors de l'utilisation d'un réactif diazoïque possédant un groupement de type donneur et un de type accepteur

(Chapitre 4), l'énantiosélectivité s'échelonne de modérée à bonne (80-90% ee) (entrées 1-7).

Tableau 43. Réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **294**

$\text{Rh}_2(\text{PTAD})_4$ (2 mol %)
 alcène (**152**) (5 équiv.)
 PhMe (0,1 M)
 -78 à 25 °C, 6 h

entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1	 152a	86% 97:3 rd 90% ee	6	 152t	89% 98:2 rd 84% ee
2	 152b	82% 95:5 rd 82% ee	7	 152ao	84% 98:2 rd 90% ee
3	 152q	80% 97:3 rd 83% ee	8	 152ap	84% 90:10 rd 12% ee
4	 152i	83% 95:5 rd 83% ee	9	 152am	88% 62:38 rd 80% ee
5	 152n	80% 96:4 rd 90% ee	10	 152f	80% 46:54 rd 92% ee

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

Cette réaction est limitée à l'emploi d'oléfines aromatiques puisque des résultats modestes ont été obtenus lorsque divers éthers d'énols ont été soumis aux conditions réactionnelles (entrées 8-10). De plus, la présence du motif cyano α -aromatique diminue l'intérêt synthétique du dérivé cyclopropanique **295**, sans compter que le réactif diazoïque

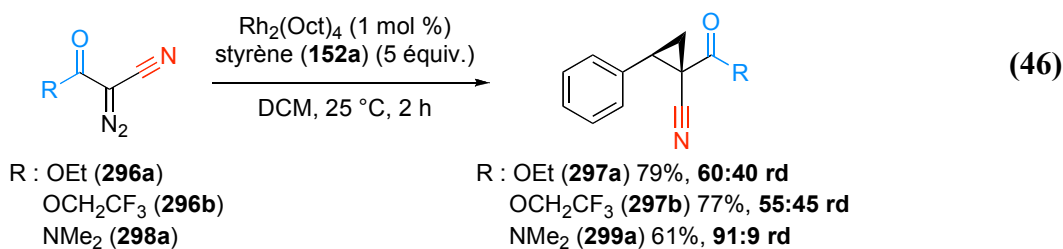
294 est très instable. Il doit être entreposé à $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ et doit être utilisé dans les 24 h suivant sa préparation.²⁴² Néanmoins, cette méthodologie de synthèse est la plus efficace pour la préparation de dérivés cyclopropaniques énanti enrichis possédant un groupement cyano.

En somme, cette revue de la littérature démontre, par le peu de méthodologies de synthèse rapportées, l'existence d'une importante lacune dans la préparation de dérivés cyclopropaniques énanti enrichis possédant un groupement cyano. La prochaine section présentera nos résultats utilisant la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide afin de générer des dérivés carboxyliques α -cyano cyclopropaniques avec des sélectivités élevées.²⁴³

7.3. Synthèse de dérivés cyano α -carboxyliques cyclopropaniques

7.3.1. Résultats préliminaires

Étant intéressés par l'utilité synthétique du dérivé cyclopropanique **283** (Schéma 62), nous avons tenté la réaction diastéréosélective catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ entre le réactif diazoïque **296a** et le styrène (**152a**). Malheureusement, une réaction faiblement diastéréosélective a été observée (éq. 46). Tel que prévu, le groupement ester 2,2,2-trifluoroéthyle incorporé dans le réactif diazoïque **296b** a donné le dérivé cyclopropanique **297b** correspondant avec une diastéréosélectivité inférieure comparativement à l'ester éthylique **296a**. Nous avons été heureux d'observer une réaction beaucoup plus diastéréosélective en employant la meilleure «capacité *trans*-directrice» du groupement amide du réactif diazoïque **298a**. De cette manière, le dérivé cyclopropanique **299a** a été obtenu avec une sélectivité de 91:9 rd, ce qui est beaucoup plus prometteur vers l'optimisation d'une version énanti- et diastéréosélective.



La stéréochimie relative du dérivé cyclopropanique **299a**, où les groupements amide et phényle sont *trans* l'un par rapport à l'autre, a été confirmée lors d'une analyse par diffraction des rayons-X (Figure 44).

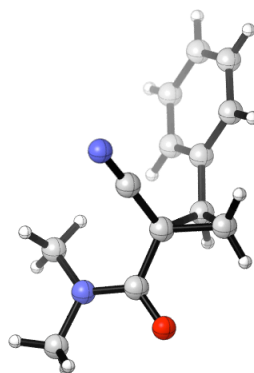


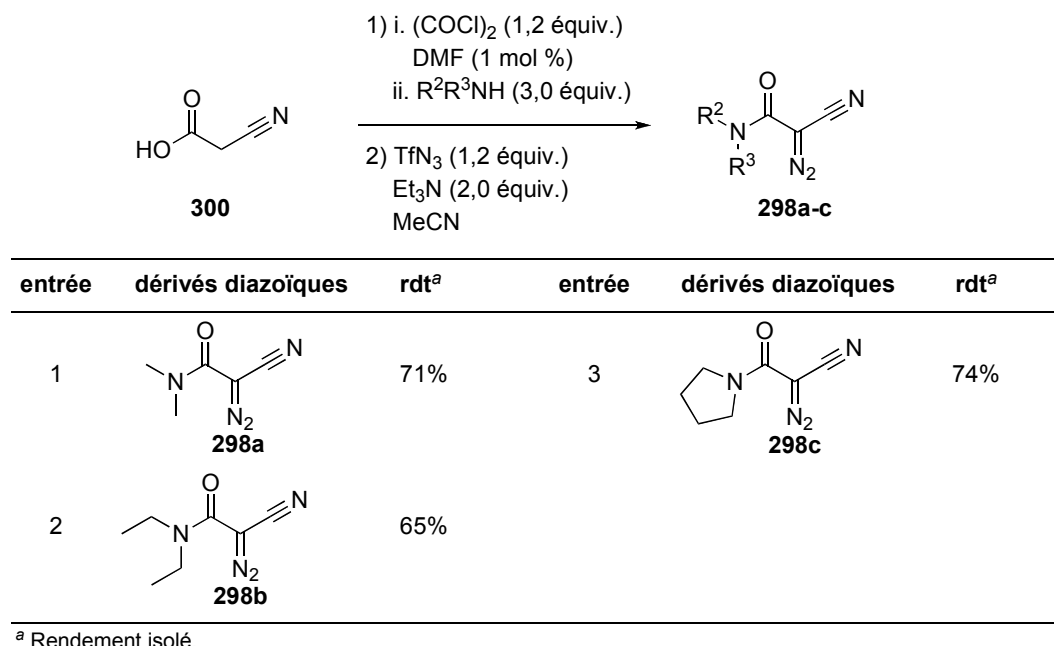
Figure 44. Stéréochimie relative du dérivé cyclopropanique **299a** déterminée par analyse par diffraction des rayons-X

7.3.2. Optimisation de la réaction

Afin d'entreprendre l'optimisation de cette réaction, nous avons synthétisé trois réactifs diazoïques différents **298a-c** (Tableau 44). Leur synthèse s'effectue en deux étapes à partir de l'acide **300** qui est disponible commercialement et peu dispendieux (0,10 \$/g).²⁴⁴ Comme dans le cas des réactifs diazoïques **226**, une seule purification a été nécessaire pour obtenir les dérivés **298** avec de bons rendements (65-74%). Contrairement aux réactifs

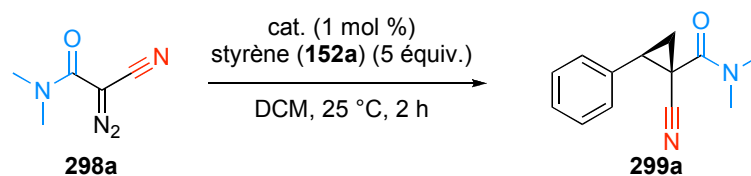
diazoïques **291** et **294**, les réactifs diazoïques **298** sont stables pour une période de temps de plus de quatre semaines lorsqu'entreposés à 0 °C.

Tableau 44. Synthèse de différents réactifs diazoïques **298a-c**



Avec ces réactifs en main, nous nous sommes penchés sur l'effet de divers catalyseurs de Rh(II) chiraux dans la réaction impliquant le réactif diazoïque **298a** et le styrène (**152a**) (Tableau 45). De très faibles sélectivités ont été obtenues avec les différents catalyseurs étudiés. Il est intéressant de noter que les catalyseurs de Rh(II) à base de ligands de type carboxamidate se sont avérés efficaces dans cette réaction (entrées 1-2), ce qui n'avait pas été le cas dans la réaction utilisant les réactifs diazoïques **226** (Chapitre 6). Le meilleur résultat a été obtenu avec le Rh₂(TCPTV)₄ et a permis de générer le dérivé cyclopropanique **299a** avec 61% de rendement, 18% ee et 90:10 rd (entrée 4).

Tableau 45. Optimisation du catalyseur dans la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **298a**

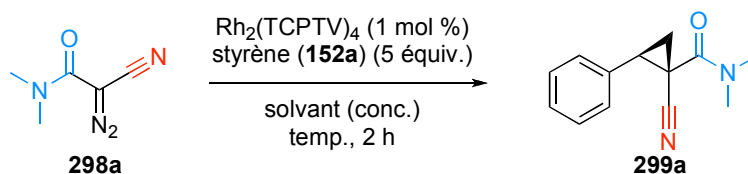


entrée	cat.	rdt (%) ^a	rd ^b	% ee ^c
1	Rh ₂ (MEPY) ₄	41	80:20	12
2	Rh ₂ (DPTIC) ₃ (OAc)	46	82:18	0
3	Rh ₂ (TFPTPA) ₄	71	80:20	18
4	Rh ₂ (TCPTV) ₄	61	90:10	18
5	Rh ₂ (TCPTTL) ₄	55	90:10	15
6	Rh ₂ (TCPA) ₄	54	90:10	14
7	Rh ₂ (DOSP) ₄	68	80:20	0
8	Rh ₂ (PTAD) ₄	68	67:33	8
9	Rh ₂ (PTV) ₄	52	86:14	7
10	Rh ₂ (PTTL) ₄	67	85:15	6
11	Rh ₂ (NTTL) ₄	70	86:14	1

^a Rendement déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut en utilisant un standard interne. ^b rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. ^c ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

En utilisant ce catalyseur, nous avons espéré observer une amélioration des sélectivités lors d'une optimisation exhaustive du solvant réactionnel (entrées 1-8, Tableau 46). Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des solvants éthers (entrées 2-5). Bien que le THF ait donné le dérivé cyclopropanique **299a** en 59% ee et 95:5 rd (entrée 4), le faible rendement obtenu de 18% nous a poussé à choisir l'Et₂O comme solvant de choix afin de poursuivre l'optimisation (entrée 2). Des études portant sur l'effet de la concentration (entrées 9-13) et de la température du milieu réactionnel (entrées 13-16) ont démontré que le dérivé cyclopropanique **299a** peut être obtenu avec 64% de rendement, 58% ee et 97:3 rd si une température de -40 °C et une concentration de 0,04 M sont utilisées (entrée 15).

Tableau 46. Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **298a** et le $\text{Rh}_2(\text{TCPTV})_4$



entrée	solvant	conc. (M)	temp. (°C)	rdt ^a (%)	rd ^b	% ee ^c
1	DCM	0,1	25	61	90:10	18
2	Et ₂ O	0,1	25	64	94:6	35
3	<i>t</i> -BuOMe	0,1	25	32	94:6	41
4	THF	0,1	25	18	95:5	59
5	DME	0,1	25	42	94:6	46
6	PhMe	0,1	25	55	88:12	1
7	MeCN	0,1	25	64	93:7	5
8	EtOAc	0,1	25	63	86:14	26
9	Et ₂ O	0,2	25	69	92:8	9
10	Et ₂ O	0,07	25	70	97:3	46
11	Et ₂ O	0,04	25	74	96:4	53
12	Et ₂ O	0,02	25	22	96:4	53
13	Et ₂ O	0,04	40	49	96:4	47
14 ^d	Et ₂ O	0,04	0 ^e	69	96:4	53
15^d	Et₂O	0,04	-40^e	64	97:3	58
16 ^d	Et ₂ O	0,04	-78 ^e	56	97:3	40

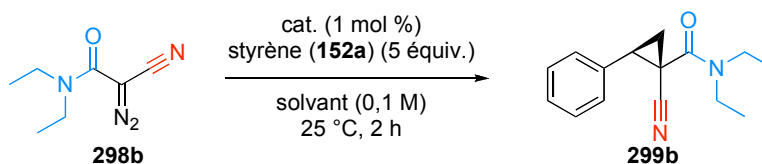
^a Rendement déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut en utilisant un standard interne. ^b rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. ^c ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

^d Temps de réaction de 16 h

Ces résultats, peu satisfaisants, nous ont poussé à étudier la réaction de cyclopropanation stéréosélective en utilisant le réactif diazoïque **298b** comportant un motif diéthylamide plutôt qu'un motif diméthylamide (Tableau 47). Ici aussi, une optimisation du catalyseur (entrées 1-6) dans le DCM a démontré que le $\text{Rh}_2(\text{TCPTV})_4$ offre les meilleurs résultats (entrée 1). L'Et₂O s'est également trouvé être le solvant optimal permettant d'obtenir le dérivé cyclopropanique **299b** en 49% de rendement, 93:7 rd et 30% ee (entrée 7). Ces résultats étant très similaires à ceux obtenus avec l'utilisation du réactif diazoïque

298a (entrée 2, Tableau 46), nous avons décidé d'aborder la réaction utilisant le réactif diazoïque **298c** (Tableau 48).

Tableau 47. Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **298b**



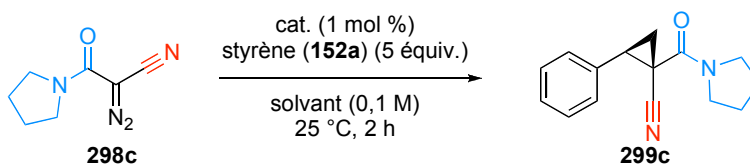
entrée	cat.	solvant	rdt (%) ^a	rd ^b	% ee ^c
1	Rh ₂ (TCPTV) ₄	DCM	52	89:11	27
2	Rh ₂ (TBPTV) ₄	DCM	46	89:11	21
3	Rh ₂ (NTTL) ₄	DCM	67	85:15	24
4	Rh ₂ (NTV) ₄	DCM	61	86:14	18
5	Rh ₂ (DOSP) ₄	DCM	68	80:20	0
6	Rh ₂ (MEPY) ₄	DCM	44	67:33	8
7	Rh₂(TCPTV)₄	Et₂O	49	93:7	30
8	Rh ₂ (TCPTV) ₄	EtOAc	65	86:14	19

^a Rendement déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut en utilisant un standard interne. ^b rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. ^c ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

En utilisant le réactif diazoïque comportant une amide cyclique **298c**, une optimisation du catalyseur chiral (entrées 1-6) a démontré que le Rh₂(TCPTV)₄ n'est plus efficace (entrée 1-2). Tout comme dans le cas de la réaction développée au chapitre précédent, c'est le Rh₂(NTTL)₄ qui s'est avéré être le catalyseur chiral optimal permettant d'obtenir le dérivé cyclopropanique **299c** en 67% de rendement, 63% ee et 87:13 rd (entrée 3). Une augmentation des sélectivités a été observée lorsque des solvants aromatiques ont été employés (entrées 8-9). Bien que le PhH donne de meilleurs résultats, sa température de fusion de -5 °C n'a pas permis une étude approfondie de l'effet de la température. Par contre, le PhMe s'est avéré être une bonne alternative et a donné accès au dérivé

cyclopropanique **299c** avec 73% de rendement, 86% ee et 91:9 rd lorsqu'une température de $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ et une concentration de 0,07 M ont été employées (entrée 13).

Tableau 48. Optimisation de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **298c**



entrée	cat.	solvant	rdt (%) ^a	rd ^b	% ee ^c
1	Rh ₂ (TCPTV) ₄	Et ₂ O	51	88:12	3
2	Rh ₂ (TCPTV) ₄	DCM	44	89:11	13
3	Rh ₂ (NTTL) ₄	DCM	67	83:17	63
4	Rh ₂ (NTV) ₄	DCM	62	82:18	43
5	Rh ₂ (PTTL) ₄	DCM	66	83:17	57
6	Rh ₂ (MEPY) ₄	DCM	46	70:30	19

7	Rh ₂ (NTTL) ₄	Et ₂ O	54	82:18	54
8	Rh ₂ (NTTL) ₄	PhH	58	85:15	73
9	Rh ₂ (NTTL) ₄	PhMe	65	85:15	70
10	Rh ₂ (NTTL) ₄	EtOAc	50	80:20	45

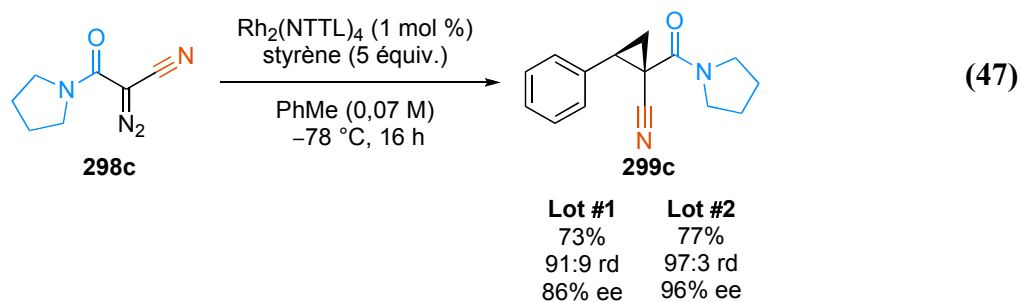
11 ^d	Rh ₂ (NTTL) ₄	PhMe	70	89:11	77
12 ^e	Rh ₂ (NTTL) ₄	PhMe	74	91:9	84
13^{ef}	Rh₂(NTTL)₄	PhMe	73	91:9	86

^a Rendement déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut en utilisant un standard interne. ^b rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. ^c ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

^d Réaction réalisée à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^e Réaction réalisée à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^f Réaction réalisée à une concentration de 0,07 M.

7.3.3. Étude de l'effet de divers additifs

Un résultat inattendu a été obtenu lorsque ces conditions (entrée 13, Tableau 48) ont tenté d'être reproduites. En effet, des sélectivités de loin supérieures, soit 96% ee et 97:3 rd ont été observées avec un nouveau lot (lot #2 vs lot #1) du réactif diazoïque **298c** (éq. 47).



L'analyse RMN ^1H de ce nouveau lot a permis d'observer la présence d'un signal à δ 5,6 ppm qui est attribué à une contamination d'environ 10% par le $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$ (TfNH_2) (Figure 45).

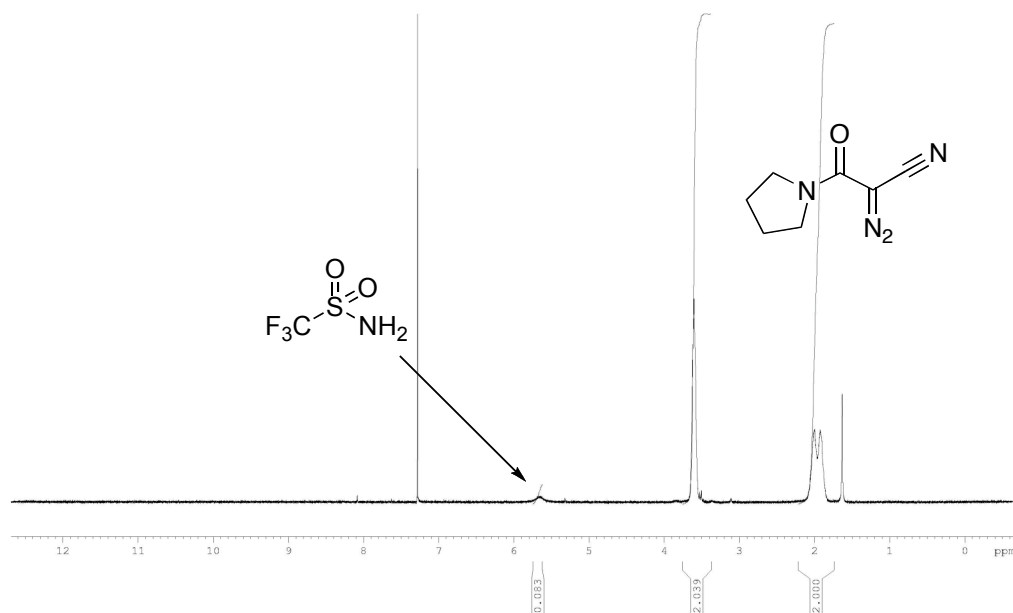
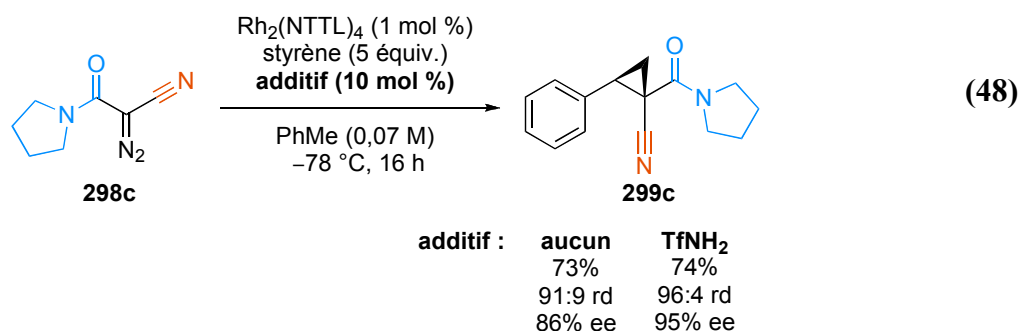


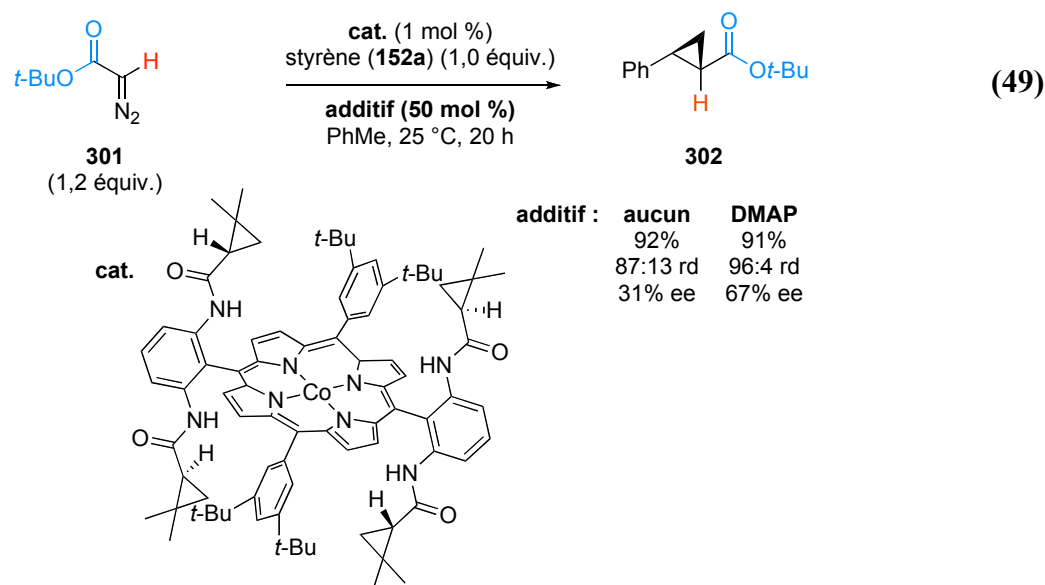
Figure 45. Spectre RMN ^1H du dérivé diazoïque **298c** en présence de 10% de TfNH_2

La présence de TfNH₂ a aussi été vérifiée par analyse RMN ¹⁹F. Cette impureté est un sous-produit provenant de la réaction de transfert diazoïque dont le mécanisme a été présenté au Schéma 56. Elle n'avait pas été observée lors de la préparation des réactifs diazoïques **226** grâce à l'utilisation de KOH comme base dans la réaction de transfert diazoïque (Tableau 38). Ainsi, considérant le pKa de 9,7 du TfNH₂ dans le DMSO, le réactif diazoïque **298c** peut facilement être purifié par un lavage basique.

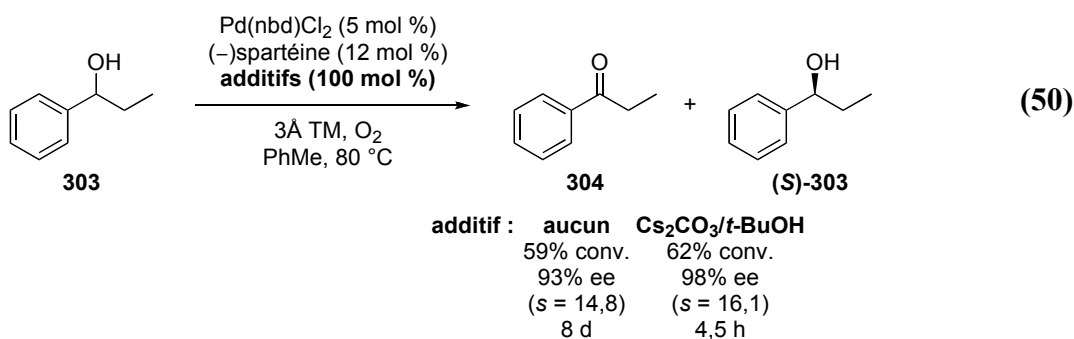
La démonstration de l'augmentation de la sélectivité grâce à cet additif a été réalisée en faisant réagir le réactif diazoïque **298c**, libre de toute impureté, en présence de 10 mol % de TfNH₂ sous les conditions optimales (éq. 48). L'utilisation d'une quantité supérieure de TfNH₂ (50 et 100 mol %) n'a pas permis une augmentation de la sélectivité, tandis qu'une quantité inférieure (1-5 mol %) a démontré peu d'effet positif.



Il est intéressant de remarquer comment un additif achiral, utilisé en quantité catalytique, peut augmenter de la sorte les sélectivités d'une réaction énantio- et diastéréosélective. Peu de résultats à ce sujet ont été publiés dans la littérature. Un exemple a été rapporté par le groupe de Zhang qui utilise du DMAP afin d'améliorer ses résultats (éq. 49).²⁴⁵

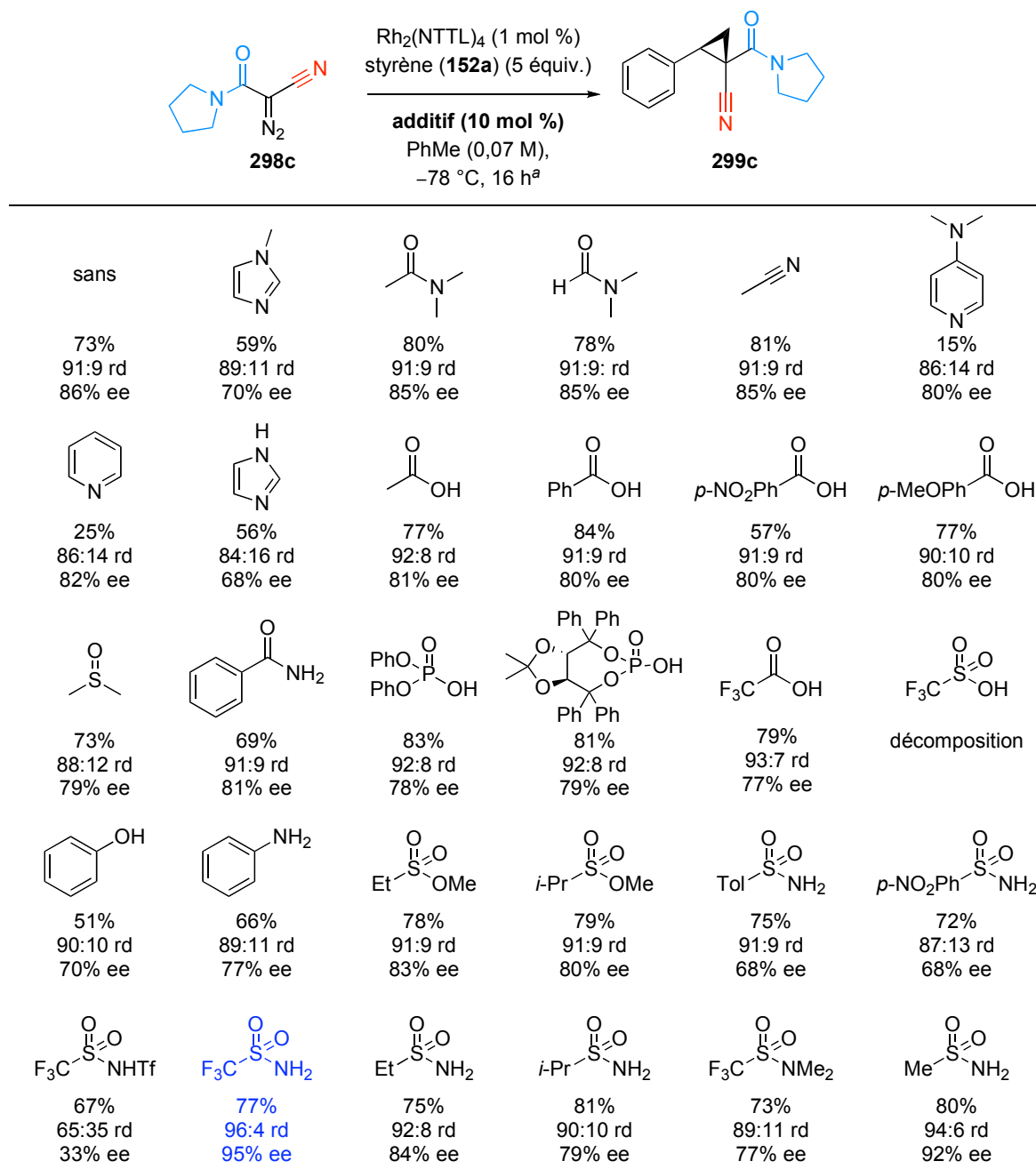


Un autre groupe a démontré que l'utilisation d'additifs possédant des liaisons hydrogènes relativement acides, plus près de celui dans notre système, permet d'augmenter la sélectivité et la vitesse d'une réaction d'oxydation énantiosélective d'alcools (éq. 50).²⁴⁶ Le groupe de Stoltz a ensuite utilisé le CHCl_3 comme solvant, lui permettant d'agir comme donneur de ponts hydrogènes afin d'obtenir des résultats semblables.²⁴⁷



De manière à mieux comprendre le mode d'action par lequel le TfNH_2 augmente la sélectivité dans notre réaction de cyclopropanation, nous avons étudié l'effet d'autres acides de Brønsted et de différentes bases de Lewis sur la sélectivité de la réaction (Tableau 49).

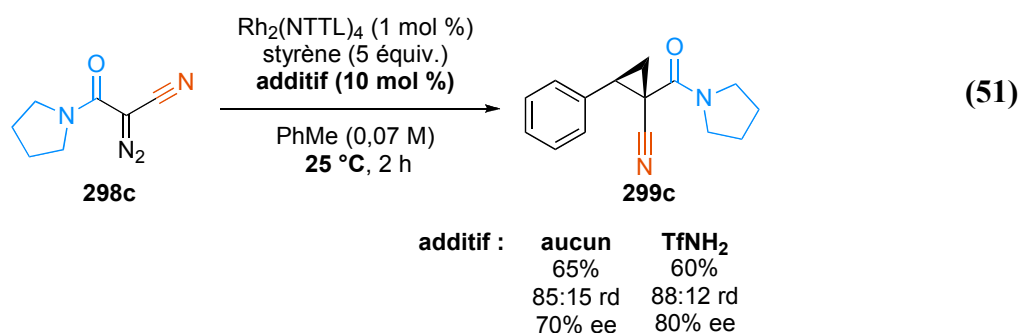
Tableau 49. Étude de l'effet d'additifs achiraux sur la sélectivité dans la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **298c**



^a Rendement déterminé par analyse RMN ¹H à l'aide d'un standard interne. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

En général, des sélectivités inférieures ont été obtenues lorsque la réaction a été réalisée en présence de diverses bases de Lewis. Par contre, d'autres acides de Brønsted ont permis une augmentation des sélectivités. C'est le cas du MeSO_2NH_2 (MsNH_2) avec lequel les sélectivités de la réaction ont été augmentées à 92% ee et 94:6 rd. Les similitudes en encombrement stérique du groupement Me et CF_3 peuvent en partie expliquer ce résultat.²⁴⁸ L'acidité du proton ne semble pas être en corrélation directe avec l'augmentation des sélectivités puisque l'ordre croissant des pKa dans le DMSO est $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (3,5) < TfNH_2 (9,7) < AcOH (12,6) < TsNH_2 (16,1) < MsNH_2 (17,5). Il est à noter que le produit d'insertion X-H n'a été observé que dans une minorité des réactions et dans des rendements inférieurs à 5%.

Le temps d'addition du réactif diazoïque **298c** a peu d'effet sur la sélectivité, mais un meilleur rendement a été obtenu lorsqu'il a été additionné sur une période de 2 h. De plus, afin de faciliter le mode opératoire, nous avons observé qu'il est possible d'utiliser un mélange du réactif diazoïque **298c** et de TfNH_2 (10 mol %) sans effet négatif sur les résultats. Ce mélange peut aussi être entreposé pendant plusieurs semaines à 0 °C sans problème de décomposition.



Le rôle exact du TfNH_2 sur la sélectivité reste toujours nébuleux. Dans un premier temps, nous avons observé que la présence de TfNH_2 permet un milieu réactionnel complètement soluble à -78 °C, ce qui n'était pas le cas en son absence. Ainsi, il serait

possible que la réaction se déroule à plus basse température due à une meilleure miscibilité des composantes réactionnelles. Cette hypothèse doit cependant être écartée compte tenu du fait que le TfNH₂ améliore la sélectivité même lorsque la réaction est réalisée à la température de la pièce où tout est soluble, même en l'absence de TfNH₂ (éq. 51).

D'un autre côté, le Pr. Davies a proposé que certains catalyseurs de Rh(II) sont instables et que leur décomposition au cours de la réaction entraîne la formation d'un catalyseur toujours actif mais cependant moins sélectif.²⁴⁹ Afin de mieux comprendre ce phénomène, son groupe a étudié l'effet de différents additifs sur la réaction de cyclopropanation impliquant le réactif diazoïque **151a** (Tableau 17).²⁵⁰ Un effet positif a été observé en utilisant 100 mol % de benzoate de méthyle. Celui-ci protégerait le catalyseur de Rh(II) d'une éventuelle décomposition. Or, de façon similaire, le TfNH₂ pourrait prévenir ou ralentir la décomposition du Rh₂(NTTL)₄.²⁵¹

Nous avons réalisé des analyses par RMN ¹H et par MS qui ne suggèrent aucune interaction entre le TfNH₂ et le Rh₂(NTTL)₄ dans le CDCl₃. Une interaction de type acide/base de Lewis est par contre observée par RMN ¹H lors de l'utilisation de base de Lewis comme la pyridine. Il se peut cependant que l'équilibre d'interaction entre le TfNH₂ et le Rh₂(NTTL)₄ soit plus rapide que le temps d'acquisition de l'appareil. Une interaction est toutefois observée par analyse RMN ¹³C entre le réactif diazoïque **298c** et le TfNH₂ (Figure 46). Or, le TfNH₂ pourrait agir en tant que groupement donneur de pont hydrogène avec l'un des deux groupements électroattracteurs du carbène métallique affectant la position des ligands sur le Rh(II). Cet équilibre pourrait rendre ce carbène métallique plus électrophile, ce qui expliquerait que seulement une quantité catalytique de TfNH₂ est nécessaire. De plus, le remplacement de TfNH₂ par le TfNMe₂ ne permet pas une augmentation de la sélectivité, démontrant ainsi l'importance des atomes d'hydrogène.

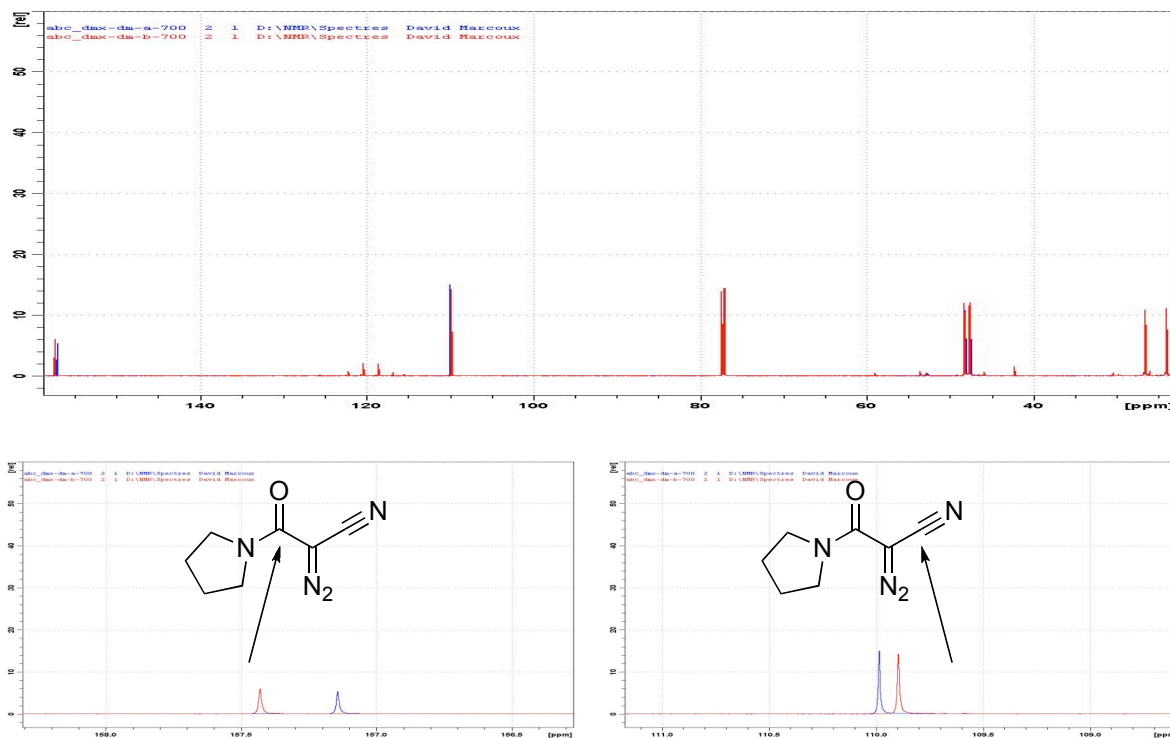


Figure 46. Interactions entre le réactif diazoïque **298c** et le TfNH₂ observées par analyse RMN ¹H : **298c** en bleu et **298c** + TfNH₂ en rouge

Une autre hypothèse se base sur l'interaction **298c**/TfNH₂ observé par RMN ¹H. Comme il en a été question au Chapitre 5, les réactifs diazoïques possèdent une charge négative en α des GEAs qui augmente la nature base de Lewis de ces GEAs. Ainsi, ils sont prompts à interagir par réaction acide/base de Lewis avec le catalyseur de Rh(II) par leur quatre sites basiques (Schéma 41). D'un autre côté, le Tableau 49 montre bien que l'addition d'une base de Lewis achirale n'augmente pas la sélectivité de la réaction et même la diminue dans certains cas. Le réactif diazoïque **298c**, qui est aussi une base de Lewis achirale, pourrait interagir avec le carbène de Rh(II), ce qui mènerait aux sélectivités de 86% ee et 91:9 rd (entrée 13, Tableau 48) (Schéma 66). L'ajout du TfNH₂ pourrait prévenir l'interaction entre la base de Lewis (réactif diazoïque **298c**) et le catalyseur. Comme le réactif diazoïque **298c** est additionné lentement au milieu réactionnel, sa

concentration est toujours faible, ce qui pourrait expliquer pourquoi seule une quantité catalytique de TfNH₂ est requise.

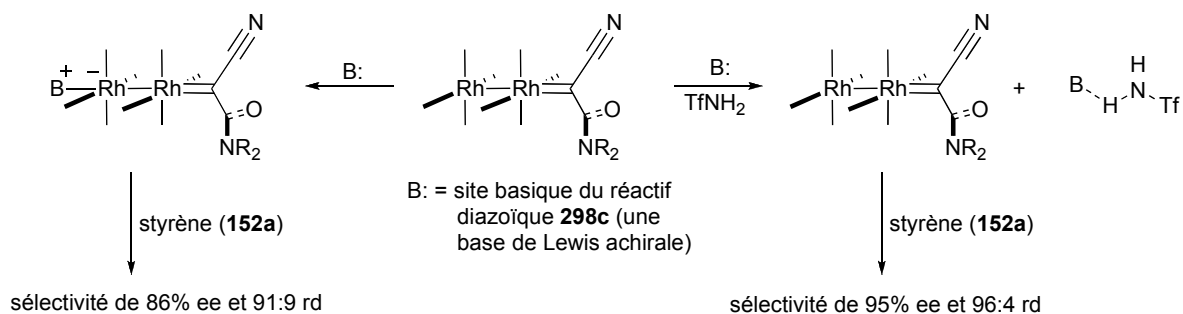
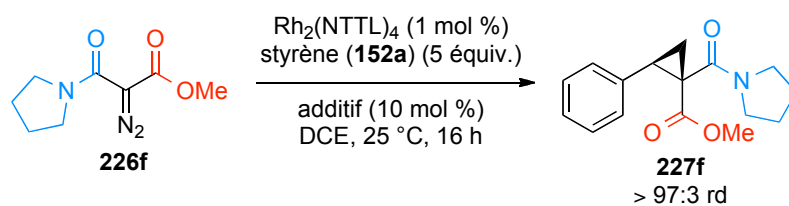


Schéma 66. Rôle potentiel du TfNH₂ dans la réaction de cyclopropanation

Nous avons aussi été intéressés à savoir si cet additif a le même effet dans d'autres réactions de cyclopropanation d'alcènes.²⁵² Nous avons donc étudié l'effet de divers additifs sur la sélectivité de la réaction permettant la formation du dérivé cyclopropanique **227f** (Tableau 50). De tous les additifs testés, le TfNH₂ est encore une fois l'additif optimal, augmentant peu significativement l'énantiosélectivité de 96,0% ee à 96,6% ee (entrée 8). L'utilisation de TfNH₂ n'a pas permis d'augmenter la réactivité du carbène métallique formé à partir du réactif diazoïque **226f**. En effet, de très faibles rendements sont toujours obtenus en présence d'alcènes aliphatiques. Néanmoins, ces résultats suggèrent que le TfNH₂ pourrait interagir préférentiellement avec le groupement cyano du carbène métallique plutôt qu'avec le groupement amide dans la réaction impliquant le réactif diazoïque **298c** dû à un effet plus faible du TfNH₂ sur la réaction impliquant **226f**.

Tableau 50. Étude de l'effet d'un additif achiral sur la sélectivité dans la réaction de cyclopropanation d'alcène utilisant le réactif diazoïque **226f**

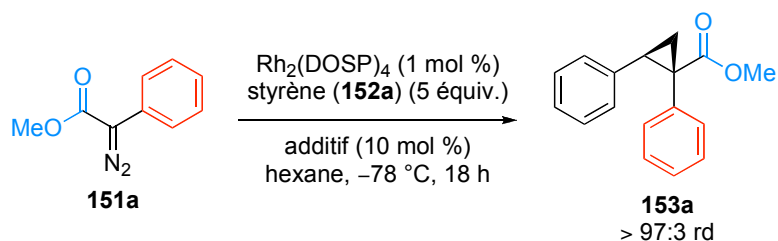


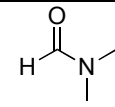
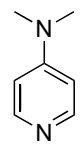
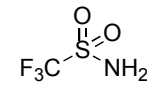
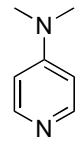
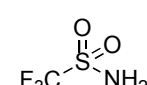
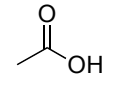
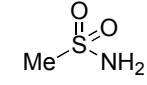

entrée	additif	résultats ^a	entrée	additif	résultats ^a
1	sans	79% 96% ee	6		62% 96% ee
2		0%	7		73% 96% ee
3 ^b		10%	8		78% 97% ee
4 ^b		14%	9		75% 95% ee
5		67% 96% ee	10		75% 92% ee

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale. ^b 1 mol % d'additif a été utilisé.

Nous avons par la suite examiné l'effet d'additifs achiraux sur la réaction utilisant le réactif diazoïque **151a** (Tableau 51). Malheureusement, aucun des additifs employés n'a permis d'augmenter les sélectivités. Dans le cas de TfNH₂, une forte diminution des sélectivités a été observée. Il est important de noter la faible stabilité de ce réactif diazoïque en présence de TfNH₂. Ce dernier est en mesure de décomposer le réactif diazoïque **151a** sans l'aide d'un métal. Par contre, des résultats précédemment rapportés dans la littérature suggèrent que d'autres types d'additifs sont requis pour les réactifs diazoïques possédant un groupement de type accepteur et un de type donneur.²⁵²

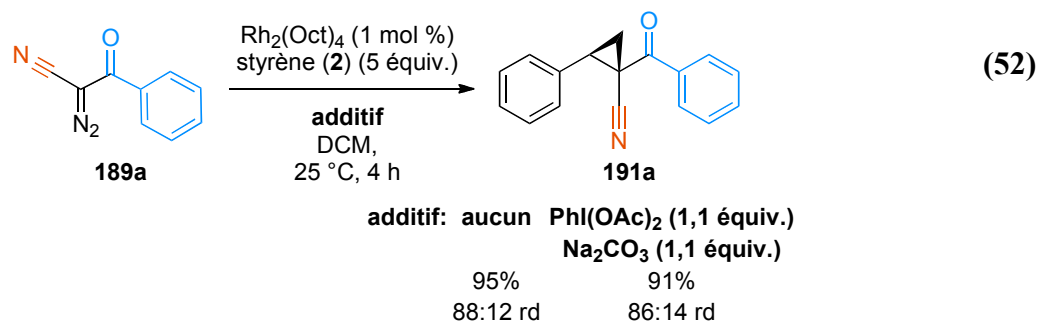
Tableau 51. Étude de l'effet d'additifs achiraux sur la sélectivité dans la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **151a**



entrée	additif	résultats ^a	entrée	additif	résultats ^a
1	sans	85% 88% ee	6		62% 85% ee
2		24% 86% ee	7		88% 78% ee
3 ^b		72% 88% ee	8 ^c		80% 78% ee
4		84% 88% ee	9		77% 82% ee
5		83% 86% ee			

^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ^1H du mélange réactionnel brut. % ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale. ^b 1 mol % d'additif a été utilisé. ^c 50 mol % d'additif a été utilisé.

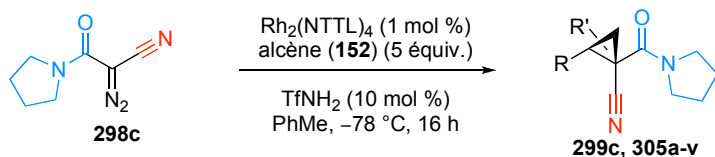
Cet effet d'additifs vient expliquer la différence de sélectivité qui avait été observée entre la réaction réalisée avec le réactif diazoïque **189a** (88:12 rd) et le dérivé d'ylure d'iodonium correspondant formé *in situ* (86:14 rd) (entrée 3, Tableau 28). En effet, réaliser la même réaction en utilisant le réactif diazoïque **189c** en présence des additifs requis pour la formation du dérivé d'ylure d'iodonium permet d'obtenir une sélectivité de 86:14 rd (éq. 52).²⁵²

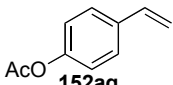
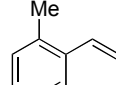
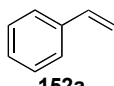
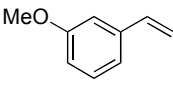
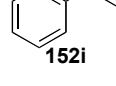
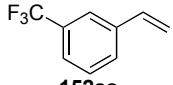
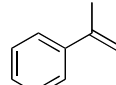
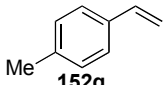

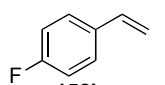
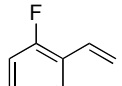
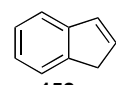
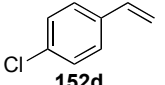
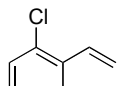
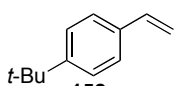
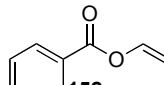
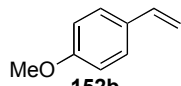
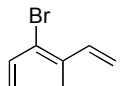
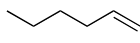


7.3.4. Étendue de la réaction

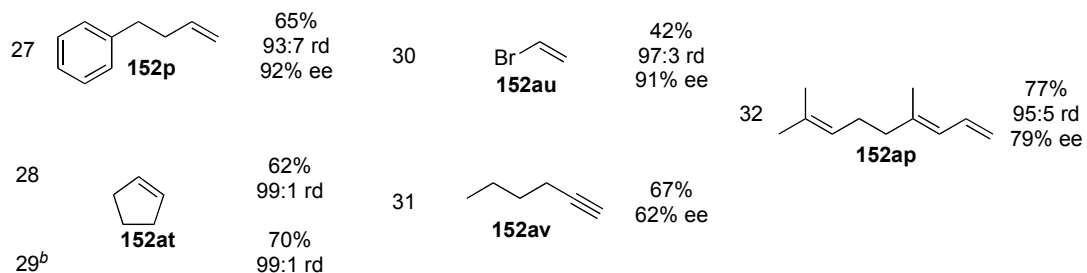
Avec ces résultats en main, nous avons soumis différents alcènes à nos conditions réactionnelles optimales (Tableau 51). Nous avons premièrement examiné l'effet de la nature électronique de la double liaison. Pour ce faire, des alcènes aromatiques substitués avec différents groupements en position *mé*ta et *para* modulant la densité électronique de l'oléfine ont été choisis (entrées 1-11). Nous avons observé la même tendance que précédemment où plus la double liaison est riche en électrons, plus le rendement de la réaction est élevé et accompagné d'une baisse de l'énantiosélectivité. Nous étions heureux d'observer que cette réaction ne semble pas être affectée par la présence d'un GEA appauvrissant l'alcène (entrées 11-12, 23-24). En effet, des rendements seulement légèrement inférieurs à celui obtenu avec le styrène (**152a**) sont observés dans ces cas. Même le pentafluorostyrène (**152ar**), une oléfine très pauvre en électrons, a réagi avec un bon rendement et d'excellentes sélectivités (entrée 12). Nous avons aussi été heureux d'obtenir le dérivé cyclopropanique correspondant dans d'excellents rendements et d'excellentes sélectivités à partir de l'hexène (**152o**) et du 4-phénylbutène (**152p**), des alcènes aliphatiques peu réactifs dans ce type de réaction (entrées 25-28). D'autres oléfines telles que **152as** réagissent dans ces mêmes conditions avec d'excellents résultats (entrée 23-24).

Tableau 52. Étendue de la réaction de cyclopropanation d'alcènes utilisant le réactif diazoïque **298c**



entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a	entrée	alcène	résultats ^a
1		74% 96:4 rd 95% ee	9	 152aq	84% 93:7 rd 94% ee	17	 152i	53% 95:5 rd 94% ee
2 ^b	 152a	80% 97:3 rd 96% ee	10	 152ad	81% 95:5 rd 92% ee	18 ^b	 152i	61% 95:5 rd 94% ee
3 ^c		87% 97:3 rd 97% ee	11	 152aa	65% 97:3 rd 94% ee	19	 152l	63% > 97:3 rd 95% ee
4	 152q	77% 97:3 rd 95% ee	12	 152ar	68% 98:2 rd 98% ee	20		71% 99:1 rd 87% ee
5	 152k	73% 97:3 rd 95% ee	13	 152z	70% 98:2 rd 96% ee	21 ^b	 152w	78% 99:1 rd 89% ee
6	 152d	75% 98:2 rd 96% ee	14	 152ae	62% 97:3 rd 94% ee	22 ^c		79% 99:1 rd 89% ee
7	 152r	70% 96:4 rd 96% ee	15		64% 98:2 rd 91% ee	23	 152as	68% 97:3 rd 86% ee
8	 152b	85% 91:9 rd 92% ee	16 ^b	 152j	71% 98:2 rd 91% ee	24 ^b		79% 98:2 rd 89% ee
						25		68% 93:7 rd ≥ 90% ee
						26 ^b	 152o	73% 93:7 rd ≥ 90% ee

suite...



^a Rendement isolé. rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale. ^b 2 mol % de catalyseur a été utilisé. ^c 5 mol % de catalyseur a été utilisé.

De manière à étudier l'effet de l'encombrement stérique, nous avons utilisé différents dérivés styréniques possédant des substituants en position *ortho* (entrées 13-18). Nous avons été étonnés d'observer que cette réaction n'est que très peu affectée par cet encombrement stérique. En effet, un bon rendement de 64% a été obtenu avec l'*o*-bromostyrène (**152j**), un substrat problématique dans plusieurs méthodologies de synthèse (entrée 15-16).^{137,184} Pour ce type de substrat, les rendements augmentent généralement avec la diminution de l'encombrement stérique tel que le démontre le rendement de 70% obtenu avec l'*o*-fluorostyrène (**152z**) (entrée 13).

La substitution de la double liaison n'a pas trop affecté le rendement de la réaction puisque des rendements légèrement inférieurs ont été obtenus avec l' α -méthylstyrène (**152l**) et l'indène (**152w**) (entrées 19-22).

D'autres oléfines ont aussi réagi dans cette réaction. C'est le cas du diène **152ap** (entrée 32). Bien que l'énantiosélectivité soit modérée (79% ee), le rendement de 77% et la diastéréosélectivité de 95:5 rd sont intéressants. Il est à noter que cette réaction est très efficace comme le démontre la réactivité avec le bromovinyle (**152au**) (entrée 30). Le rendement de 42% est dû à la volatilité du dérivé cyclopropanique correspondant. De plus, des dérivés cyclopropéniques sont accessibles avec cette méthodologie comme en fait foi la réaction avec le pentyne (entrée 31).

À quelques occasions, nous avons démontré que l'augmentation de la capacité de chargement a permis, en général, une amélioration des résultats (entrées 2, 3, 16, 18, 21, 22, 26, 29).

Nous avons été impressionnés par la vaste étendue de cette réaction. L'addition de TfNH₂ augmente très peu les rendements, ce qui semble démontrer que cet additif n'influence pas la nature électrophile du carbène de Rh(II). Nous croyons que la différence de réactivité du carbène métallique formé à partir du réactif diazoïque **226f** comparativement à celui formé à partir du réactif diazoïque **298c** réside dans sa conformation. En effet, l'hybridation de type sp de l'atome de carbone du groupement cyano ne permet que la conformation à l'intérieur du plan du carbène métallique (Figure 47). Cette propriété augmente le caractère électrophile du carbène métallique et explique la réaction avec des alcènes aliphatiques très peu réactifs dans ce type de réaction. Il est à noter que l'hybridation de type sp de l'atome de carbone du groupement cyano fait en sorte que celui-ci ne peut pas agir en tant que «groupement *trans*-directeur».

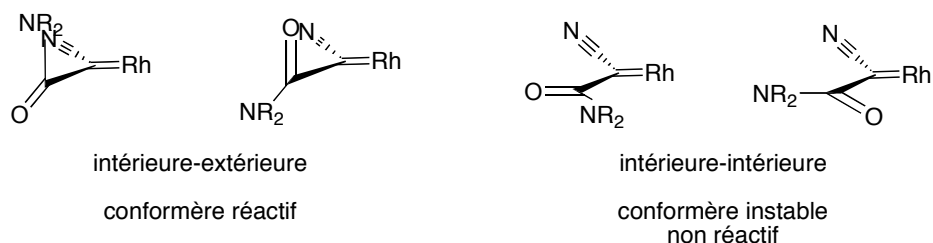


Figure 47. Conformation du carbène métallique formé à partir des réactifs diazoïques **298**

Nous avons été en mesure d'obtenir la stéréochimie absolue des dérivés cyclopropaniques **299c** et **305a-v** par analyse par diffraction des rayons-X du composé **305I** (Figure 48).

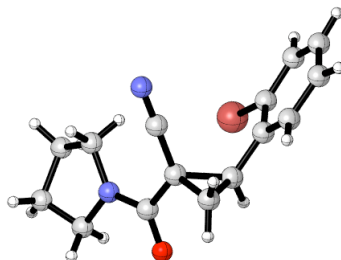


Figure 48. Structure du dérivé cyclopropanique **305I** déterminé par analyse par diffraction des rayons-X

Il est intéressant de remarquer que la stéréochimie absolue des dérivés cyclopropaniques **299c** et **305a-v** est la même que pour les dérivés cyclopropaniques **227c**, **260b-ad**. Le modèle d'état de transition postulé est présenté plus bas et se base sur les mêmes hypothèses que celles discutées au Chapitre 6 (Figure 49).

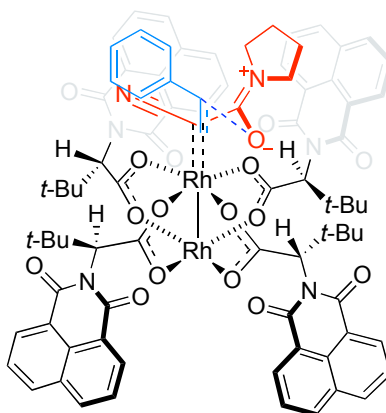


Figure 49. Modèle de l'état de transition postulé pour la réaction de cyclopropanation du styrène (**152a**)

7.3.5. Utilité synthétique des nouveaux dérivés cyclopropaniques

Comme discuté auparavant, le potentiel synthétique de ces nouveaux dérivés cyclopropaniques est vaste, tirant avantage de la versatilité du groupement cyano (Schéma 67). Nous avons alors été en mesure d'hydrolyser chimiosélectivement le groupement cyano à l'amide primaire correspondante.²⁵³ Celle-ci a ensuite pu être convertie au dérivé d'amide α -aminé cyclopropanique **306** suivant un réarrangement de Hoffman à l'aide d'un réactif d'iode hypervalent.²⁵⁴ Tel que mentionné précédemment, les dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques sont d'une grande utilité biologique. La stéréochimie relative du composé **306** a été déterminée hors de tout doute par une analyse par diffraction des rayons-X (Figure 50).

Par la suite, les groupements amide et cyano ont pu être réduits au composé diaminé correspondant par traitement avec le LAH. Une protection de l'amine primaire avec un groupement benzoyle a permis d'isoler le dérivé cyclopropanique **310** avec 81% de rendement conjointement avec un transfert complet de l'activité optique. Une réduction chimiosélective a été effectuée en utilisant 1 équivalent de DIBAL. L'aldéhyde ainsi obtenu a été réduit à l'alcool **307** pour faciliter son isolement. L'utilisation de 4 équivalents de DIBAL a permis de réduire complètement le groupement amide à l'amine correspondante et de partiellement réduire le groupement cyano. Subséquemment, la réduction de l'aldéhyde ainsi obtenu par NaBH₄ a donné le dérivé cyclopropanique **263** avec un rendement plutôt faible de 43% sur deux étapes.

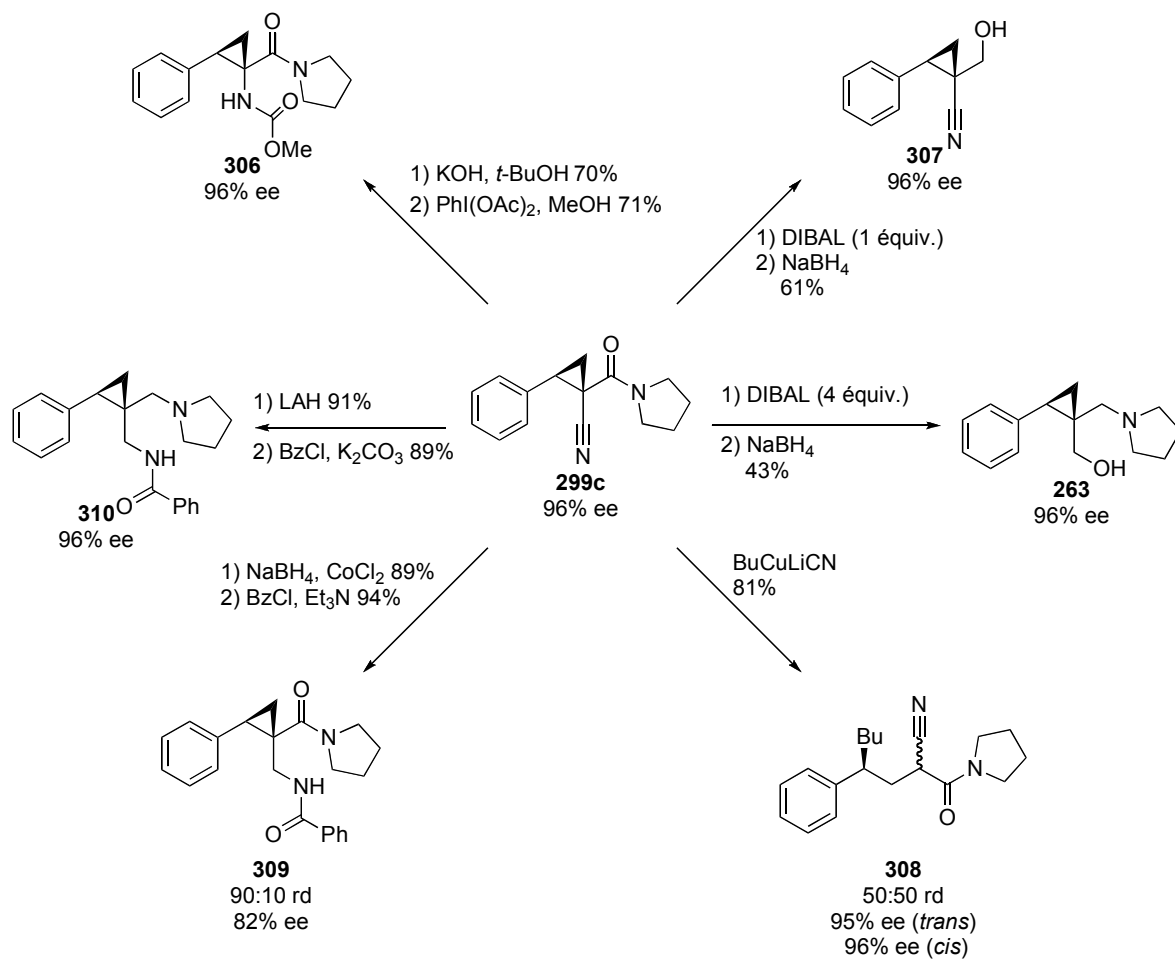


Schéma 67. Utilité synthétique du dérivé cyclopropanique **299c**

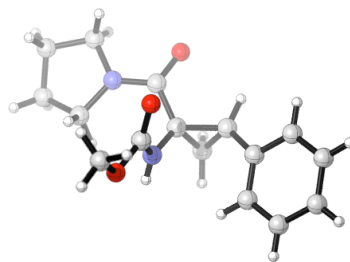
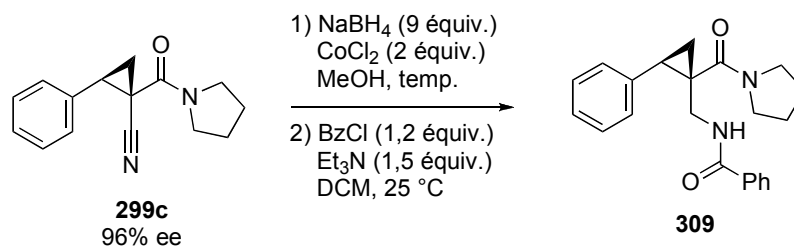


Figure 50. Structure du dérivé cyclopropanique **306** déterminé par une analyse par diffraction des rayons-X

La réduction chimiosélective du groupement cyano en présence du groupement amide a été effectuée à l'aide d'un mélange NaBH₄/CoCl₂.²⁵⁵ Une protection de l'amine primaire a fourni le dérivé d'amide β-aminé cyclopropanique **309** en 87% de rendement sur deux étapes. Cependant, un transfert incomplet de l'activité optique du substrat au produit a été observé, ce qui n'avait pas été le cas pour les réactions de réduction précédentes. Le grand exotherme de la réaction nous a poussé à effectuer cette réaction à des températures de réaction plus basses (Tableau 53). Heureusement, une diminution de la température réactionnelle à -78 °C a augmenté le transfert de la pureté optique (entrée 5). Le dérivé cyclopropanique **309** a donc été isolé en 85% de rendement sur deux étapes avec des sélectivités de 94% ee et 95:5 rd.

Tableau 53. Optimisation de la température de la réduction du groupement cyano du dérivé cyclopropanique **299c**



entrée	temp. (°C)	rdt (%) ^a	rd ^b	% ee ^c
1	25	84	90:10	82
2	0	78	90:10	86
3	-20	77	92:8	87
4	-40	89	94:6	91
5	-78	85	95:5	94

^a Rendement isolé. ^b rd déterminé par analyse RMN ¹H du mélange réactionnel brut. ^c ee déterminé par analyse SFC sur matrice stationnaire chirale.

Finalement, nous avons démontré que ce type de dérivé cyclopropanique est de nature électrophile puisqu'il réagit avec un réactif de type organocuvireux pour produire le composé linéaire **308** avec un transfert complet de la pureté optique.

7.4. Conclusion

Ce chapitre a passé en revue les différentes routes synthétiques permettant d'obtenir des dérivés cyclopropaniques substitués par un groupement cyano. Ainsi, une grande lacune dans la préparation de dérivés cyclopropaniques énanti enrichis possédant un groupement cyano a été soulevée.

Nous avons donc utilisé la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide afin de résoudre ce problème. Ainsi, nous avons découvert des conditions réactionnelles permettant la formation du dérivé cyclopropanique **299c** en 74% de rendement, 95% ee et 96:4 rd. Ce projet a aussi permis la découverte de l'ajout d'additifs achiraux permettant d'augmenter la sélectivité de diverses réactions de cyclopropanation catalysées par le Rh(II).

L'étendue de la réaction s'est avérée être excellente puisque la présence de GEAs et d'encombrement stérique en position *ortho* sur l'alcène aromatique a tout de même mené à de bons rendements isolés. De plus, les oléfines aliphatiques, qui sont reconnues comme des substrats peu réactifs dans ce type de réaction, ont permis d'obtenir les dérivés cyclopropaniques correspondants avec de bons rendements et de très bonnes sélectivités. Finalement, nous avons démontré la grande versatilité synthétique qu'offre le dérivé cyclopropanique **299c** par plusieurs transformations de groupements fonctionnels.

En somme, ce projet vient appuyer une autre fois le potentiel de la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide puisqu'elle résout des problèmes fréquents en réaction de cyclopropanation d'oléfines. Dans le prochain chapitre, d'autres applications de ce concept

seront proposées afin de trouver une solution à la synthèse stéréosélective de différents dérivés cyclopropaniques.

Chapitre 8 Applications de la capacité *trans*-directrice du groupement amide dans les réactions de cyclopropanation : travaux futurs catalysées par un complexe de Rh(II)

8.1. Introduction

Les trois derniers chapitres ont démontré l'efficacité de la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide à solutionner plusieurs problèmes dans le domaine de la cyclopropanation asymétrique d'oléfines. Le présent chapitre mettra en perspective des projets qui permettraient d'étudier davantage le mécanisme de cette réaction tout en démontrant que la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide peut aider à pallier à d'autres lacunes. Chacun de ces projets est inspiré par l'intérêt porté aux produits générés et par la volonté d'en apprendre plus sur le mécanisme des réactions de cyclopropanation (Schéma 68).

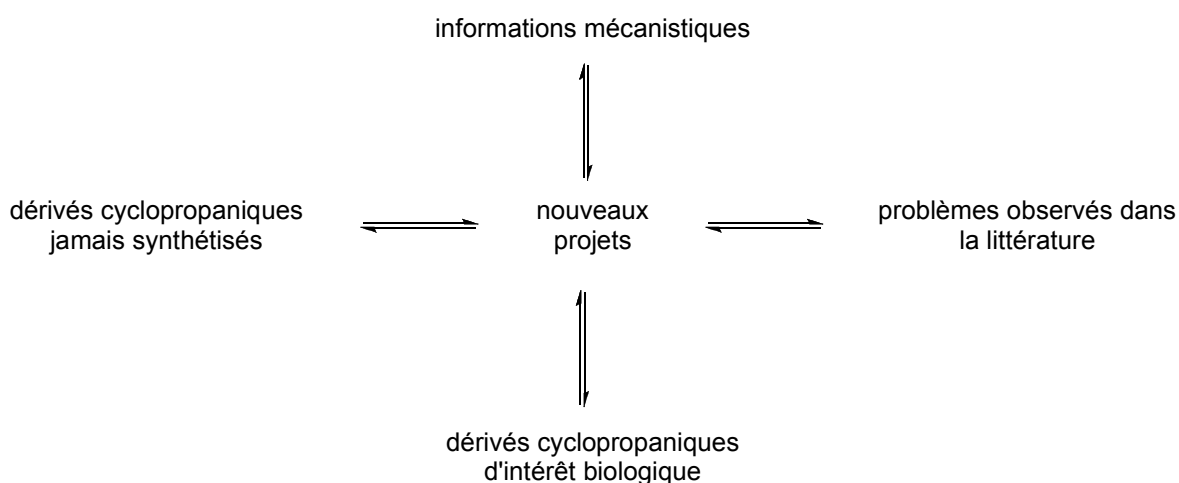


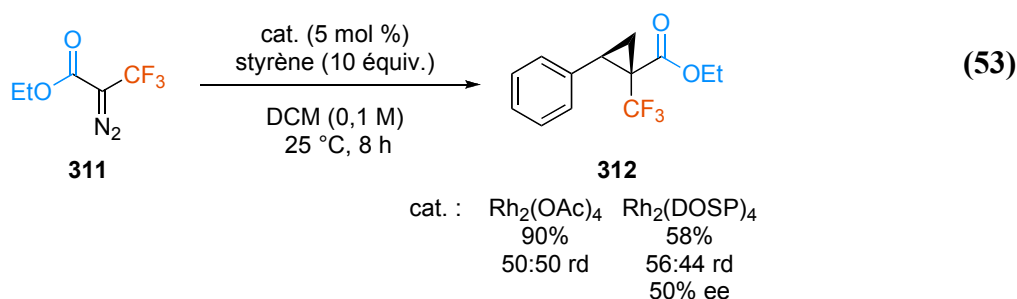
Schéma 68. Applications connexes des différents projets suggérés

8.2. Synthèse de dérivés d'acides α -trifluorométhyles cyclopropaniques

L'atome de fluor se retrouve dans plusieurs composés synthétiques tels que les colorants, les polymères, les produits agroalimentaires et les composés pharmaceutiques.²⁵⁶ En chimie médicinale, plusieurs bénéfices importants sont associés à l'incorporation d'atomes de fluor ou de groupements trifluorométhyle (CF_3) à une structure moléculaire donnée. L'augmentation de la sélectivité face à son site d'action, la diminution de la polarité ainsi que l'augmentation de la résistance métabolique d'une molécule donnée en sont quelques exemples.²⁵⁷ Le fluor peut aussi être utilisé en remplacement d'atomes d'hydrogène trop labiles dans le milieu corporel.²⁴⁸ Dans cette optique, il peut être intéressant de développer une méthode permettant d'incorporer de manière stéréosélective un groupement trifluorométhyle à des dérivés cyclopropaniques.

8.2.1. Travaux décrits dans la littérature

Dans cette optique, le groupe de Müller a décrit l'utilisation du réactif diazoïque **311** dans une réaction engendrant le dérivé cyclopropanique **312** correspondant avec 90% de rendement et 50:50 rd lorsque le $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ a été utilisé comme catalyseur (éq. 53).²⁵⁸

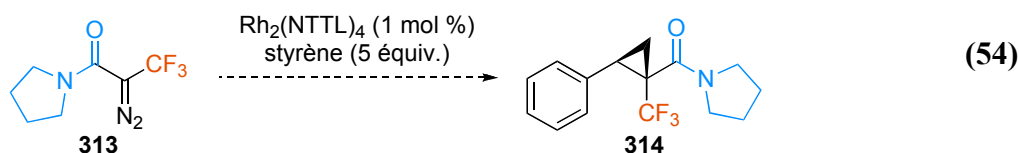


Cette très faible diastéréosélectivité a probablement fait en sorte qu'aucun catalyseur chiral à base de Rh(II) n'a permis d'obtenir ce produit avec une

énantiosélectivité élevée. Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide du $\text{Rh}_2(\text{DOSP})_4$ (éq. 52).

8.2.2. Stratégie suggérée

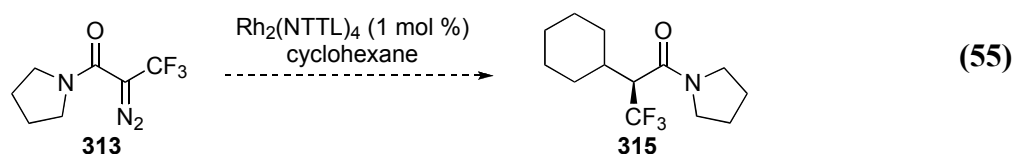
La stratégie suggérée est d'utiliser la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide afin d'obtenir une réaction beaucoup plus diastéréosélective. Le projet présenté au Chapitre 7 démontre bien la viabilité de cette proposition. De plus, l'expertise acquise au cours des travaux discutés dans cette thèse suggère que le groupement amide de type pyrrolidine et le $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ seraient un excellent point de départ vers une version énantiosélective de cette réaction (éq. 54).



Ce projet permettrait d'étudier un réactif diazoïque possédant un groupement accepteur par effet de résonance et un deuxième groupement accepteur par effet inductif. L'effet stérique du groupement CF_3 joue probablement un rôle important dans l'état de transition de cette réaction considérant qu'il ne peut agir en tant que «groupement *trans*-directeur». En effet, tout comme le groupement cyano (Chapitre 7), le groupement CF_3 ne peut qu'adopter une conformation intérieure au plan du carbène métallique. D'autre part, une vaste étendue de la réaction peut être envisagée dû à la nature électrophile élevée d'un carbène métallique possédant un groupement accepteur possédant une conformation à l'intérieur du plan de ce carbène.

Le groupe de Müller a aussi démontré que le réactif diazoïque **311** permet des réactions d'insertion de liens C-H. Il y a fort à penser que cette propriété sera aussi observée lors de l'utilisation du réactif diazoïque **313** (éq. 55). Les dérivés d'acides

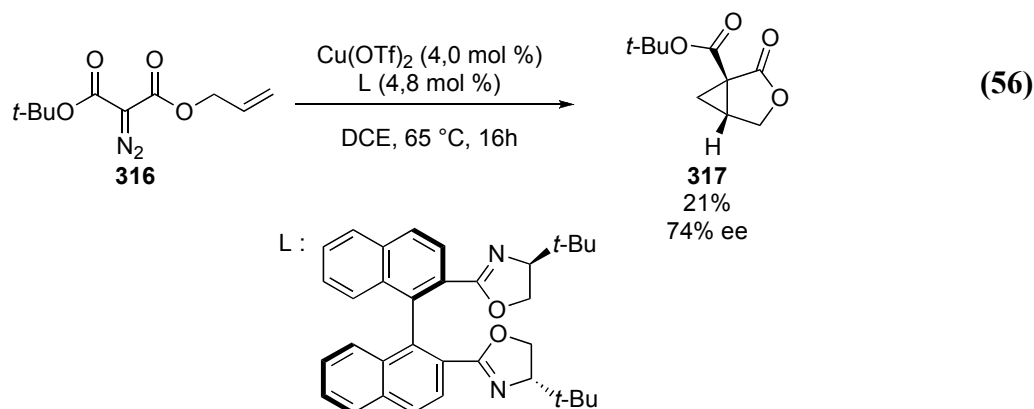
carboxyliques α -trifluorométhyles énantiomorphes ainsi obtenus sont des entités synthétiques importantes en chimie pharmaceutique (*vide supra*) et peu de méthodologies de synthèse permettent leur préparation.²⁵⁹ Cette méthodologie pourrait ainsi profiter de la grande versatilité du groupement amide du composé **315** pour former plusieurs synthons intéressants.



8.3. Synthèse de dérivés cyclopropaniques *via* une réaction intramoléculaire

8.3.1. Travaux décrits dans la littérature

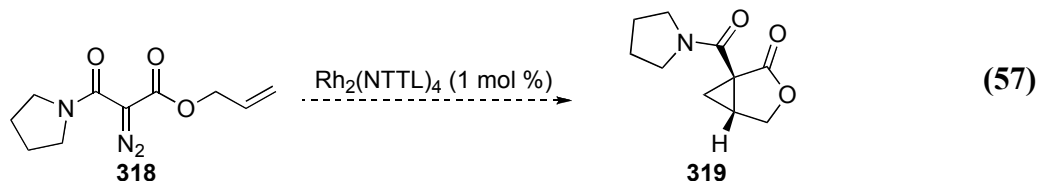
La réaction de cyclopropanation énantiosélective intramoléculaire avec des réactifs diazoïques possédant deux groupements de type accepteur est aussi une réaction constituée de nombreuses limitations dans la littérature.²⁶⁰



Jusqu'à maintenant, aucun système ne s'est montré efficace lorsque les groupements accepteurs sont des dérivés carboxyliques.²⁶¹ Le meilleur résultat emploie le réactif diazoïque **316** pour obtenir le dérivé cyclopropanique **317** correspondant en seulement 21% de rendement et 74% ee (éq. 56).²⁶²

8.3.2. Stratégie suggérée et résultats préliminaires

Comme il a été mentionné précédemment, les résultats obtenus au cours de cette thèse suggèrent que l'interaction entre le «groupement *trans*-directeur» et les ligands chiraux gère l'énantiosélectivité. Il serait ainsi intéressant d'étudier la réaction de cyclopropanation intramoléculaire en utilisant le réactif diazoïque **318** (éq. 57).



Cette réaction permettrait également de valider ou de fournir des pièces d'information sur le modèle de l'état de transition proposé aux Chapitres 6 et 7 (Figure 51).

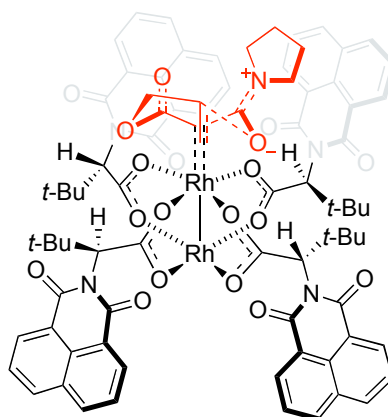


Figure 51. Modèle de l'état de transition de la réaction impliquant le réactif diazoïque **318**

La préparation du réactif diazoïque a été réalisée tel que présentée au Schéma 69. Cette synthèse débute par une réaction d'ouverture de l'acide de Meldrum (**320**) avec l'alcool allylique (**321**). L'acide **322** ainsi généré a été couplé avec la pyrrolidine et un transfert diazoïque permet ainsi d'obtenir le réactif diazoïque **318** désiré. Malheureusement, l'échelle à laquelle cette séquence synthétique a été réalisée n'a pas permis l'obtention d'une quantité adéquate du composé **318** pour tenter la réaction de cyclopropanation.

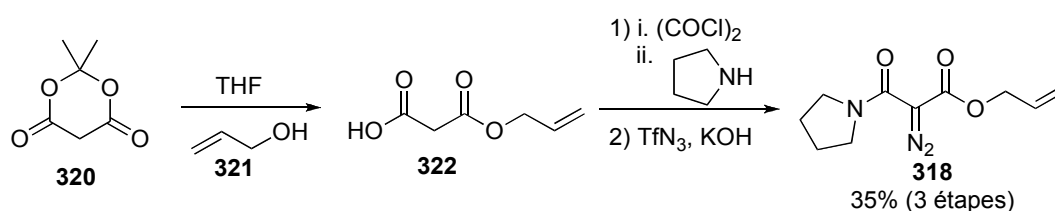


Schéma 69. Synthèse du réactif diazoïque **318**

8.4. Synthèse de dérivés d'acides phosphoriques α -aminés cyclopropaniques

8.4.1. Travaux décrits dans la littérature

Le groupement acide phosphorique est un groupement isostère du groupement acide carboxylique.²⁶³ Ainsi, ils sont souvent inter-convertis de manière à vérifier l'activité biologique résultante. Un bel exemple a récemment été publié par la compagnie Gilead qui s'est inspiré de BLN2061, préparé par Boehringer Ingelheim, afin de fabriquer la molécule **323**, plus active biologiquement (Figure 52).²⁶⁴ Ce type de dérivé d'acides phosphoriques α -aminés cyclopropaniques sont très prisés dans la littérature pour leur activité biologique.²⁶⁵

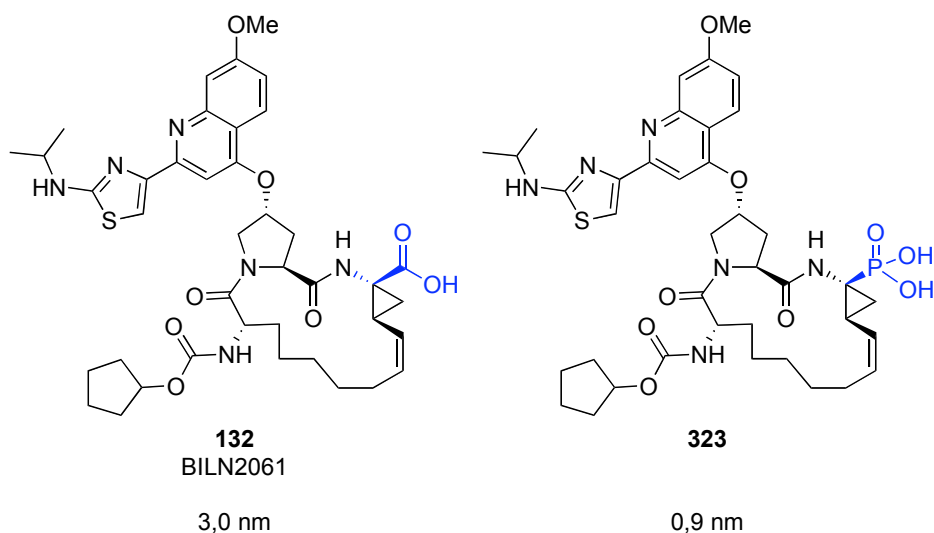


Figure 52. Inhibition à 50% de l'enzyme protéase VHC NS3

8.4.2. Stratégie suggérée et résultats préliminaires

Face à cet intérêt marqué envers les dérivés d'acides phosphoriques α -aminés cyclopropaniques, nous avons envisagé leur synthèse à partir du réactif diazoïque **324** (Schéma 70). Le dérivé cyclopropanique **325** ainsi obtenu pourrait être converti au dérivé d'acide phosphorique α -aminé cyclopropanique **327** en trois étapes synthétiques.

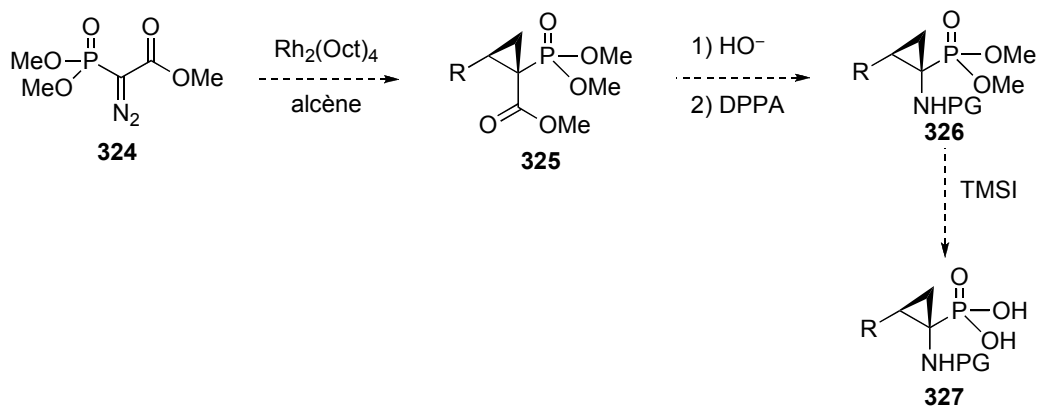
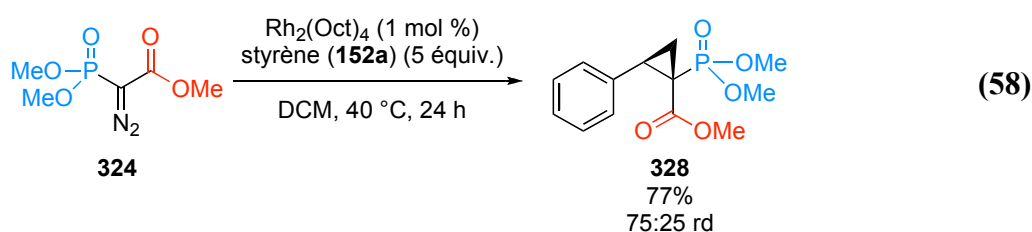
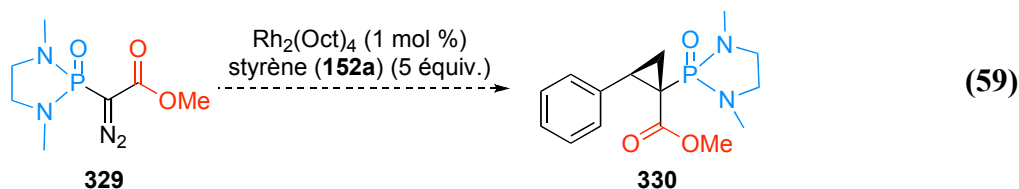


Schéma 70. Synthèse du dérivé d'acide phosphorique α -aminé cyclopropanique **327**

Un résultat préliminaire a été obtenu impliquant la réaction entre le réactif diazoïque **324** et le styrène. Une diastéréosélectivité modérée de 75:25 rd a ainsi été obtenue (éq. 58). Néanmoins, le groupe du Pr. Charette a démontré qu'il est possible d'augmenter une diastéréosélectivité de 86:14 rd obtenue avec le catalyseur $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ jusqu'à 98:2 rd en présence d'un catalyseur de Rh(II) chiral.¹⁵³ Une optimisation du catalyseur chiral serait alors à envisager.



Une alternative possible serait d'utiliser un groupement de type amide phosphorique plus polaire (**329**) (éq. 59). Son utilisation ne serait pas un problème compte tenu que plusieurs groupes ont rapporté son hydrolyse à l'acide phosphorique correspondant dans des conditions modérément douces (HCl, H₂O, dioxane, 25 °C, 5 h).²⁶⁶



L'avantage de ces groupements esters et amides phosphoriques est que plusieurs molécules chirales disponibles commercialement pourraient être utilisées en tant que copule chirale dans cette réaction. La Figure 53 présente quelques exemples.

Ces projets permettront de mieux comprendre la «capacité *trans*-directrice» des différents groupements. Ils viendront indiquer si la longueur du lien Y=O du «groupement *trans*-directeur» est importante. En effet, le lien C=O d'un groupement amide mesure

environ 1,23 Å tandis que le lien P=O d'un groupement ester phosphorique fait environ 1,45 Å.²⁶⁷

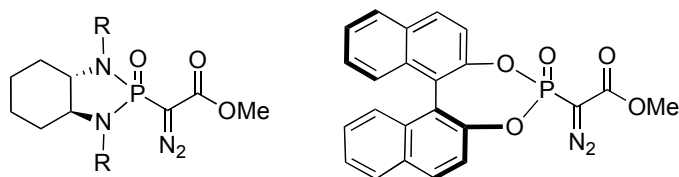
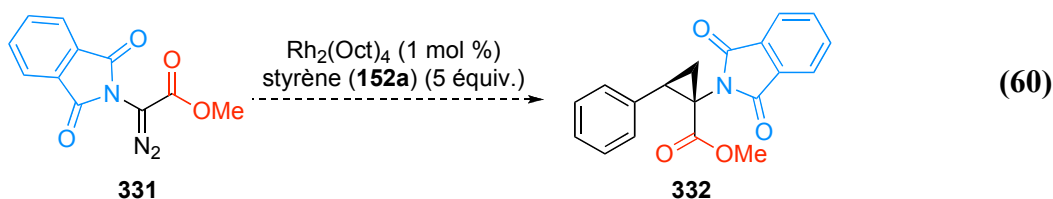
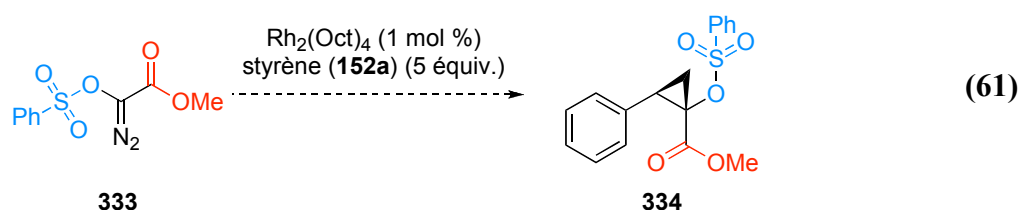


Figure 53. Exemples de réactifs diazoïques chiraux pouvant être utilisés

8.5. Synthèse de dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques et de dérivés d'acides α -hydroxylés cyclopropaniques

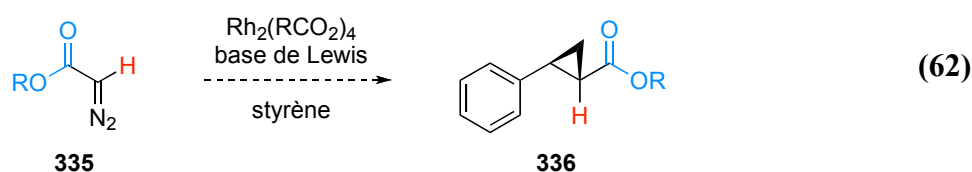
Ce processus vers une meilleure compréhension de la «capacité *trans*-directrice» pourrait se poursuivre en éloignant le groupement polaire d'un atome. Ainsi, les réactifs diazoïques **331** et **333** seraient intéressants pour cette étude. De plus, ces substrats permettraient l'accès rapide à des dérivés d'acides α -aminés cyclopropaniques et des dérivés d'acides α -hydroxylés cyclopropaniques (éq. 60-61). Aucune réaction radicalaire ne serait nécessaire afin d'obtenir le dérivé d'acide α -aminé cyclopropanique à partir de **334**, laissant entrevoir un transfert complet de la pureté optique du substrat au produit final.



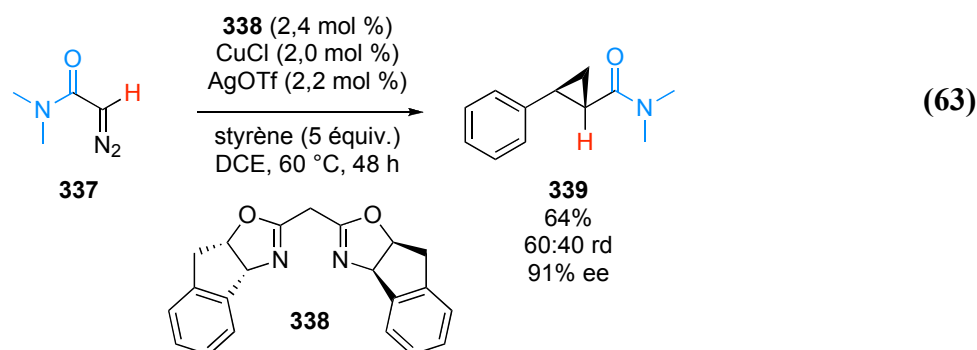


8.6. Études d'additifs dans la réaction de cyclopropanation catalysée au Rh(II)

Il serait aussi intéressant de poursuivre l'étude d'additifs dans des réactions de cyclopropanation catalysées au Rh(II). Dans un premier temps, la réaction utilisant les réactifs diazoïques de type **335** pourrait être examinée (éq. 62). Les catalyseurs de Rh(II), étant très actifs, n'ont jamais été démontrés comme étant efficaces dans cette réaction. Il serait alors possible de désactiver le catalyseur de Rh(II) par l'addition de différentes bases de Lewis. De cette manière, de meilleures sélectivités pourraient être obtenues.



Dans le cadre des présentes études doctorales, nous avons optimisé la réaction utilisant le réactif diazoïque **337** et le complexe **338**/CuOTf (éq. 63). L'effet d'additifs pourrait être évalué de manière à augmenter la diastéréosélectivité de cette réaction.



Ainsi, cette méthodologie de synthèse pourrait être appliquée à la préparation du produit naturel **343** (Schéma 71).²⁶⁸ Cette synthèse a été débutée lors des présentes études doctorales et elle est présentement poursuivie par William Bechera lors de ses études de maîtrise dans le groupe du Pr. Charette.

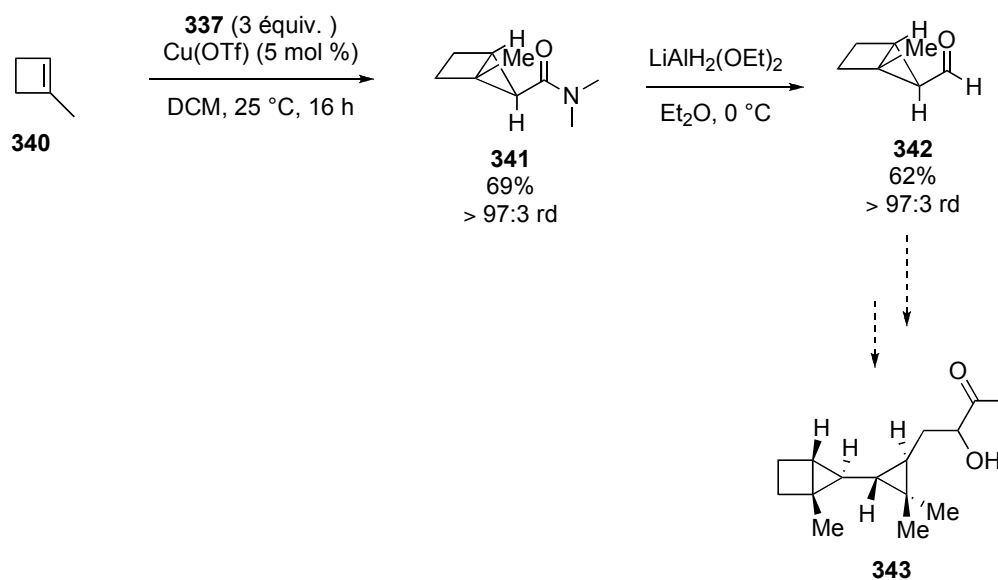
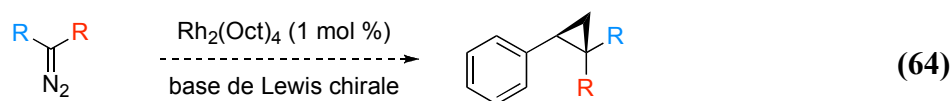


Schéma 71. Synthèse du dérivé cyclopropanique **342** en route vers le produit naturel **343**

Dans un deuxième temps, la manière dont ces additifs contribuent à augmenter les sélectivités doit être déterminée. Ainsi, il serait intéressant de voir l'effet de l'ajout d'une base de Lewis chirale sur une réaction catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ (éq. 64).



De la même manière, l'étude de l'utilisation d'acides de Brønsted chiraux dans la réaction impliquant le réactif diazoïque **299c** et le $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ permettrait d'établir si le TfNH_2 se trouve dans l'environnement chiral lors de la réaction. La Figure 54 présente différents acides de Brønsted chiraux qui pourraient être utilisés à cette fin.

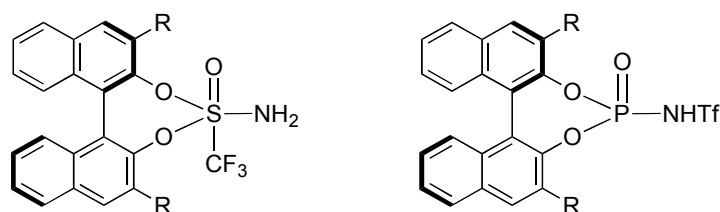


Figure 54. Différents acides de Brønsted chiraux pouvant être utilisés dans la réaction de cyclopropanation employant le réactif diazoïque **299c**

8.7. Conclusion

En somme, ce chapitre a émis plusieurs hypothèses poursuivant l'étude de la «capacité *trans*-directrice» de différents groupements en réaction de cyclopropanation. Ainsi, plusieurs problèmes rencontrés dans la littérature pourront être résolus, permettant d'obtenir des dérivés cyclopropaniques n'ayant jamais été synthétisés au-paravant. La détermination de la «capacité *trans*-directrice» par calcul computationnel est définitement à être envisagé. Elle représenterait la preuve la plus solide pour corroborer cette interaction. D'autres hypothèses se basant sur l'effet d'additifs chiraux et achiraux ont été suggérées, ce qui pourra mener vers une meilleure compréhension de leur mode d'action.

Chapitre 9 Conclusion générale

9.1. Partie 1 : Utilisation de sels de tétraarylphosphonium comme groupement de contrôle de la solubilité

Dans la première partie de cette thèse, il a été question de l'utilisation de supports en chimie organique pour faciliter la purification et l'isolement de produits réactionnels. Le Chapitre 1 a passé en revue les divers supports utilisés par les chimistes : les polymères insolubles et solubles, les liquides ioniques et les dérivés perfluoro-alkyles. Par la suite, il a été question d'un nouveau type de support introduit par le groupe du Pr. Charette : les sels de TAPs. Ces sels sont solubles dans des solvants comme le dichlorométhane et peuvent être quantitativement précipités d'une solution de DCM à l'aide d'éther diéthylique. Ainsi, ce groupe a démontré l'efficacité de ce type de support en y greffant plusieurs réactifs et catalyseurs qui ont pu être retirés du milieu réactionnel par une simple séquence de précipitation/filtration.

9.1.1. Synthèse de sels de tétraarylphosphonium fonctionnalisés

De manière à pouvoir lier des réactifs à ces sels de TAPs, un groupement fonctionnel doit être préalablement incorporé sur le dérivé de type TAP. Les méthodologies de synthèse des sels de TAP connues offrent cependant peu de tolérance face aux groupements fonctionnels. Nous avons donc étudié de nouvelles conditions réactionnelles approfondissant l'étendue de cette réaction.

En premier lieu, nous avons découvert des conditions réactionnelles catalysées par le Pd avec une bonne tolérance en groupements fonctionnels. Cette réaction n'utilise qu'une très faible quantité de catalyseur (1 mol %). Elle permet une réaction avec des dérivés de triflates, d'iodures et de bromures d'aryles afin d'obtenir le dérivé TAP correspondant avec d'excellents rendements. De plus, une simple filtration permet l'isolement des sels de TAP qui précipitent au cours de la réaction. Ainsi, il est possible de

former des monophosphoniums à partir de molécules dibromées. Le bromure d'aryle résultant peut donc être fonctionnalisé par un couplage au Pd.

En deuxième lieu, nous avons trouvé des conditions réactionnelles catalytiques en Ni permettant la synthèse de sels de TAP. Cette méthodologie de synthèse est de loin la plus efficace à ce jour et elle est utilisée par Soluphase inc. qui commercialise certains sels de TAP. Cette réaction tolère une variété de groupements fonctionnels comme les dérivés d'alcools benzyliques, de phénols libres, d'anilines protégées, d'amides secondaires, de cétones, d'aldéhydes, de phosphines et d'amines benzyliques protégées lorsque liés au motif phénylique. Elle utilise une faible quantité de NiBr₂ (2-5 mol %) et l'isolement du produit réactionnel est facilement réalisé par un simple lavage aqueux. De plus, les dérivés chlorures, bromures, iodures et triflates d'aryles sont tous réactifs, permettant d'obtenir le dérivé TAP correspondant avec d'excellents rendements.

9.1.2. Synthèse de la (-)-coniine sur support de type TAP

Nous avons tenté de démontrer l'utilité d'un support de type TAP dans la synthèse de petites molécules à polarité élevée. Pour ce faire, nous avons choisi d'adapter la synthèse de la (-)-coniine, effectuée par Michel Grenon lors de ses études doctorales dans le groupe du Pr. Charette, sur support de TAP. Cette synthèse utilise la formation hautement régio- et diastereosélective de dérivés pipéridines selon une méthodologie de synthèse développée dans ce groupe. Cette synthèse souffre néanmoins de rendements isolés plutôt modérés dû à la grande polarité de ces dérivés pipéridines. L'utilisation du support de type TAP a permis d'éviter la purification sur gel de silice et l'isolement des produits réactionnels a été effectuée par une simple séquence de précipitation/filtration. Ainsi, la synthèse de la (-)-coniine sur support de type TAP s'est avérée plus efficace que celle réalisée préalablement. Ce projet a aussi démontré que le motif TAP permet de contrôler la solubilité des composés qui y sont greffés même si ceux-ci sont très polaires.

9.2. Partie 2 : Les dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués

Dans la deuxième partie de cette thèse, il a été question des dérivés cyclopropaniques 1,1-disubstitués. Ce motif est présent dans une myriade de produits naturels et de composés synthétiques biologiquement actifs. Malgré le fait que plusieurs méthodologies de synthèse aient été imaginées pour leur préparation, la réaction de cyclopropanation entre une oléfine disponible commercialement et un carbène métallique disubstitué est l'une des stratégies les plus efficaces. Cette réaction a été démontrée comme étant très sélective lorsque le carbène métallique possède un groupement de type donneur et un de type accepteur. En général, la faible utilité synthétique du groupement donneur diminue l'intérêt du dérivé cyclopropanique ainsi obtenu. À l'opposé, les dérivés cyclopropaniques issus de la réaction entre une oléfine et un carbène métallique possédant deux groupements de type accepteur sont d'une grande versatilité synthétique. Cependant, cette réaction s'effectue avec un faible contrôle de la diastérosélectivité. Ainsi, peu de méthodologies de synthèse rapportent l'utilisation de ce type de carbène.

9.2.1. Mécanisme de la réaction de cyclopropanation entre un carbène métallique disubstitué et une oléfine

De manière à mieux comprendre ce problème, nous avons entrepris une étude du mécanisme de la réaction de cyclopropanation entre un carbène métallique et une oléfine. Nous avons alors apporté des preuves expérimentales favorisant un modèle de l'état de transition préalablement rapporté par le Pr. Doyle. Nos travaux ont prouvé l'existence d'une stabilisation par un «groupement *trans*-directeur» sur le carbène de Rh(II) et nous ont permis la découverte de la grande «capacité *trans*-directrice» du groupement amide en réaction de cyclopropanation. Finalement, nous avons démontré l'importance de la conformation extérieure par rapport au plan du carbène métallique du «groupement *trans*-directeur» afin qu'il puisse exercer son effet stabilisateur.

9.2.2. Synthèse de dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements carboxyliques géminaux

À l'aide des éléments clés appris lors de l'étude mécanistique, nous avons entrepris un raisonnement tentant d'expliquer pourquoi aucune méthodologie de synthèse n'a été en mesure de former des dérivés cyclopropaniques possédant deux groupements esters géminaux avec des sélectivités élevées. Nous avons alors émis quatre hypothèses pour résoudre ce problème. L'une d'entre elles, utilisant un carbène de Rh(II) possédant deux groupements distincts ayant des «capacités *trans*-directrices» différentes, s'est avérée la plus prometteuse. Nous avons alors utilisé la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide pour apporter une solution à ce problème. En utilisant le réactif diazoïque possédant un groupement amide et un groupement ester **227f** nous avons observé que la réaction catalysée par le $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ permet la formation du dérivé cyclopropanique correspondant en 79% de rendement, 96% ee et une diastéréosélectivité complète. L'étendue de la réaction s'est avérée bonne puisqu'une variété d'alcènes mono- et disubstitués ont réagi, permettant d'obtenir le produit correspondant avec de bons rendements et d'excellentes sélectivités. De plus, les dérivés cyclopropaniques préparés par cette méthodologie de synthèse sont très versatiles synthétiquement. Nous avons en effet réalisé plusieurs transformations de groupements fonctionnels de manière à obtenir des produits d'intérêt biologique. Ils ont également été très utiles pour la formation de six produits naturels de la famille des bisabolannes. Jusqu'à ce jour, cette approche constitue la plus efficace pour accéder à ces types de composés.

9.2.3. Synthèse de dérivés cyclopropaniques possédant un groupement cyano

Par la suite, nous nous sommes intéressés à la synthèse de dérivés cyclopropaniques possédant un groupement cyano et nous avons rapidement observé que peu de méthodologies de synthèse permettent leur formation. Nous avons alors entrepris la préparation asymétrique de dérivés α -cyanocarboxyliques cyclopropaniques. La «capacité *trans*-directrice» supérieure du groupement amide comparativement au groupement ester s'est avérée nécessaire pour un meilleur contrôle de la diastéréosélectivité. Une optimisation de la réaction a ensuite révélé que le dérivé cyclopropanique possédant un groupement de type amide dérivé de la pyrrolidine **299c** peut être obtenu avec 73% de rendement, 82% ee et 91:9 rd. D'autre part, nous avons observé un résultat fort inattendu où l'utilisation du réactif diazoïque **298c** contenant environ 15 mol % de TfNH₂ a permis l'obtention de **299c** avec des sélectivités de 96% ee et 97:3 rd. Des études sur le mode d'action de cet additif achiral suggèrent qu'il interagit avec le réactif diazoïque **298c**, prévenant ainsi une interaction entre les sites basiques de ce réactif et le catalyseur. Nous avons été heureux d'observer une grande étendue de la réaction. La nature électronique ainsi que l'encombrement stérique de la double liaison impliquée n'ont eu que peu d'impact sur le rendement et la sélectivité de la réaction. De plus, celle-ci fonctionne en présence d'alcènes aliphatiques qui sont reconnus comme étant peu réactifs dans ce type de réaction. Finalement, nous avons démontré l'utilité synthétique de ces nouveaux dérivés cyclopropaniques par plusieurs transformations de groupements fonctionnels. Nous avons également illustré l'accès rapide à des dérivés cyclopropaniques d'intérêt biologique.

9.2.4. Autres applications de la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide en réaction de cyclopropanation

La découverte de la «capacité *trans*-directrice» de différents groupes en réaction de cyclopropanations a permis de résoudre plusieurs problèmes dans ce domaine de la chimie organique. Dans le dernier chapitre de cette thèse, nous avons suggéré plusieurs projets qui permettraient de comprendre davantage le mécanisme de la réaction et le mode d'action de la «capacité *trans*-directrice». De plus, la «capacité *trans*-directrice» du groupement amide est utilisée afin de suggérer des solutions à d'autres problèmes existant dans la réaction de cyclopropanation d'alcènes.

Partie expérimentale

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous atmosphère inerte d'argon dans de la verrerie séchée un minimum de 8 heures à l'étuve à 120 °C ou à la flamme et refroidie sous un flux d'argon en utilisant les techniques standards.²⁶⁹ Tous les produits utilisés proviennent des sociétés Sigma-Aldrich Chemical Company, Strem Chemicals, Alfa Aesar, Oakwood Products et Akzo Nobel Chemicals et sont de «qualité réactif ou technique». La purification des produits est laissée à la discrétion du chimiste et, si nécessaire, se fait en accord avec les techniques standards.²⁷⁰ Les solvants usuels proviennent de VWR et sont de grade ACS ou HPLC. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés sur une colonne de type GlassContour system (Irvine CA). Les rendements rapportés sont des rendements isolés et, à moins d'avis contraire, renvoient aux produits purs isolés après distillation, chromatographie éclairée sur gel de silice, HPLC ou recristallisation.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice (Merck GF-UV254, 0.25 mm ou SiliCycle TLG-R10011B, 0.25 mm) imprégnées d'un indicateur de fluorescence sur support de verre. Après élution, les produits sont détectés à l'aide des révélateurs suivants : lampe UV, solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM), solution aqueuse de permanganate de potassium, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA), solution de *p*-anisaldehyde dans l'éthanol 95%, solution de vaniline dans l'éthanol 95% ou vapeur d'iode. Les chromatographies éclairées sur gel de silice sont réalisées selon la procédure de W. C. Still²⁷¹ et utilisent un gel de silice Merck 9385 ou Silicycle R10030B (40-63 µm; 230-240 mesh).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ¹H, ¹³C, ¹⁹F et ³¹P ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 MHz et 75 MHz), Bruker ARX-400 (400 MHz et 100 MHz), AV-400 (400 MHz, 100 MHz et 162 MHz (³¹P)), AV-300 (300 MHz, 75 MHz, 282 MHz (¹⁹F) et 121 MHz (³¹P)), AV-700 (700 MHz, et 150 MHz) utilisant des sondes BBO, QNP ou DUAL. Les déplacements chimiques sont exprimés en

ppm sur l'échelle δ et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré.²⁷² L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présentée en spécifiant le déplacement chimique du système, suivi de la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, sx = sextuplet, sp = septuplet, m = multiplet et br = large), de la ou des constante(s) de couplage, et de l'intégration. Tous les systèmes sont analysés comme des systèmes de premier ordre.^{273,274} Au besoin, l'exactitude des structures est confirmée par des expériences de type COSY, HMQC, HMBC, NOESY et DEPT135.

Les chromatographies analytiques en phase liquide à haute performance (HPLC) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent 1100 muni d'un détecteur UV à diode. La chromatographie en phase liquide à haute performance préparative a été effectuée à l'aide d'un appareil Agilent 1100 préparatif équipé d'un collecteur de fraction et d'un détecteur UV. Les chromatographies analytiques en phase fluide supercritique (SFC) ont été effectuées à l'aide d'un SFC Berger muni d'un détecteur UV à diode. Les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, l'éluant, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r). Les chromatographies en phase gazeuse (GC) ont été effectuées à l'aide d'un appareil Agilent, utilisant l'hydrogène comme gaz porteur (63 psi) et muni d'un détecteur à ionisation de flamme (FID). Dans tous les cas, les valeurs obtenues sont rapportées selon : le type de colonne, la température, la vitesse d'écoulement et le temps de rétention (t_r).

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Thomas Hoover et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil FT-IR Perkin-Elmer Spectrum One par ATR. Les bandes d'absorption importantes sont exprimées en cm^{-1} . Les pouvoirs rotatoires sont enregistrés sur un polarimètre Perkin-Elmer 341 à une longueur d'onde de 589 nm (raie D du sodium). Toutes les mesures ont été effectuées à la température ambiante dans une cellule d'un volume de 1,00 mL et d'un parcours optique de 1,0 dm. La concentration est exprimée en g/100 mL. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal sur des composés séchés sous vide au moins 24 heures avant l'analyse. Les spectres de masse de

haute ou basse résolution ont été effectués en utilisant la technique d'ionisation EI, ES, FAB, MAB ou APCI. La résolution de structure par diffraction des rayons-X a été réalisée à l'aide des appareils Enraf-Nonius CAD-3 et CAD-4 au Laboratoire de diffraction des rayons-X de l'Université de Montréal.

Les protocoles et la caractérisation des nouveaux produits mentionnés dans le cadre de la présente thèse seront décrits à l'Annexe 1. Par ailleurs, en accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, la caractérisation sera écrite en anglais pour être conforme avec les articles scientifiques publiés. Les données cristallographiques des différentes analyses par diffractions des rayons-X seront dans les Annexes suivantes.

Bibliographie

- (1) Ginisty, M.; Roy, M. N.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2542 et références citées.
- (2) Benaglia, M.; Puglisi, A.; Cozzi, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401.
- (3) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
- (4) Pour des revues sur les polymères insolubles, voir : a) James, I. W. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4855. b) Guiller, F.; Orain, D.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091. c) Lu, J.; Toy, P. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815. d) Brown, R. C. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3293
- (5) Pour des revues sur les polymères solubles, voir : a) Drewry, D. H.; Coe, D. M.; Poon, S. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 97. b) Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Bream, R. N.; Jackson, P. S.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3815. c) Bhalay, G.; Dunstan, A.; Glen, A. *Synlett* **2000**, 1846. d) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3217. d) McNamara, C. A.; Dixon, M. J.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3275.
- (6) Pour les polymères de type ROM, voir : a) Barrett, A. G. M.; Hopkins, B. T.; Kbbberling J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3301. b) Ikegami, S.; Hamamoto, H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 583.
- (7) Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Janes, M. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3777.
- (8) Pour des revues sur les supports de polymères inorganiques, voir : a) Lee, S.; Song, C. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3495. b) Lu, Z.; Lindner, E.; Mayer, H. A. *Chem Rev.* **2002**, *102*, 3543.
- (9) Pour des revues sur les liquides ioniques, voir : a) Tzschucke, C. C.; Markert, C.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R.; Bannwarth, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964. b) Miao, W.; Chan, T. H. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 897. c) Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174. d) Haumann, M.; Riisager, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1474.

-
- (10) Pour des exemples sélectionnés, voir : a) Chauvin, Y.; Mussmann L.; Olivier, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2698. b) Dyson, P. J.; Ellis, D. J.; Parker, D. G.; Welton, T. *Chem. Commun.* **1999**, 25. c) Dullius, J. E. L.; Suarez, P. A. Z.; Einloft, S.; de Souza R. F.; Dupont, J. *Organometallics* **1998**, *17*, 815. d) Zim, D.; de Souza, R. F.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *38*, 7071. e) Kaufmann, D. E.; Nouroozian M.; Henze, H. *Synlett* **1996**, 1091. f) Carmichael, A. J.; Earle, M. J.; Holbrey, J. D.; McCormac, P. B.; Seddon, K. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 997. g) Roh, E. J. *Chem. Commun.* **2000**, 837. h) Mizushima, E.; Hayashi, T.; Tanake, M. *Green Chem.* **2001**, *3*, 76.
- (11) a) Forrester, K. J.; Davis, J. H., Jr. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1621. b) Davis, J. H. Jr. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 1072.
- (12) Chakraborti, A. K.; Roy S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6902.
- (13) a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. b) Ramachary, D.B.; Chowdari, N.S.; Barbas III, C. F. *Synlett* **2003**, 1910.
- (14) Smiglak, M.; Reichert, W. M.; Holbrey, J. D.; Wilkes, J. S.; Sun, L. J.; Thrasher, S.; Kirichenko, K.; Singh, S.; Katrizky, A. R.; Rogers, R. D. *Chem. Commun* **2006**, 2554.
- (15) Garcia-Lorenzo, A.; Tozo, E.; Tojo, J.; Teijeira, M.; Rodriguez-Berrocal, F. J.; Gonzalez, M. P.; Martinez-Zorzano, V. S. *Green Chem.* **2008**, *10*, 508.
- (16) a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071. b) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772.
- (17) Vogt, M. Thèse de doctorat, Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule, Aachen, Allemagne, 1991.
- (18) Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, *266*, 72.
- (19) Pour une revue sur les supports de type perfluoro alkyle, voir : a) 9a, c. b) Horváth, I. T. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641-650. c) Betzemeier, B.; Knochel, P. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *206*, 61. d) de Wolf, E.; van Koten, G.; Deelman, B.-J. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 37. e) Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531.
- (20) Grigg, R.; York, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7255.

-
- (21) Zosel, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, *17*, 702.
- (22) a) Jessop, P. G.; Leitner, W. *Chemical Synthesis using Supercritical Fluids*; Wiley-VCH : Weinheim, 1999. b) DeSimone, J. M.; Murray, E. E.; Menciloglu, Y. Z.; McClain, J. B.; Romack, R. J.; Combes, J. R. *Science* **1994**, *265*, 356.
- (23) Ravishankara, A. R.; Solomon, S.; Turnipseed, A. A.; Warren, R. F. *Science* **1993**, *259*, 194.
- (24) a) Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692. b) Boezio, A. A.; Pytkowicz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260. c) Charette, A. B.; Boezio, A. A.; Côté, A.; Moreau, E.; Pytkowicz, J.; Desrosiers, J. N.; Legault, C. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1259. d) Côté, A.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5405. e) Charette, A. B.; Côté, A.; Desrosiers, J.-N.; Bonnaventure, I.; Lindsay, V. N. G.; Lauzon, C.; Tannous, J.; Boezio, A. A. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 881.
- (25) a) Réf. 7. b) Charette, A. B.; Janes, M. K.; Boezio, A. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2178.
- (26) Poupon, J. C.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1415.
- (27) E_N^T : paramètre de polarité empirique de Dimroth-Reichardt. Ce paramètre est une mesure du pouvoir polarisant d'un solvant basée sur l'absorption électronique de la plus longue longueur d'onde de la bêtaïne *N*-phénoxyde de pyridinium. Voir : Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2^e éd.; VCH : New York, 1990, 534 p.
- (28) Les contre-ions peuvent facilement être échangé par lavage en milieu aqueux avec un LiX où X est le contre-ions désirés. L'ordre d'échange de ces ions est $Cl^- < Br^- < I^- < ClO_4^- < PF_6^- < TfO^-$. Or, bien que l'ion chlorure puisse être déplacé par l'ion triflate, l'inverse n'est pas possible.
- (29) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769.
- (30) Marie-Noelle Roy mémoire de maîtrise, Université de Montréal, Canada, 2007.
- (31) Poupon, J. C.; Marcoux, D.; Cloarec, J. M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3591.

-
- (32) Moins de 15 ppm de Sn ont été détectés dans les produits de la réaction par analyse ICP-AES.
- (33) Stazi, F.; Marcoux, D.; Poupon, J.-C.; Latassa, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5011.
- (34) Pour une revue sur les cations lipophiliques de type phosphonium, voir : Ross, M. F.; Kelso, G. F.; Blaikie, F. H.; James, A. M.; Cochemé, H. M.; Filipovska, A.; Da Ros, T.; Hurd, T. R.; Smith, R. A. J.; Murphy, M. P. *Biochemistry (Moscow)* **2005**, *70*, 222.
- (35) Pour des exemples sur les cations lipophiliques de type ammonium, voir : a) Grinius, L. L.; Jasaitis, A. A.; Kadziauskas, Y. P.; Liberman, E. A.; Skulachev, V. P.; Topali, V. P.; Tsofina, L. M.; Vladimirova, M. A. *Biochim. Biophys. Acta* **1970**, *216*, 1. b) Bakeeva, L. E.; Grinius, L. L.; Jasaitis, A. A.; Kuliene, V. V.; Levitsky, D. O.; Liberman, E. A.; Severina, I. I.; Skulachev, V. P. *Biochim. Biophys. Acta* **1970**, *216*, 13. c) Liberman, E. A.; Topali, V. P.; Tsofina, L. M.; Jasaitis, A. A.; Skulachev, V. P. *Nature* **1969**, *222*, 1076.
- (36) Smith, R. A. J.; Porteous, C. M.; Gane, A. M.; Murphy, M. P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2003**, *100*, 5407.
- (37) a) Puccio, H.; Simon, D.; Cossee, M.; Criqui-Filipe, P.; Tiziano, F.; Melki, L.; Hindelang, C.; Matyas, R.; Rustin, P.; Koenig, M. *Nat. Genet.* **2001**, *27*, 181. b) Kaplan, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1999**, *96*, 10948.
- (38) Schapira, A. H.; Mann, V. M.; Cooper, J. M.; Krige, D.; Jenner, P. J.; Marsden, C. D. *Ann. Neurol.* **1992**, *32*, S116.
- (39) Nishikawa, T.; Edelstein, D.; Liang Du, X.; Yamagishi, S.-I.; Matsumura, T.; Kaneda, Y.; Yorek, M. A.; Beebe, D.; Oates, P. J.; Hammes, H.-P.; Giardino, I.; Brownlee, M. *Nature* **2000**, *404*, 787 et les références citées.
- (40) Kroemer, G.; Dallaporta, B.; Resche-Rignon, M. *Annu. Rev. Physiol.* **1998**, *60*, 619.
- (41) a) Smith, R. A.; Kelso, G. F.; James, A. M.; Murphy, M. P. *Meth. Enzymol.* **2004**, *382*, 45. b) Smith, R. A.; Porteous, C. M.; Coulter, C. V.; Murphy, M. P. *Eur. J. Biochem.* **1999**, *263*, 709. c) Fantin, V. R.; Leder, P. *Oncogene* **2006**, *25*, 4787. d)

- Modica-Napolitano, J. S.; Aprille, J. R. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2001**, *49*, 63. e) Rideout, D. C.; Calogeropoulou, T.; Jworski, J. S.; Dagnino, R. McCarthy, M. R. *Anti-Cancer Drug Des.* **1989**, *4*, 265.
- (42) Rideout, D.; Bustmante, A.; Patel, J. *Int. J. Cancer* **1994**, *57*, 247.
- (43) a) Sefkow, M.; Borsuk, N.; Wolff, M. O. *Chim. Oggi* **2001**, *19*, 19. b) Manabe, K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14465. c) Manabe, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807.
- (44) a) He, R.; Wang, X.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9466. b) He, R.; Ding, C.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4559.
- (45) a) Rein, T.; Pederson, T. M. *Synthesis* **2002**, 579. b) Hoffmann, R. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1411. c) Cristau, H.-J. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1299. d) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863. e) Maercker, A. *Org. React.* **1965**, *14*, 270. f) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654. g) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318.
- (46) a) Castro, B. R. *Org. React.* **1983**, *29*, 1. b) Horner, L.; Oediger, H.; Hoffmann, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1959**, 626, 26. c) Wiley, G. A.; Hershkowitz, R. L.; Rein, B. M.; Chung, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 964. d) Wiley, G. A.; Rein, B. M.; Hershkowitz, R. L. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 2509.
- (47) Hwang, L. K.; Na, Y.; Lee, J.; Do, Y.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 6166.
- (48) a) Wang, Y.; Lai, C. W.; Kwong, F. Y.; Jia, W.; Chan, K. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9433. b) Kwong, F. Y.; Lai, C. W.; Yu, M.; Tian, Y.; Chan, K. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10295. c) Kwong, F. Y.; Lai, C. W.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3537. d) Lai, C. W.; Kwong, F. Y.; Wang, Y.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4883. e) Kwong, F. Y.; Lai, C. W.; Tian, Y.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10285. f) Kwong, F. Y.; Chan, K. S. *Chem. Commun.* **2000**, *12*, 1069.
- (49) Goodson, F. E.; Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12441.

-
- (50) Pour des revues sur la synthèse de dérivés TAP, voir : a) Allen, D. W. *Organophosphorus Chem.* **2003**, 33, 1. b) Beletskaya, I. P.; Kazankova, M. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1391.
- (51) Horner, L.; Hoffmann, H. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 45.
- (52) Plumb, J. B.; Griffin, C. E. *J. Org. Chem.* **1962**, 26, 4711.
- (53) a) Bukachuk, O. M. *et al. J. Gen. Chem. USSR* **1980**, 50, 1404. b) Shevchuck, M. I., Bukachuk, O. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1982**, 52, 721. c) Shevchuck, M. I., Bukachuk, O. M., Zinzyuk, T. A. *J. Gen. Chem. USSR* **1985**, 55, 304.
- (54) Horner, L.; Moser, H. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 2789.
- (55) a) Horner, L.; Duda, U. M. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 59, 5177. b) Horner, L.; Mummmenthey, G.; Moser, H.; Beck, P. *Chem. Ber.* **1966**, 99, 2782. c) Hirusawa, Y.; Oku, M.; Yamamoto, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1957**, 30, 667.
- (56) Bien que très utilisée, cette réaction ne tolère que très peu la présence de groupements fonctionnels. Ceux ayant été tolérés sont les aldéhydes, les acides carboxyliques et les imines.
- (57) a) Matsumoto, K.; Hatano, K.; Umezawa, N.; Higuchi, T. *Synthesis* **2004**, 13, 2181. b) Allen, D. W.; Light, M. E.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Res.* **2002**, 537. c) Allen, D. W.; Coles, S. J.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Res.* **2000**, 71. d) Allen, D. W.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Abdul Malik, K. M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 572, 259. e) Dai, X.; Wong, A.; Virgil, S. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2597. f) Allen, D. W.; Hawkrigg, J.; Adams, H.; Taylor, B. F.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 335. g) Allen, D. W.; Li, X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1099. h) Allen, D. W.; Benke, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 2789. i) Combellas, C.; Marzouk, H.; Suba, C.; Thiebault, A. *Synthesis* **1993**, 8, 788. j) Cooper, M. K.; Downes, J. M.; Duckworth, P. A.; Tiekink, E. R. T. *Aust. J. Chem.* **1992**, 45, 595. k) Cooper, M. K.; Downes, J. M.; Duckworth, P. A. *Inorg. Synth.* **1989**, 25, 129. l) Affandi, S.; Green, R. L.; Hsieh, B. T.; Holt, M. S.; Nelson, J. H.; Alyea, E. C. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* **1987**, 17, 307.
- (58) Cassar, L.; Foà, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 74, 75.

-
- (59) a) Allen, D. W.; Cropper, P. E.; Nowell, I. W. *Polyhedron* **1999**, *8*, 1039. b) Allen, D. W.; Cropper, P. E. *Polyhedron* **1990**, *9*, 129. c) Allen, D. W.; Cropper, P. E.; Nowell, I. W. *J. Chem. Res.* **1987**, 298. d) Allen, D. W.; Cropper, P. E.; Smithurst, P. G.; Ashton, P. R.; Taylor, B. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1989. e) Allen, D. W.; Nowell, I. W.; March, L. A.; Taylor, B. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 2523. f) Allen, D. W.; Nowell, I. W.; March, L. A.; Taylor, B. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5479.
- (60) Pour la synthèse de vinyltriphénylphosphonium à partir de bromure vinylique et de triphénylphosphine, voir : a) Huang, C.-C.; Duan, J.-P.; Wu, M.-Y.; Liao, F.-L.; Wang, S.-L.; Cheng, C.-H. *Organometallics* **1998**, *17*, 676. b) Hinkle, R. J.; Stang, P. J.; Kovalsk, M. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5033. c) Stang, P. J.; Kovalsky, M. H.; Schiavelli, M. D.; Longford, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3347. d) Kovalsky, M. H.; Hinkle, T. J.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2783.
- (61) a) Ziegler, C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2941. (b) Melpoder, J. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 265.
- (62) a) Migita, T.; Nagai, T.; Kiuchi, K.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1983**, *56*, 2869. b) Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1980**, *53*, 1385.
- (63) Les dérivés iodures d'aryles ont été très utilisés. a) Cheng, Z.; Subbarayan, M.; Chen, X.; Gambhir, S. S. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2005**, *48*, 131. b) De la Torre, G.; Gouloumis, A.; Vazquez, P.; Torres, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2895. c) Bourgogne, C.; Le Fur, Y.; Juen, P.; Masson, P.; Nicoud, J.-F.; Masse, R. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 1025. d) Vicente, J.; Abad, J.-A.; Frankland, A. D.; Carmen, R. M. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3066. e) Clark, J. H.; Tavener, S. J.; Barlow, S. J. *J. Mater. Chem.* **1995**, *5*, 827. f) Lambert, C.; Gaschler, W.; Noll, G.; Weber, M.; Schmalzlin, E.; Brauchle, C.; Meerholz, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 964. Les bromures d'aryles donnent de faibles rendements en TAP. g) Clark, J. H.; Tavener, S. J.; Barlow, S. J. *J. Mater. Chem.* **1995**, *5*, 827.
- (64) Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 590.

-
- (65) Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343.
- (66) Marcoux, D.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2967.
- (67) Travaux effectués par Marie-Noëlle Roy chez Soluphase inc.
- (68) Les groupements cétones sont partiellement convertis en acétals cycliques avec l'éthylène glycol lors de la réaction. La déprotection est possible en milieu acide, voir la partie expérimentale.
- (69) Les groupements aldéhydes sont totalement convertis en acétals cycliques avec l'éthylène glycol lors de la réaction. La déprotection est possible en milieu acide sur le système biphenyle seulement, voir la partie expérimentale.
- (70) a) Cooper, M. K.; Downes, J. M.; Duckworth, P. A.; Tiekink, E. R. T. *Aust. J. Chem.* **1992**, *45*, 595. b) Cotton, F. A.; Faut, O. D.; Goodgame, D. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 344.
- (71) Allen, D. W.; Cropper, P. E. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *435*, 203.
- (72) a) Tsou, T. T.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6319. b) Tsou, T. T.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7547.
- (73) a) Cohen, T.; Cristea, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 748. b) Cohen, T.; Schambach, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189.
- (74) Bontempelli, G.; Magno, F.; Schiavon, G.; Corain, B. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 2579.
- (75) Barnes, J. C.; Duncan, C. S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1972**, 923.
- (76) Nefzi, A.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449.
- (77) a) Geysen, H. M.; Meloen, R. H.; Barteling, S. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1984**, *81*, 3998. b) Houghten, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, *82*, 5131.
- (78) Pour des revues de la littérature sur la synthèse à l'aide de supports de polymères organiques insolubles, voir : a) Brown, R. C. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3293. b) Brown, R. C. D. *Contemp. Org. Synth.* **1997**, *4*, 216. c) Baldwin, J. J.; Henderson, I. *Med. Res. Rev.* **1996**, *16*, 391. d) Balkenhohl, F.; von dem Bussche-Hunnefeld, C.; Lansky, A.; Zechel, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 2288. e) Cowley, P. M.; Rees, D. C. *Curr. Med. Chem.* **1997**, *4*, 211. f) Vaino, A.

- R.; Janda, K. D. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 579. g) Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2091.
- (79) Tietze, L. F.; Steinmetz, A.; Balkenhohl, F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 1303.
- (80) Pour des revues de la littérature sur la synthèse à l'aide de supports de polymères organiques solubles, voir : a) Toy, P. H.; Janda, K. D. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 546. b) Gravert, F. J.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 489. c) Fischer, P. M.; Zheleva, D. I. *J. Pept. Sci.* **2002**, *8*, 529.
- (81) Han, H.; Wolfe, M. M.; Brenner, S.; Janda, K. D. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1995**, *92*, 6419.
- (82) Chen, S.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8724.
- (83) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675.
- (84) a) Lee, K. J.; Angulo, A.; Ghazal, P.; Janda, K. D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1859. b) Lopex-Pelegrin, J. A.; Janda, K. D. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1917.
- (85) Miao, W.; Chan, T.-H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3251.
- (86) Pour des revues de la littérature sur la synthèse à l'aide de supports de type perfluoroalkyles, voir : a) Horvth, I. T. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 641. b) Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531. c) Zhang, W. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4475. d) Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174.
- (87) Studer, A.; Hadida, S.; Ferrito, R.; Kim, S.-Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science* **1997**, *275*, 823.
- (88) Miura, T.; Goto, K.; Hosaka, D.; Inazu, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2047.
- (89) Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.
- (90) Pour une étude mécanistique, voir : Charette, A. B.; Grenon, M. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694.
- (91) a) Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677. b) Charette, A. B.; Grenon, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5792. c) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8499. d) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163. e) Charette, A.

- B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908. f) Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 245.
- (92) Pour l'utilisation d'hydruure en tant que nucléophile sans l'utilisation de pyridine, voir : Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18.
- (93) a) Lemire, A.; Beaudoin, D.; Grenon, M.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2368. b) Lemire, A.; Grenon, M.; Pourashraf, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3517. c) Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13873. d) Barbe, G.; St-Onge, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5497. e) Focken, T.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2985. f) Sales, M.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5773. g) Pelletier, G.; Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4791. h) Larivée, A.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3955.
- (94) Aref Ratemi, résultats non publiés.
- (95) Ce changement de contre-ions n'influence pas la solubilité des sels de TAP de manière significative.
- (96) Freund, A. *J. für Prakt. Chem.* **1881**, *26*, 625.
- (97) Meyer, V. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1876**, *180*, 192.
- (98) Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 1347.
- (99) a) de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7836. b) Rappoport, Z., Ed. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*: Wiley-Interscience: New York, 1995.
- (100) a) Coulson, C. A.; Moffit, W. E. *J. Chem. Phys.* **1947**, *15*, 151. b) Coulson, C. A.; Moffit, W. E. *Philos. Mag.* **1949**, *40*, 1. c) Flygare, W. H. *Science* **1963**, *140*, 1179. d) Peters, D. *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1539.
- (101) Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229.
- (102) Faust, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2251.
- (103) Faust, R.; Knaus, G.; Siemeling, U. *World Records in Chemistry*; Quadbeck Seeger, H.- J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 1999, p. 95.
- (104) Davies, H. M. L.; Nagashima, T.; Klino III, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 823.

-
- (105) a) Shunji, T.; Atsushi, S.; Keitaro, H. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1999**, *34*, 660. b) Akihiro, H.; Takushi, M.; Keitaro, H. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1990**, *16*, 376.
- (106) Tan, L.; Yasuda, N.; Yoshikawa, N.; Hartner, F. W.; Eng, K. K.; Leonard, W. R.; Tsay, F.-R.; Volante, R. P.; Tillyer, R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8027.
- (107) a) Brackmann, F.; de Meijere, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4538. b) Gnad, F.; Reiser, O. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1603. c) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433. d) Jimenez, A. I.; Cativiela, C.; Aubry, A.; Marraud, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9452.
- (108) a) Pirrung, M. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 711. b) Hoffman, N. E.; Yang, S. F.; Ichihara, A.; Sakamura, S. *Plant Physiol.* **1982**, *70*, 195. c) Pirrung, M. C.; McGeehan, G. M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 1044. d) Pirrung, M. C.; Trinks, U. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 857.
- (109) a) Goudreau, N.; Cameron, D. R.; Bonneau, P.; Gorys, V.; Plouffe, C.; Poirier, M.; Lamarre, D.; Llinàs-Brunet, M. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 123. b) Llinàs-Brunet, M.; Bailey, M. D.; Ghio, E.; Gorys, V.; Halmos, T.; Poirier, M.; Rancourt, J.; Goudreau, N. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6584. c) Lamarre, D. *et al. Nature* **2003**, *426*, 186.
- (110) Pour des revues sur la chimie des dérivés cyclopropaniques électrophiles et donneurs-accepteurs, voir : a) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321. b) Reissig, H.-U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. c) Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y.-C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165. d) Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 66.
- (111) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642.
- (112) Pour des revues sur la synthèse stéréosélective de dérivés cyclopropaniques, voir : a) Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977. b) Doyle, M. P.; McKervey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds: From Cyclopropanes to Ylides*; Wiley :

- New York, 1998. c) Davies, H. M. L.; Antoulinakis, E. G. *Org. React. (N.Y.)* **2001**, 57, 1. d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7041.
- (113) a) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A.; Prityskaya, T. S. *Org. Khim.* **1989**, 25, 2244. b) Kulinkovich, O. G.; Sviridov, S. V.; Vasilevski, D. A. *Synthesis* **1991**, 234. c) Kulinkovich, O.G. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2004**, 53, 1065.
- (114) Corey, E. J.; Achyutha, R. S.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9345.
- (115) Corey E. J.; Chayskovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 867.
- (116) Li, A.-H.; Dai, L.-X. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341.
- (117) a) Papageorgiou, C. D.; de Dios, M. A. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4641. b) Bremeyer, N.; Smith, S. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2681. c) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240.
- (118) a) Taylor, R. E.; Ameriks, M. K.; LaMarche, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2057. b) Taylor, R. E.; Engelhardt, R. C.; Yuan, H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1257. c) Taylor, R. E.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 601. d) Taylor, R. E.; Engelhardt, F. C.; Schmitt, M. J.; Yuan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2964. e) Kalkofen, R.; Brandau, S.; Wibbeling, B.; Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6667. f) Risatti, C. A.; Taylor, R. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 6671.
- (119) a) Zriba, R.; Bezzene-Lafollee, S.; Guibe, F.; Guillerez, M. G. *Synlett* **2005**, 2362. b) Bezzene-Lafollee, S.; Guibe, F.; Villar, H.; Zriba, R. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6931.
- (120) Charette, A. B.; Côté, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12721.
- (121) Charette, A. B.; Wilb, N. *Synlett* **2002**, 176.
- (122) Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Faucher, A. M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3375.
- (123) Il a récemment été suggéré que la réaction entre un réactif diazoïque et le Pd(II) génère un complexe dont la nature se situe entre celle d'un carbène métallique et

- celle d'un carbénoïde, voir : Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. *Organometallics* **2000**, *19*, 5529.
- (124) a) Davies, H. M. L. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2459. b) Davies, H. M. L. *Curr. Org. Chem.* **1998**, *2*, 463.
- (125) a) Davies, H. M. L.; Nagashima, T.; Klino, J. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 823. b) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133.
- (126) a) Davies, H. M. L.; Townsend, R. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6595. b) Davies, H. M. L.; Boebel, T. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8189.
- (127) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897.
- (128) a) Davies, H. M. L.; Kong, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4203. b) Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5287.
- (129) a) Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, *451*, 417. b) Davies, H. M. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6422. c) Davies, H. M. L.; Beckwith, R. E. J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861.
- (130) a) Olson, J. P.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 573. b) Davies, H. M. L.; Calvo, R. L.; Townsend, R. J.; Ren, P. D.; Churchill, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4261. c) Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4871. d) Davies, H. M. L.; Stafford, D. G.; Hansen, T.; Churchill, M. R.; Keil, K. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2035. e) Davies, H. M. L.; Doan, B. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8501. f) Davies, H. M. L.; Hedges, L. M.; Matasi, J. J.; Hansen, T.; Stafford, D. G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4417. g) Davies, H. M. L.; Stafford, D. G.; Doan, B. D.; Houser, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3326. h) Davies, H. M. L.; Hodges, L. M.; Thornley, C. T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2707. i) Davies, H. M. L.; Ahmed, G.; Churchill, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10774. j) Davies, H. M. L. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 5203.
- (131) a) Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312. b) Nikolai, J.; Loe, O.; Dominiak, P. M.; Gerlitz, O. O.; Autschbach, J.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10763. c) Dai, X.; Wan, Z. L.; Kerr, R. G.; Davies, H. M. L.

- J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1895. d) Dai, X.; Davies, H. M. L. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2449. e) Davies, H. M. L.; Walji, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1733. f) Davies, H. M. L.; Doan, B. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 657. g) Davies, H. M. L.; Matasi, J. J.; Hodges, L. M.; Huby, N. J. S.; Thornley, C.; Kong, N.; Houser, J. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1095. h) Davies, H. M. L.; Doan, B. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3967.
- (132) Bykowski, D.; Wu, K. H.; Doyle, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16038.
- (133) Ichinose, M.; Suematsu, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 3121.
- (134) a) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173. b) Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Synlett* **1994**, 353.
- (135) Reddy, R. P.; Lee, G. H.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3437.
- (136) a) Denton, J. R.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 787. b) Denton, J. R.; Cheng, K.; Davies, H. M. L. *Chem. Commun.* **2008**, 1238. c) Denton, J. R.; Sukumaran, D.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2625. d) Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5013. e) réf. 135. f) Davies, H. M. L.; Lee, G. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2117.
- (137) Muller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Flack, H. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1725.
- (138) a) Panne, P.; DeAngelis, A.; Fox, J. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2987. b) DeAngelis, A.; Dmitrenko, O.; Yap, G. P. A.; Fox, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7230.
- (139) O'Bannon, P. E.; Dailey, W. P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7341.
- (140) Le groupement sur le réactif diazoïque se plaçant majoritairement en position *trans* sur le dérivé cyclopropanique correspondant est de couleur bleue. Le rapport diastéréomérique (rd) est représenté en fonction de ce groupement. Cette nomenclature sera utilisée tout au long de cette thèse.
- (141) Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4133.
- (142) Zhu, S.; Perman, J. A.; Zhang, X. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8460.

-
- (143) a) Réf. 141 b) Muller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347. c) Doyle, M. P.; Hu, W. H. *Arkivoc* **2003**, *15*. d) Doyle, M. P.; Davies, S. B.; Hu, W. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1145.
- (144) a) Muller, P.; Allenbach, Y. F.; Grass, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2007. b) Muller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Grass, S. *Synlett* **2005**, 1397. c) Muller, P.; Chappellet, S. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 1010. d) Muller, P.; Allenbach, Y. F.; Chappellet, S.; Ghanem, A. *Synthesis* **2006**, 1689.
- (145) Lin, W.; Charette, A. B. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1547.
- (146) Pour diverses synthèses, voir : a) Réf. 127. b) Burgess, K.; Ho, K.-K.; Moye-Sherman, D. *Synlett* **1994**, 575. c) Cativiela, C.; Diaz-de Villegas, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 645. d) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Fang, G.; Ferrara, M.; Hynd, G.; Porcelloni, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1433. e) Adams, L. A.; Aggarwal, V. K.; Bonnert, R. V.; Bressel, B.; Cox, R. J.; Shepherd, J.; de Vincente, J.; Walter, M.; Whittingham, W. G.; Winn, C. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9433.
- (147) a) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2313. b) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2327. c) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 4468.
- (148) Charette, A. B.; Wurz, R. *J. Mol. Cat.* **2003**, *196*, 83.
- (149) Moreau, B.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18014.
- (150) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1262.
- (151) a) Lifchits, O.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2809. b) Lifchits, O.; Alberico, D.; Zakharian, I.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6838.
- (152) Poirier, M.; Mémoire de maîtrise, Université de Montréal, 2009.
- (153) Lindsay, V. N. G.; Lin, W.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, sous presse.
- (154) Yamawaki, M.; Tsutsui, H.; Kitagaki, S.; Anada, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9561.
- (155) Lin, W.; Lindsay, V.; Charette, A. B. manuscrit en préparation.
- (156) Doyle, M. P. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 919.

-
- (157) Le Co(II) et le Pd(II) sont les seuls métaux de transition de cette liste faisant exception. Leur mécanisme de décomposition de réactifs diazoïques ainsi que de réaction de cyclopropanation sont différents. Pour plus d'information, voir réf. 112b.
- (158) a) Pirrung, M. C.; Morehead, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8162. b) Maas, G. *Top. Curr. Chem.* **1987**, *137*, 76. c) Padwa, A.; Kumpe, K. E. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5385.
- (159) Kodadek a néanmoins amené plusieurs évidences favorisant l'existence de carbènes de Rh(II), voir : Maxwell, J. L.; Brown, K. C.; Bartley, D. W.; Kodadek, T. *Science* **1992**, *256*, 1544.
- (160) a) Park, S.-B.; Sakata, N.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 303. b) Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y. *Chem. Lett.* **1996**, 1071.
- (161) a) Shishkov, I. V.; Rominger, F.; Hofmann, P. *Organometallics* **2009**, *28*, 1049. b) Straub, B. F.; Hofmann, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1288.
- (162) McGarrity, J. F.; Smyth, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7303.
- (163) McGarrity, J. F. « Basicity, Acidity and Hydrogen Bonding » dans *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*; Patai, S., Éd.; Wiley : New York; Partie 1, Chapitre 6.
- (164) Doyle, M. P.; Dorow, R. L.; Buhro, W. E.; Griffin, J. H.; Tamblyn, W. H.; Trudell, M. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 44.
- (165) Doyle, M. P. « Metal Carbene Complexes in Organic Synthesis : Diazo Decomposition-Insertions and Ylide Chemistry » dans *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; Hegedus, L. S., Éd.; Peragmon Press : New York, 1995; Vol. 12, Chapitre 5.
- (166) Maxwell, J. L.; Brown, K. C.; Bartley, D. W.; Kodadek, T. *Science* **1992**, *256*, 1544.
- (167) Drago, R. S.; Long, J. R.; Cosmane, R. *Inorg. Chem.* **1982**, *21*, 2196.

-
- (168) Pour une revue sur les carbènes métalliques, voir : Gallop, M. A.; Roper, W. R. *Adv. Organomet. Chem.* **1986**, *25*, 121.
- (169) D'autres types de carbène métallique sont acceptés. Pour une discussion sur les carbènes de type Roper, voir : a) Whited, M. T.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1607.
- (170) Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6577.
- (171) a) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Macromol. Chem.* **1971**, *141*, 161. b) Handbook of Metathesis; Grubbs, R. H. Édité.; Wiley : New-York, 2003.
- (172) Harvey, D. F.; Lund, K. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8916.
- (173) a) Shankar, B. K. R.; Shechter, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2277. b) Doyle, M. P.; Griffin, J. H.; Baheri, V.; Dorow, R. L. *Organometallics* **1984**, *3*, 53.
- (174) Pour des réactions intramoléculaires, voir : a) Doyle, M. P.; Khalinin, A. V. *Synlett* **1995**, 1075. b) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Ham, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Loh, K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906.
- (175) Pour des réactions intermoléculaires, voir réf. 129.
- (176) Pour une réaction d'amination d'un lien C-H 1°, voir : a) Huard, K.; Lebel, H. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222. b) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198.
- (177) a) Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Pho, H. Q.; Mahapatro, S. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1017. b) Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Oon, S.-M.; Pho, H. Q.; van der Heide, F. R.; Veal, W. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3384.
- (178) Davies, H. M. L.; Panaro, S. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4871.
- (179) a) Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Wandless, T. J.; Ham, N. K.; Brinker, D. A.; Eagle, C. T.; Loh, K.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1906. b) Maxwell, J. L.; O'Malley, S.; Brown, K. C.; Kodadek, T. *Organometallics* **1992**, *11*, 645. c) 173b
- (180) Pour quelques exemples, voir : a) Demonceau, A.; Saive, E.; de Froidmont, Y.; Noels, A. F.; Hubert, A. J.; Chizhevsky, I. T.; Labanova, I. A.; Bredgadze, V. I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2009. b) O'Bannon, P. E.; Daily, W. P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3096.

-
- (181) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* Wiley & Sons : New York, 1976, pp. 95-98.
- (182) Nowlan, D. T.; Gregg, T. M.; Davies, H. M. L.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15902.
- (183) Pour une discussion du mécanisme de la réaction de cyclopropanation catalysée par un complexe de porphyrine et de Rh(II), voir : Réf. 166.
- (184) Marcoux, D.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 10155.
- (185) a) Hansen, J.; Davies, H. M. L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 545. b) 127
- (186) Anada, M.; Kitagaki, S.; Hashimoto, S. *Heterocycles* **2000**, *52*, 875.
- (187) Wynne, D. C.; Olmstead, M. M.; Jessop, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7638.
- (188) Les valeurs d'élongation des liens C=O ont été sélectionnées dans la base de données Sadtlter.
- (189) a) Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4014. b) Danishefsky, S.; McKee, R.; Singh, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4783.
- (190) Corey, E. J.; Gant, T. G. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, *35*, 5373.
- (191) a) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8242. b) Kang, Y.-B.; Tang, Y.; Sun, X.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 299. c) Christie, S. D. R.; Davoile, R. J.; Jones, R. C. F. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2683.
- (192) a) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16014. b) Pohlhaus, P. D.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1057. c) Min, S.; Yang, Y. H.; Bo, X. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1893. d) Bernard, A. M.; Frongia, A.; Piras, P. P.; Secci, F.; Spiga, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4565. e) K. Fuchibe, Y. Aoki, T. Akiyama, *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 538. f) Pohlhaus, P. D.; Sanders, S. D.; Parsons, A. T.; Li, W.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8642.
- (193) a) Kang, Y.-B.; Sun, X. L.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3918. b) Cardona, F.; Goti, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7832. c) Sibi, M. P.; Ma, Z. H.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764. d) Ganton, M. D.; Kerr, M.

- A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8554. e) Young, I. S.; Kerr, K. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 139. f) Young, I. S.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 3023.
- (194) Pour d'autres réactions, voir : a) Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 689. b) Ivanova, O. A.; Budynina, E. M.; Grishin, Y. K.; Trushkov, I. V.; Verteletskii, P. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5329. c) Lebold, T. P.; Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3770. d) Dias, D. A.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3694. e) Sapeta, K.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2081.
- (195) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051.
- (196) Pour une revue des différentes synthèses de la sertraline, voir : Williams, M. ; Quallich, G. *Chem. Ind.* **1990**, *10*, 315.
- (197) a) Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9253. b) Doyle, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 850.
- (198) a) Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schroeder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968. b) Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483.
- (199) Sapeta, K.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8597.
- (200) Kang, Y.-B.; Sun, X. L.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3918.
- (201) Pour des exemples de réactions de cyclopropanation utilisant des dérivés d'ylure d'iodonium, voir : a) Müller, P.; Allenbach, Y. F.; Chappelet, S.; Ghanem, A. *Synthesis* **2006**, 1689. b) Réf. 147a. c) Ghanem, A.; Lacrampe, F.; Schuring, V. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 216. d) Ghanem, A.; Müller, P. *Chirality* **2005**, *17*, 44. e) Müller, P. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 243. (f) Müller, P.; Allenbach, Y.; Robert, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 779. (g) Müller, P.; Ghanem, A. *Synlett* **2003**, *12*, 1830. h) Réf. 147b. i) Batsila, C.; Kostakis, G.; Hadjiarapoglou, L. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5997. j) Müller, P.; Bolea, C. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1093. k) Georgakopoulou, G.; Kalogiros, C.; Hadjiarapoglou, L. P. *Synlett* **2001**, 1843. l) Dauban, P.; Saniere, L.; Tarrade, A.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**,

- 123, 5189. m) Müller, P.; Fernández, D. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 947. n) Moriarty, R. M.; Vaid, R. K. *Synthesis* **1990**, 431.
- (202) Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 470.
- (203) Espino, C. G.; Fiori, K. W.; Kim, M.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378.
- (204) Pour des utilisations du Rh₂(esp)₂ en réaction de cyclopropanation, voir : a) Bonge, H. T.; Hansen, T. *Synlett* **2007**, 55. b) Gonzalez-Bobes, F.; Fenster, M. D. B.; Kiau, S.; Kolla, L.; Kolotuchin, S.; Soumeillant, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 813. c) Bonge, H. T.; Pinteau, B.; Hansen, T. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3670.
- (205) Goudreau, S. R.; Marcoux, D.; Charette, A. B. *Org. Synth.* procédure soumise.
- (206) a) Ikeno, T.; Sato, M.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **1999**, 1345. b) Yamada, T.; Ikeno, T.; Sekino, H.; Sato, M. *Chem. Lett.* **1999**, 719. c) Ikeno, T.; Nishizuka, A.; Sato, M.; Yamada, T. *Synlett* **2001**, 406. d) Ikeno, T.; Sato, M.; Sekino, H.; Nishizuka, A.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2139. e) Ikeno, T.; Iwakura, I.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 2151. f) Ikeno, T.; Iwakura, I.; Yabushita, S.; Yamada, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 517. g) Fukuda, T.; Katsuki, T. *Synlett* **1995**, 825. h) Fukuda, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7201.
- (207) a) Nishiyama, H.; Park, S. B.; Haga, M.; Aoki, K.; Itoh, K. *Chem. Lett.* **1994**, 1111. b) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Matsumoto, H.; Park, S.-B.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2223. c) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Sugawara, Y.; Matsumoto, H.; Aoki, K.; Itoh, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 1247. d) Nishiyama, H. *Enantiomer* **1999**, *4*, 569.
- (208) Pour des exemples de projection de chiralité à relais, voir : a) Sibi, M. P.; Stanley, L. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *16*, 3353. b) Sibi, M. P.; Prabakaran, N. *Synlett* **2004**, 2421.
- (209) a) Réf. 184. b) Marcoux, D.; Goudreau, S. R.; Charette, A. B. manuscrit en préparation.
- (210) **227a** : R_f0,35 (100%, Et₂O). Rh₂(NTTL)₄ : R_f0,20 (100%, Et₂O).

-
- (211) Pour l'utilisation de TfN_3 , voir : a) Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252. b) Wurz, R. P.; Lin, W.; Charette, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8845.
- (212) Malheureusement, l'analyse de l'excès énantiomère n'a pas pu être réalisé.
- (213) Box, V. G. S.; Marinovic, N.; Yiannikouros, G. P. *Heterocycles* **1991**, *32*, 245.
- (214) Parsons, A. T.; Campbell, M. J.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2541.
- (215) Kozikowski, A. P.; Zhao, L.; Zhang, A.; Wang, C. Z.; Flippen-Anderson, J.; Johnson, K. M. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 58.
- (216) a) Kornet, M. J.; Thio, P. A.; Tan, S. I. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3637. b) Brown, H. C.; Heim, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912.
- (217) Ninomiya, K.; Shiori, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151.
- (218) Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett* **1998**, 163.
- (219) a) Krapcho, A. P.; Glynn, G. A.; Grenon, B. J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 215. b) McMurry, J. *Org. React.* **1976**, *24*, 187. c) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 805. d) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, 893.
- (220) Yamaguchi, K.; Kazuta, Y.; Abe, H.; Matsuda, A.; Shuto, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9255.
- (221) *The Chemistry of Amides*; Zabicky, J., Éd. Wiley-Interscience: New York, 1970.
- (222) Gassman, P. G.; Hodgson, P. K. G.; Balchunis, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1275.
- (223) Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918.
- (224) a) Sakai, T.; Nishimura, K.; Hirose, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965**, *38*, 381. b) Honwad V. K.; Rao, A. S. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 2921. c) Damodaran N. P.; Dev, S. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4113. d) Nagumo, S.; Irie, S.; Hayashi K.; Akita, H. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1175. e) Vyvyan, J. R.; Loitz, C.; Looper R. E.; Mattingly, C. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2461.
- (225) a) Stevens, K. L.; Lundin, R. E.; Teranishi, R. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 381. b) Flath, R. A.; Lundin, R. E.; Teranishi, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 295. c) Thomas,

- A. F. *Chem. Commun.* **1967**, 947. d) Bertele, E.; Schudei, P. *Helv. Chim. Acta.* **1967**, *50*, 2445.
- (226) a) Bohlman, F.; Lonitz, M. *Chem. Ber.* **1978**, *111*, 843. b) McEnroe, F. J.; Fenical, W. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1661. c) Fusetani, N.; Sugano, M.; Matsunaga, S.; Hashimoto, K. *Experientia* **1987**, *43*, 1234. d) Wright, A. E.; Pomponi, S. A.; McConnell, O. J.; Kohmoto, S.; McCarthy, P. J. *J. Nat. Prod.* **1987**, *50*, 976. e) Ohno, M.; Todoriki, R.; Yamamoto, Y.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 1590. f) Asaoka, M.; Shima, K.; Fujii, N.; Takei, H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4757. g) Rucker, G.; Breitmaier, E.; Manns, D.; Maier, W.; Marek, A.; Heinzmann, B.; Heiden, K.; Seggewies, S. *Arch. Pharm.* **1997**, *330*, 12. h) Mayer, A. M. S.; Jacobson, P. B.; Fenical, W.; Jacobs, R. S.; Glaser, K. B. *Life Sci.* **1998**, *62*, 401.
- (227) a) Kamal, A.; Malik, M. S.; Shaik, A. A.; Azeeza, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2547. b) Ehara, T.; Tanikawa, S.; Ono, M.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1361. c) Mahulikar, P. P.; Mane, R. B. *J. Chem. Res.* **2006**, 15. d) Du, Z. T.; She, X. G.; Yue, G. R.; Ma, J. Y.; Li, Y.; Pan, X. F. *Chin. Chem. Lett.* **2004**, *15*, 1389. e) Zhang, A. B.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3159. f) Du, Z. T.; Yue, G. R.; Ma, J. Y.; She, X. G.; Wu, T. X.; Pan, X. F. *J. Chem. Res.* **2004**, 427. g) Harmata, M.; Hong, X. C.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7261. h) Vickers, T. D.; Keay, B. A. *Synlett* **2003**, 1349. i) Hagiwara, H.; Okabe, T.; Ono, H.; Kamat, V. P.; Hoshi, T.; Suzuki, T.; Ando, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 895. j) Serra, S. *Synlett* **2000**, 890. k) Fuganti, C.; Serra, S.; Dulio, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 279. l) Fuganti, C.; Serra, S. *Synlett* **1998**, 1252. m) Meyers, A. I.; Stoianova, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5219. n) Asaoka, M.; Shima, K.; Fujii, N.; Takei, H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4757. o) Kametani, T.; Kawamura, K.; Tsubuki, M.; Honda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1984**, 1305. p) Kametani, T.; Tsubuki, M.; Nemoto, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1980**, 759. q) Zilenovski, J. S. R.; Hall, S. S. *Synthesis* **1979**, 698. r) Tamao, K.; Hayashi, T.; Matsumoto, H.; Yamamoto, H.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2155.

-
- (228) a) Yoneda, R.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 3163. b) Lee, W. Y.; Lee, Y. Y.; Lim, K. S.; Goo, Y. M.; Park, O. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1988**, *9*, 379. c) Takano, S.; Goto, E.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5567. d) Blanco, L.; Slougui, N.; Rousseau, G.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 645.
- (229) a) Harmata, M.; Hong, X.; Schreiner, P. R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1290. b) Yadav, J. S.; Basak, A. K.; Srihari, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2841. c) Harmata, M.; Hong, X. C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3847. d) Davies, H. M. L.; Walji, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1733. e) Cesati, R. R.; de Armas, J.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 96.
- (230) Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *87*, 1089.
- (231) a) Lujan-Montelongo, J. A.; Covarrubias-Zuniga, A.; Romero-Ortega, M.; Avila-Zarraga, J. G. *Lett. Org. Chem.* **2008**, *5*, 470. b) Sirat, H. M.; Hong, N. M.; Jauri, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 457. c) Sato, K.; Bando, T.; Shindo, M.; Shishido, K. *Heterocycles* **1999**, *50*, 11. d) Nagumo, S.; Irie, S.; Hayashi, K.; Akita, H. *Heterocycles* **1996**, *43*, 1175.
- (232) Krause, W.; Bohlmann, F. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2575.
- (233) The chemistry of the cyano group. Dans *The Chemistry of Functional Groups*; Rappoport, Z. (Ed); Wiley: New York 1970; 1044 pp.
- (234) a) Yankee, E. W.; Badea, F. D.; Howe, N. E.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4210. b) Yankee, E. W.; Spencer, B.; Howe, N. E.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4220. c) Howe, N. E.; Yankee, E. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4230. d) Churny, A. B.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4237. e) Yankee, E. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6328. f) Yankee, E. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6329.
- (235) Yankee, E. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6331.
- (236) Pour des méthodologies de synthèse racémiques, voir : a) Givens, R.; Oettle, W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 4325. b) Boger, D.; Brotherton, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6695. c) Bagal, S.; Greef, M.; Zard, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 147. d) Zhu, X.-Q.;

- Wang, H.-Y.; Wang, J.-S.; Liu, Y.-C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 344. e) Elinson, M. N.; Vereshchagin, A. N.; Stepanov, N. O.; Ilovaisky, A. I.; Vorontsov, A. Y.; Nikishin G. I. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6057. f) Nikishin, G. I.; Elinson, M. N.; Lizunova, T. L.; Ugrak, B. I. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2655. g) Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Lizunova, T. L.; Nikishin, G. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3063. h) Elinson, M. N.; Feducovich, S. K.; Stepanov, N. O.; Vereshchagin, A. N.; Nikishin, G. I. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 708. i) Inokuma, T.; Sakamoto, S.; Takemoto, Y. *Synlett* **2009**, 1627.
- (237) Pour une réaction de cyclopropanation intramoléculaire, voir : Réf. 145.
- (238) Couty, F.; David, O.; Larmanjat, B.; Marrot, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1058.
- (239) Ferrand, Y.; Le Maux, O.; Simonneaux, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3829.
- (240) Phillips, D. D.; Champion, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5452.
- (241) Denton, J. R.; Cheng, K.; Davies, H. M. L. *Chem. Commun.* **2008**, 1238.
- (242) Breslow, R.; Yuan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5991.
- (243) Marcoux, D.; Azzi, S.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6970.
- (244) Prix chez Sigma-Aldrich Canada, 2008.
- (245) a) Chen, Y.; Fields, K. B.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14718. b) Chen, Y.; Zhang, X. P. *Synthesis* **2006**, 1697. c) Chen, Y.; Ruppel, J. V.; Zhang, X. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12074.
- (246) Bagdanoff, J. T.; Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 835.
- (247) Bagdanoff, J. T.; Stoltz, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 353.
- (248) Pour une comparaison de l'effet stérique des groupements CH₃ et CF₃, voir : Ciapetti, P.; Giethlen, B. Molecular Variations Based on Isosteric Replacements dans *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, G. Éd.; Elsevier Ltd, 2008, Chap. 15, p. 328-330.
- (249) À notre connaissance, cette hypothèse n'a pas été vérifiée.
- (250) a) Davies, H. M. L, Venkataramani, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1403. b) Wynne, D. C.; Olmstead, W. M.; Jessop, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7638. c) Nelson, T.

- D.; Song, Z. J.; Thompson, A. S.; Zhao, M.; DeMarco, A.; Reamer, R. A.; Huntington, M. F.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1877.
- (251) Cependant, aucune décomposition marquée n'a été observée par analyse RMN ^1H du mélange réactionnel brut.
- (252) Marcoux, D.; Lindsay, V. N. G.; Charette, A. B. *Chem. Commun.* Manuscrit en préparation.
- (253) Hall, J. H.; Gisler, M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3769.
- (254) Moriarty, R. M.; Chany II, C. J.; Vaid, R. K.; Prakash, O.; Tuladhar, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2478.
- (255) Satoh, T.; Suzuki, S.; Suzuki, Y.; Miyaji, Y.; Imai, Z. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *52*, 4555.
- (256) a) Chambers, R. D. *Fluorine in Organic Chemistry*; Wiley: New York, 1973. b) Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*; Plenum Press: New York, 1994.
- (257) a) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, L. M. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications*; Elsevier: New York, 1993. b) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. c) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. d) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359.
- (258) Müller, P.; Grass, S.; Shahi, S. P.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4755.
- (259) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875 et les références citées.
- (260) Pour d'autres réactions de cyclopropanation intramoléculaires utilisant un réactif diazoïque possédant deux groupements de type carboxylique, voir : a) Muller, P.; Bolea, C. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1093. b) Doyle, M. P.; Hu, W. *ARKIVOC* **2003**, 15. c) Koskinen, A. M. P.; Hassila, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4479.
- (261) Pour une revue des réactions de cyclopropanation intramoléculaires, voir : Honma, M.; Takeda, H.; Takano, M.; Nakada, M. *Synlett* **2009**, 1695.

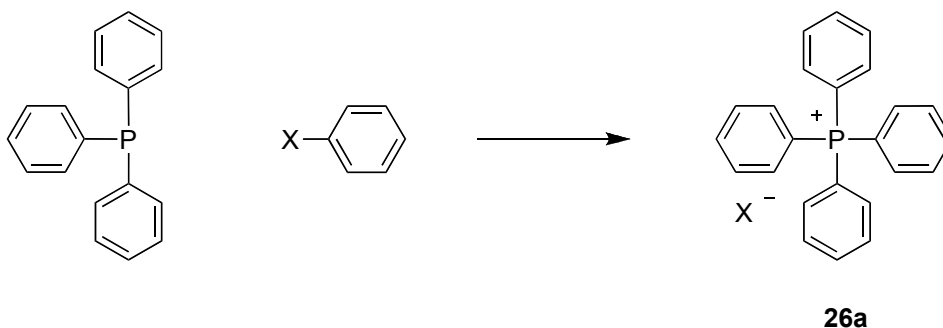
-
- (262) Muller, P.; Bolea, C. *Synlett* **2000**, 826.
- (263) Ciapetti, P.; Giethlen, B. Molecular Variations Based on Isosteric Replacements dans *The Practice of Medicinal Chemistry*; Wermuth, G. Éd.; Elsevier Ltd, 2008, Chap. 15, p. 303-310.
- (264) Pyun, H.-J.; Chaudhary, K.; Somoza, J. R.; Sheng, X. C.; Kim, C. U. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3833.
- (265) Pour une revue de la synthèse et de l'utilisation de dérivés d'acides phosphoriques α -aminés, voir : Ordonez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 17.
- (266) Hanessian, S.; Bennani, Y.; Delorme, D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6461.
- (267) Bond lengths in crystalline organic compounds dans *The Handbook of Chemistry and Physics*; Lide, D. R. Edit., 84^e éd., CRC press LLC, p. 1334-1347.
- (268) Wang, S. K.; Huang, M. J.; Duh, C. Y. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1411.
- (269) Shriver, D. F.; Drezzon, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*; 2^e éd.; Wiley: New York, 1986.
- (270) Amarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4^e éd.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.
- (271) Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- (272) Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- (273) Hoye, T. R.; Hanson, P. R.; Vyvyan, J. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4096.
- (274) Hoye, T. R.; Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4014.

Annexes

Annexe 1 : Experimental Section	II
Experimental Section of Chapter 2	II
Experimental Section of Chapter 3	XLII
Experimental Section of Chapter 5	LIII
Experimental Section of Chapter 6	LXII
Experimental Section of Chapter 7	CXV
Experimental Section of Chapter 8	CXLVI
Annexe 2 : Crystal and Molecular Structure of molecule 181c	CXLIX
Annexe 3 : Crystal and Molecular Structure of molecule 226f	CL
Annexe 4 : Crystal and Molecular Structure of molecule 264	CLI
Annexe 5 : Crystal and Molecular Structure of molecule 299a	CLII
Annexe 6 : Crystal and Molecular Structure of molecule 305I	CLIII
Annexe 7 : Crystal and Molecular Structure of molecule 306	CLIV

Annexe 1 : Experimental Section

Experimental Section of Chapter 2



Tetraphenylphosphonium (26a).

General procedure for the palladium-catalyzed formation of functionalized tetraarylphosphonium bromide salts from functionalized aryl bromides.

Commercially available bromobenzene (942 mg, 632 μ L, 6.0 mmol, 1 equiv), Pd₂(dba)₃ (55.0 mg, 0.06 mmol, 1 mol %) (weighed in a glove box) and triphenylphosphine (1.57 g, 6.0 mmol, 1 equiv) were mixed together under inert atmosphere (Ar) in a dry 50 mL glass tube of a Radleys Discovery Technologies combinatorial chemistry kit equipped with a condenser. To this mixture, dry *o*-xylene (2 mL, 3M) and a magnetic stir bar were added. The reaction mixture was heated to a reflux for 5 h under Ar. The phosphonium salts precipitated as the reaction progressed. After 5 h, the mixture was cooled to 25 °C and diluted with 20 mL of Et₂O. The resulting suspension was stirred at 25 °C for 2 min, filtered through Celite™ and silica gel and washed with 50 mL of Et₂O. The filtrate was discarded and the desired phosphonium salt was recovered with DCM into a 200 mL round bottom flask. The organic phase was concentrated under reduced pressure to afford the desired phosphonium bromide salt. The resulting product can be further purified by dissolving it in a minimum of DCM (usually 10 mL) followed by the addition of 40 mL of Et₂O with vigorous shaking. The desired product was recovered as described above. **26a-Br** was isolated as a white solid (2.39 g, 95% yield): mp > 250 °C (288)¹.

1. Migita, T.; Nagai, T.; Kiuchi, K.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1983**, *56*, 2869.

General procedure for the palladium-catalyzed formation of functionalized tetraarylphosphonium iodide salts from functionalized aryl iodides.

The general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides has been followed using the commercially available iodobenzene (1.22 g, 669 μ L, 6 mmol, 1.0 equiv) while the reaction time was shortened to 30 min. The desired product **26a-I** was isolated as a white solid (2.66 g, 95% yield): mp > 250 °C (346)¹.

General procedure for the palladium-catalyzed formation of functionalized tetraarylphosphonium triflate salts from functionalized aryl triflates.

The general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides has been followed using Phenyl trifluoromethanesulfonate (1.36 g, 6 mmol, 1.0 equiv) while the reaction time was shortened to 1 h. The desired product **26a-OTf** was isolated as a white solid (2.81 g, 96% yield): mp > 250 °C.

General procedure for the nickel-catalyzed formation of functionalized tetraarylphosphonium chloride salts from functionalized aryl chlorides.

Commercially available chlorobenzene (337 mg, 307 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv), NiCl₂ (19.4 mg, 0.15 mmol, 5 mol %) and triphenylphosphine (826 mg, 3.15 mmol, 1.05 equiv) were mixed in a 10-mL tube (without the use of an inert atmosphere). To this mixture, ethylene glycol (1 mL, 3 M) and a magnetic stir bar were added. The tube was sealed with a TeflonTM cap. The sealed tube was heated at 180 °C in an oil bath for 14 h. The reaction mixture became homogeneous within 1-2 h and its color slightly blue as the reaction proceeded. After 14 h, the tube was cooled to room temperature, uncapped and diluted with 40 mL of DCM. The organic layer was washed 3 times with water, once with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure. The solid was then diluted in a minimum of DCM (*ca.* 5 mL) and 20 mL of Et₂O was added while the flask was vigorously shaken. The precipitate was filtered through CeliteTM and washed with 20 mL of Et₂O. The filtrate was discarded and the desired phosphonium was then redissolved in 100 mL of DCM. The organic layer was concentrated under

reduced pressure to afford the corresponding phosphonium chloride salt **26a-Cl** as a beige solid (963 mg, 86% yield): mp > 250 °C.

General procedure for the nickel-catalyzed formation of functionalized tetraarylphosphonium bromide salts from functionalized aryl bromides.

The general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl chlorides was followed using commercially available bromobenzene (471 mg, 316 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) and NiBr₂ (20 mg, 0.09 mmol, 3 mol %) while the reaction time was shortened to 4 h. The desired product **26a-Br** was isolated as a white solid (1.10 g, 88% yield).

General procedure for the nickel-catalyzed formation of functionalized tetraarylphosphonium bromide salts from functionalized aryl iodides.

The general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl chlorides was followed using commercially available iodobenzene (610 mg, 335 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) and NiBr₂ (20 mg, 0.09 mmol, 3 mol %) while the reaction time was shortened to 4 h. The desired product **26a-I** was isolated as a white solid (1.27 g, 91% yield).

General procedure for the nickel-catalyzed formation of functionalized tetraarylphosphonium bromide salts from functionalized aryl triflates.

The general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl chlorides was followed using phenyl trifluoromethanesulfonate (654 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) and NiBr₂ (33 mg, 0.15 mmol, 5 mol %). The desired product **26a-OTf** was isolated as a white solid (1.22 g, 84% yield).

^1H NMR² (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.81 (m, 4H, *CH* Ar), 7.76-7.69 (m, 8H, *CH* Ar), 7.60-7.53 (m, 8H, *CH* Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 135.8 (d, $J = 3.0$ Hz, 4C), 134.4 (d, $J = 10.3$ Hz, 8C), 130.8 (d, $J = 12.9$ Hz, 8C), 117.4 (d, $J = 89.6$ Hz, 4C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.3; IR 3065 (br), 3062, 1585, 1483, 1435, 1262, 1141, 1107, 1030, 995, 905 (film) cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 339.1302, found 339.1288.

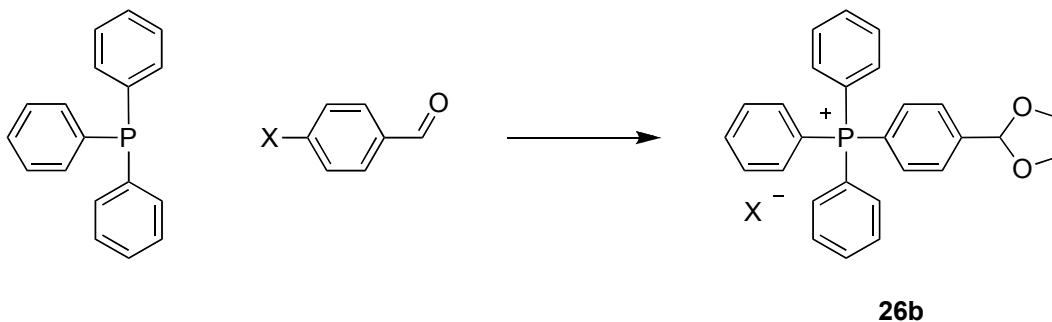
Chloride salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{35}Cl $[\text{M}]^-$: 35.0 found 35.2. Calcd for ^{37}Cl $[\text{M}]^-$: 37.0, found 37.2.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.

Triflate salt: ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 79.5. HRMS (ES, Neg) Calcd for CF_3SO_3 $[\text{M}]^-$: 148.9532 found 148.9525.

² All these salts possess the exact same spectral data. Therefore, only the NMR data for the bromide salt will be described.



(4-(1,3-Dioxolan-2-yl)phenyl)triphenylphosphonium (26b).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 4-bromobenzaldehyde (555 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides (the reaction time was shortened to 3h) to afford **26b-Br** as a white solid (988 mg, 67% yield): mp 132-134 °C.

(X = Br) The commercially available 4-bromobenzaldehyde dimethyl acetal (693 mg, 501 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides (the reaction time was shortened to 3h) to afford **26b-Br** as a white solid (900 mg, 61% yield): mp 132-134 °C.

(X = I) 4-Iodobenzaldehyde³ (696 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides (the reaction time was shortened to 3h) to afford **26b-I** as a white solid (1.16 g, 72% yield): mp 139-141 °C.

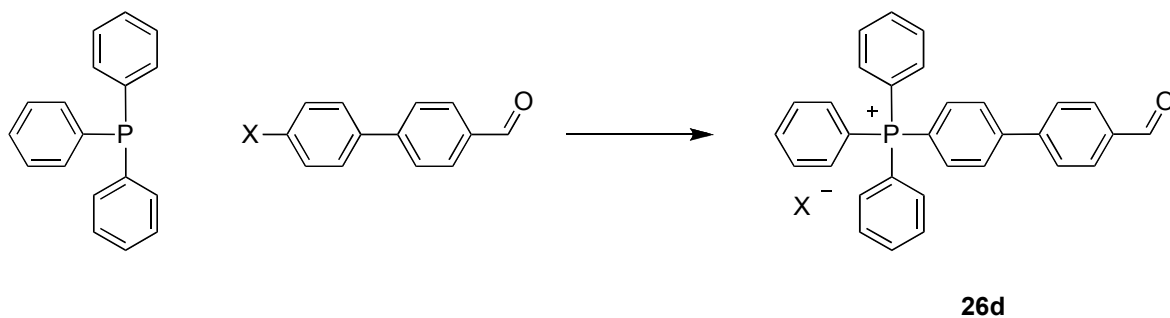
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.76 (m, 11H, CH Ar), 7.64-7.55 (m, 8H, CH Ar), 5.90 (s, 1H, CH(OCH₂)₂), 4.13-4.02 (m, 4H, CH(OCH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.6 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 136.1 (d, *J* = 3.0 Hz, 3C), 134.7 (d, *J* = 12.5 Hz, 2C), 134.5 (d, *J* = 10.4, 6C), 131.1 (d, *J* = 12.9 Hz, 6C), 129.3 (s, 2C), 128.9 (d, *J* = 13.2 Hz, 2C), 118.3 (d, *J* = 89.6, 1C), 117.4 (d, *J* = 89.6 Hz, 1C), 102.1 (s, 1C), 65.8 (s, 2C); ³¹P NMR (122 MHz,

3. Gibson, S. E.; Mainolfi, N.; Kalindjian, S. B.; Wright, P. T.; White, A. J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 69.

CDCl_3) δ 23.8; IR (film) 3052, 2884, 1585, 1436, 1108, 1083, 918, 722 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 411.1508, found 411.1498.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{79}\text{Br} [\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for $^{81}\text{Br} [\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for $^{127}\text{I} [\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(4'-Formylbiphenyl-4-yl)triphenylphosphonium (26d).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

(X = Br) 4-bromo-4'-formylbiphenyl⁸ (1.57 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26d-Br** as a yellow solid (3.00 g, 95% yield): mp > 250 °C.

(X = I) 4-iodo-4'-formylbiphenyl⁴ (1.85 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26d-I** as a slightly yellow solid (3.15 g, 92% yield): mp > 250 °C

Prepared using nickel-catalyzed protocols

4. Han, Y.; Walker, S. D.; Young, R. N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2703.

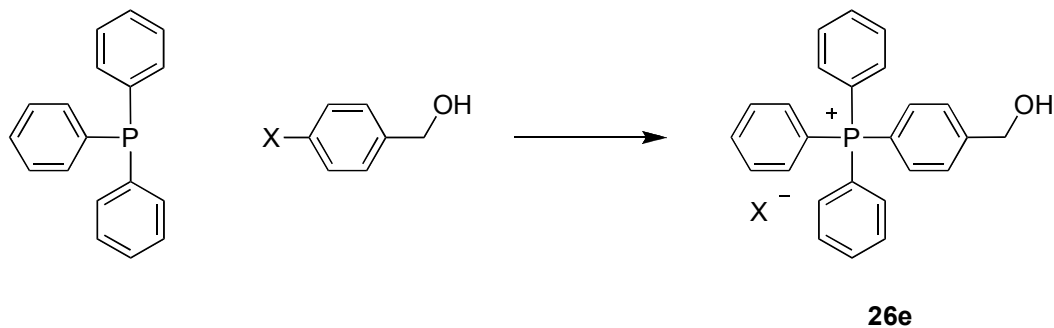
(X = Br) 4-Bromo-4'-formylbiphenyl (785 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides. The tube was cooled down to room temperature, uncapped, and diluted with 40 mL of DCM. To this organic phase were added 10 mL of water and 10 drops of concentrated HCl. The reaction mixture was stirred until MS/ES showed complete deprotection. Usual work-up afforded **26d-Br** as a yellow solid (1.51 g, 96% yield).

(X = I) 4-Iodo-4'-formylbiphenyl (925 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides. The hydrolysis was carried out as described above. Usual work-up afforded **26d-I** as a yellow solid (1.42 g, 83% yield).

^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.10 (s, 1H, CHO), 8.11-7.97 (m, 4H, CH Ar), 7.96-7.86 (m, 5H, CH Ar), 7.83-7.75 (m, 7H, CH Ar), 7.73-7.64 (m, 7H, CH Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 192.5 (s, 1C), 147.6 (d, $J = 3.1$ Hz, 1C), 144.7 (d, $J = 1.4$ Hz, 1C), 137.4 (s, 1C), 136.7 (d, $J = 3.0$ Hz, 3C), 136.0 (d, $J = 10.7$ Hz, 2C), 135.3 (d, $J = 10.4$ Hz, 6C), 131.6 (d, $J = 12.9$ Hz, 6C), 131.2 (s, 2 C), 130.3 (d, $J = 13.2$, 2C), 129.1 (s, 2C), 118.3 (d, $J = 89.7$ Hz, 3C), 117.9 (d, $J = 90.8$ Hz, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CD_2Cl_2) δ 23.8; IR 3051, 1694, 1603, 1595, 1437, 1108, 997 (film) cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 443.1559, found 443.1543.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{79}\text{Br} [\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for $^{81}\text{Br} [\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for $^{127}\text{I} [\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(4-(Hydroxymethyl)phenyl)triphenylphosphonium (26e).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

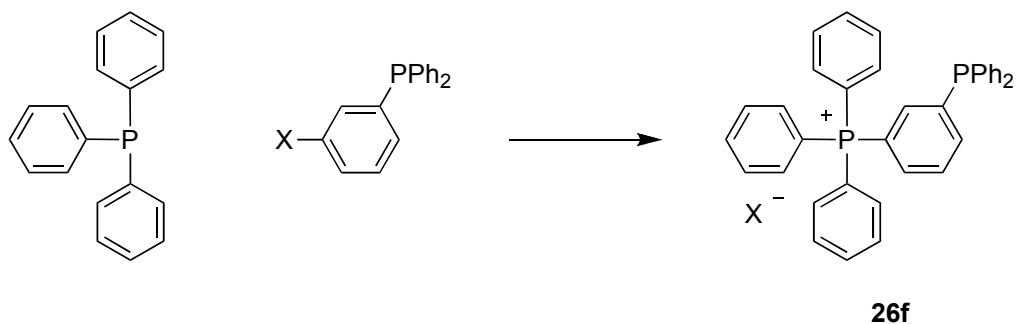
(X = Br) The commercially available 4-bromobenzylalcohol (561 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26e-Br** as a white solid (1.23 g, 91% yield): mp 220-223 °C.

(X = I) 4-Iodobenzylalcohol⁵ (702 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26e-I** as a white solid (1.31 g, 88% yield): mp 230-233 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.89-7.84 (m, 3H, CH Ar), 7.82-7.78 (m, 2H, CH Ar), 7.74-7.68 (m, 6H, CH Ar), 7.62-7.46 (m, 8H, CH Ar), 5.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH₂OH), 4.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂OH); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ 153.4 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 136.4 (d, *J* = 3.0 Hz, 3C), 135.3 (d, *J* = 10.3, 6C), 135.0 (d, *J* = 10.8 Hz, 2C), 131.4 (d, *J* = 12.9 Hz, 6C), 129.4 (d, *J* = 13.3 Hz, 2C), 118.8 (d, *J* = 89.6, 3C), 115.0 (d, *J* = 91.6 Hz, 1C), 63.3 (s, 1C); ³¹P NMR (122 MHz, CD₂Cl₂) δ 23.7; IR (film) 3251 (br), 3052, 1600, 1586, 1437, 1108, 1060, 954 cm⁻¹; HRMS (APCI, Pos) Calcd for C₂₅H₂₂O₁P₁ [M]⁺: 369.1408, found 369.1403.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ⁷⁹Br [M]⁻: 78.9 found 79.0. Calcd for ⁸¹Br [M]⁻: 80.9, found 81.0.

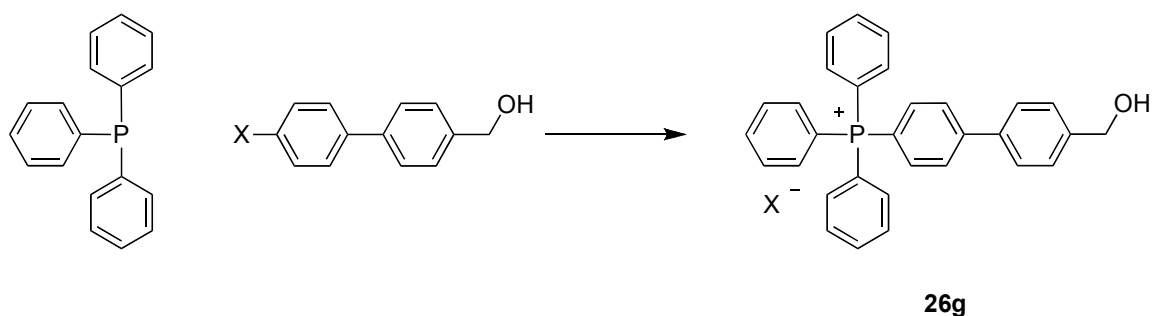
Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ¹²⁷I [M]⁻: 126.9056 found 126.9050.



(3-(Diphenylphosphino)phenyl)triphenylphosphonium bromide (26f).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) 1-Bromo-3-diphenylphosphinobenzene⁶ (1.02 g, 3.00 mmol, 1.00 equiv) and triphenylphosphine (2.36 g, 9 mmol, 3.0 equiv) were used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26f-Br**, which was further purified by flash chromatography to afford a pure white solid (1.65 g, 91% yield). Spectral data were the same as those reported in the literature.⁶



(4'-(Hydroxymethyl)biphenyl-4-yl)triphenylphosphonium (26g).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

5. Gibson, S. E.; Mainolfi, N.; Kalindjian, S. B.; Wright, P. T.; White, A. J. P. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 69.

6. Poupon, J.-C.; Boezio, A. A.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1415.

(X = Br) 4-bromo-4'-hydroxymethylbiphenyl^{7,8} (1.58 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26g-Br** as a slightly yellow solid (3.02 g, 96% yield): mp 192-195 °C.

(X = I) 4-iodo-4'-hydroxymethylbiphenyl⁹ (1.86 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26g-I** as a slightly yellow solid (3.06 g, 89% yield): mp 202-206 °C.

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) 4-Bromo-4'-hydroxymethylbiphenyl (790 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26g-Br** as a slightly yellow solid (1.45 g, 92% yield).

(X = I) 4-Iodo-4'-hydroxymethylbiphenyl (930 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26g-I** as a slightly yellow solid (1.41 g, 82% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.87-7.82 (m, 5H, CH Ar), 7.76-7.68 (m, 6H, CH Ar), 7.62-7.52 (m, 10H, CH Ar), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, CH Ar), 4.61 (s, 2H, CH₂OH), 3.02 (s (br), 1H, CH₂OH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.3 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 143.4 (s, 1C), 136.4 (s, 1C), 135.8 (d, *J* = 3.0 Hz, 3C), 134.8 (d, *J* = 10.7 Hz, 2C), 134.3 (d, *J* = 10.3 Hz, 6C), 130.8 (d, *J* = 12.9 Hz, 6C), 128.8 (d, *J* = 13.3, 2C), 127.7 (s, 2C), 127.2 (s, 2C), 117.5 (d, *J* = 89.7 Hz, 3C), 114.9 (d, *J* = 91.7 Hz, 1C), 63.5 (s, 1C); ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 23.7; IR 3303 (br), 3056, 1595, 1438, 1109, 998, 919 (film) cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₃₁H₂₆O₁P₁ [M]⁺: 445.1721, found 445.1715.

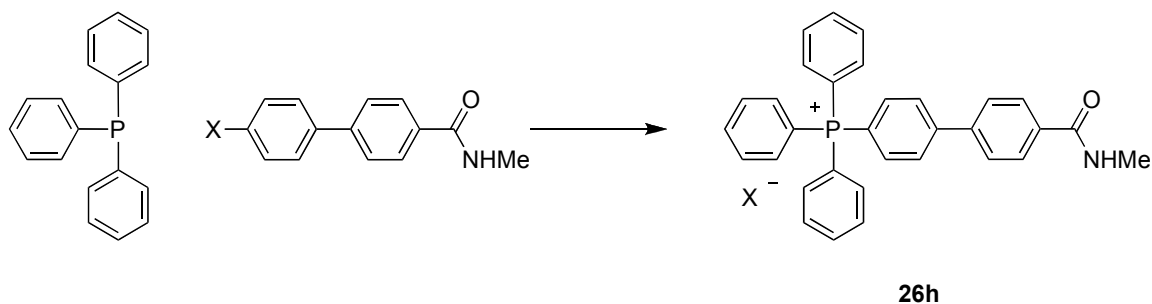
7. Dolman, S. J.; Gosselin, F.; O'Shea, P. D.; Davies, I. W. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5092.

8. Leroux, F.; Hutschenreuter, T. U.; Cherriere, C.; Scopelliti, R.; Hartmann, R. W. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 2671.

XIII

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{79}\text{Br} [\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for $^{81}\text{Br} [\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for $^{127}\text{I} [\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(4'-Methylcarbamoylbiphenyl-4-yl)triphenylphosphonium (26h).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

(X = Br) 4'-bromo-*N*-methylbiphenyl-4'-carboxamide (290 mg, 1 mmol, 1.0 equiv), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.2 mg, 0.01 mmol, 1 mol %) (weighed in a glove box) and triphenylphosphine (262 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) were used and the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford pure **26h-Br** as a white solid (442 mg, 80% yield): mp 222-224 °C.

(X = I) 4'-iodo-*N*-methylbiphenyl-4'-carboxamide (337 mg, 1 mmol, 1.0 equiv), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.2 mg, 0.01 mmol, 1 mol %) (weighed in a glove box) and triphenylphosphine (262 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) were used and the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford pure **26h-I** as a white solid (496 mg, 83% yield): mp 235-239 °C.

Prepared using nickel-catalyzed protocols

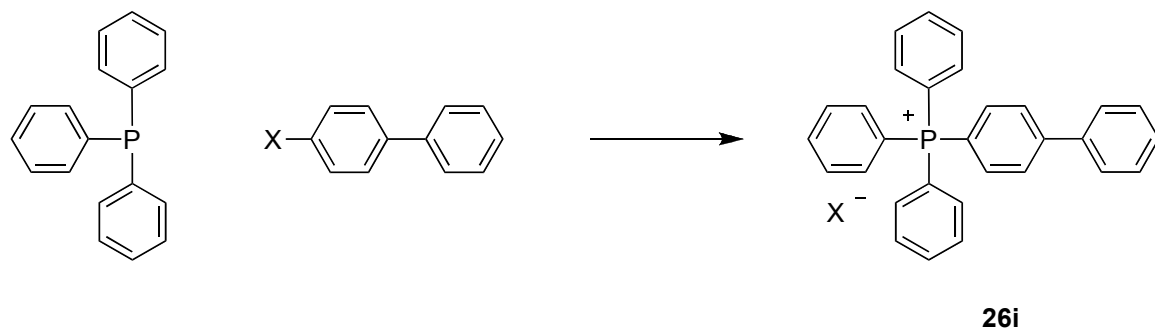
(X = Br) 4-Bromo-4'-methylcarbamoylbiphenyl (871 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26h-Br** as a yellow solid (1.41 g, 85% yield).

(X = I) 4-Iodo-4'-methylcarbamoylbiphenyl (1.01 g, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26h-I** as a yellow solid (1.47 g, 82% yield).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.83 (m, 7H, CH Ar), 7.77-7.71 (m, 6H, CH Ar), 7.69-7.60 (m, 10H, CH Ar), 7.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, NHCH_3), 2.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H, NHCH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6 (s, 1C), 147.4 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 140.7 (s, 1C), 135.9 (s, 3C), 135.3 (s, 1C), 135.1 (d, $J = 10.7$ Hz, 2C), 134.5 (d, $J = 10.3$ Hz, 6C), 130.9 (d, $J = 12.9$ Hz, 6C), 129.3 (d, $J = 13.2$ Hz, 2C), 128.2 (s, 2C), 127.6 (s, 2C), 117.7 (d, $J = 89.7$ Hz, 3C), 116.2 (d, $J = 91.0$ Hz, 1C), 27.0 (s, 1C); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.3. IR 3400, 3011, 2929, 1651, 1544, 1439, 1107, 904, 721 (film) cm^{-1} ; LRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{27}\text{O}_1\text{N}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 472.18, found 472.2.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



Biphenyl-4-yltriphenylphosphonium bromide (**26i**).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

(X=Br) The commercially available 4-bromobiphenyl (1.40 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26i-Br** as a white solid (2.76 g, 93% yield): mp 229-231 °C.

(X=I) The commercially available 4-iodobiphenyl (1.68 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26i-I** as a white solid (2.89 g, 89% yield): mp 243-247 °C.

Prepared using nickel-catalyzed protocols

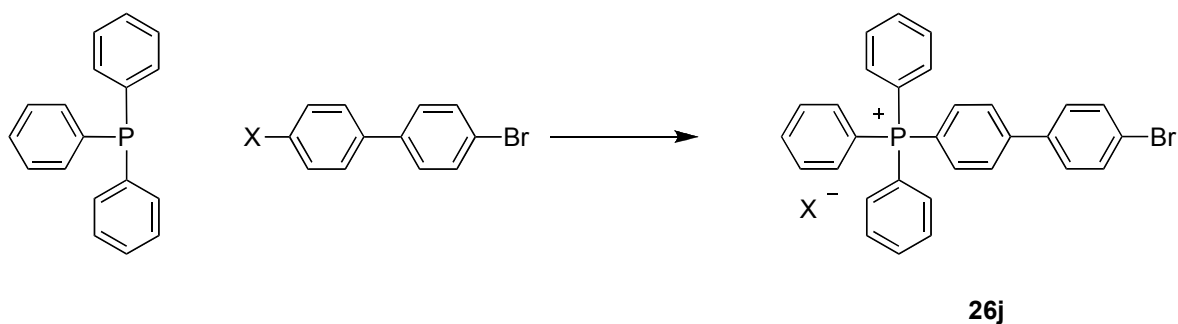
(X = Br) The commercially available 4-bromobiphenyl (700 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26i-Br** as a white solid (1.32 g, 89% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.87 (m, 5H, CH Ar), 7.82-7.76 (m, 6H, CH Ar), 7.70-7.58 (m, 10H, CH Ar), 7.49-7.40 (m, 3H, CH Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.4 (d, *J* = 3.1 Hz, 1C), 138.0 (d, *J* = 1.3 Hz, 1C), 135.9 (d, *J* = 3.0 Hz, 3C), 134.9 (d, *J* = 10.7, 6C), 134.3 (d, *J* = 12.9 Hz, 6C), 129.4 (s, 3C), 129.3 (s, 2C), 129.1 (d, *J* = 13.3, 2C), 127.5 (s, 2C), 117.5 (d, *J* = 89.7, 3C), 115.4 (d, *J* = 91.5 Hz, 1C); ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ

22.7; IR 3047, 1593, 1548, 1481, 1435, 1106, 995 (film) cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 415.1598, found 415.1610.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(4'-Bromobiphenyl-4-yl)triphenylphosphonium bromide (26j).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

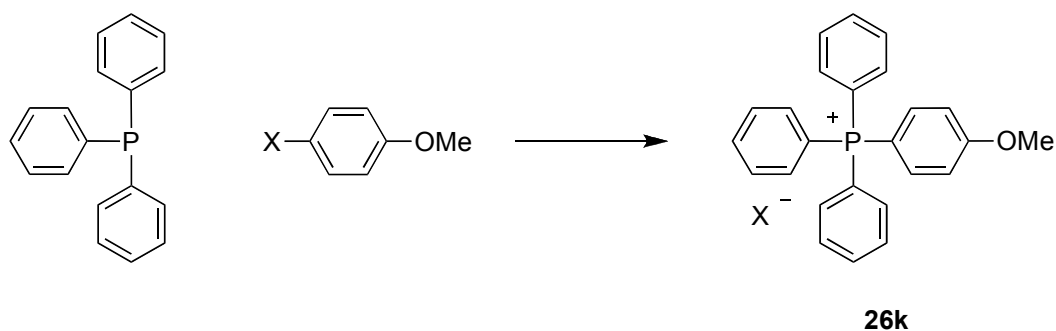
(X = Br) The commercially available 4,4'-dibromobiphenyl (1.87 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26j-Br** as a white solid (3.30 g, 96% yield): mp 220-225 °C;

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 4,4'-dibromobiphenyl (1.40 g, 4.50 mmol, 1.50 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26j-Br** as a white solid (1.18 g, 69% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.92 (m, 2H, CH Ar), 7.89-7.84 (m, 3H, CH Ar), 7.79-7.71 (m, 6H, CH Ar), 7.69-7.54 (m, 12H, CH Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.0 (d,

$J = 3.1$ Hz, 1C), 137.0 (s, 1C), 135.9 (d, $J = 3.0$ Hz, 3C), 135.1 (d, $J = 10.7$ Hz, 2C), 134.4 (d, $J = 10.4$ Hz, 6C), 132.4 (s, 2C), 130.9 (d, $J = 12.9$ Hz, 6C), 129.2 (s, 2C), 129.1 (d, $J = 14.3$ Hz, 2C), 123.8 (s, 1C), 117.4 (d, $J = 89.7$ Hz, 3C), 115.8 (d, $J = 91.2$ Hz, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.7; IR 3051, 1596, 1579, 1437, 1108, 1073, 998, 921 (film) cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{79}\text{Br}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 493.0721, found 493.0722. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{23}^{81}\text{Br}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 495.0712, found 495.0709; LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.



(4-Methoxyphenyl)triphenylphosphonium (26k).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 4-bromoanisole (1.12 g, 750 μL , 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26k-Br** as a white solid (2.64 g, 98% yield): mp 228-229 $^{\circ}\text{C}$ (229-231)¹⁰.

(X = I) The commercially available 4-iodoanisole (1.40 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26k-I** as a pure white solid (2.80 g, 94% yield): mp 220-221 $^{\circ}\text{C}$ (219)¹.

10. Cassar, L.; Foà, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *74*, 75.

(X = OTf) *p*-methoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (1.53 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl triflates to afford **26k-OTf** as a white solid (3.00 g, 97% yield): mp 235-238 °C.

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 4-bromoanisole (561 mg, 375 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides (only the reaction time was shortened to 15 min) to afford **26k-Br** as a white solid (1.06 g, 79% yield).

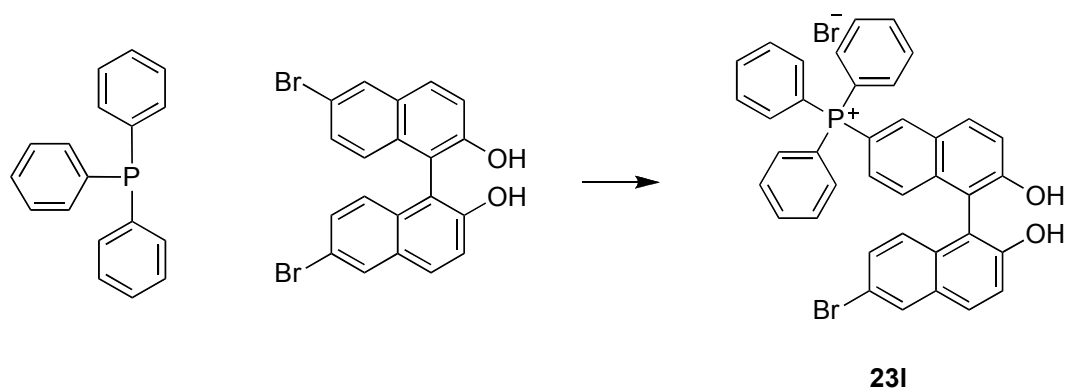
(X = I) The commercially available 4-iodoanisole (702 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides (only the reaction time was shortened to 15 min) to afford **26k-I** as a white solid (1.37 g, 92% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.86 (m, 3H, *CH* Ar), 7.81-7.75 (m, 6H, *CH* Ar), 7.64-7.50 (m, 8H, *CH* Ar), 7.31-7.27 (m, 2H, *CH* Ar), 3.97 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.3 (d, $J = 2.9$ Hz, 1C), 135.5 (d, $J = 11.9$ Hz, 2C), 135.6 (d, $J = 3.0$ Hz, 3C), 134.3 (d, $J = 10.4$ Hz, 6C), 130.8 (d, $J = 12.8$ Hz, 6C), 118.1 (d, $J = 90.0$ Hz, 3C), 116.8 (d, $J = 14.1$ Hz, 2C), 106.4 (d, $J = 97.3$ Hz, 1C), 56.6 (s, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.2; IR 3054, 2843, 1594, 1437, 1267, 1108, 918 (film) cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 369.1408, found 355.1403.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.

Triflate salt: ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -79.5. HRMS (ES, Neg) Calcd for CF_3SO_3 $[\text{M}]^-$: 148.9532 found 148.9525.



(6'-Bromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl-6-yl)triphenylphosphonium bromide (23I).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

6,6'-Dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl¹¹ (300 mg, 0.68 mmol, 1.0 equiv), Pd₂(dba)₃ (6.2 mg, 0.0068 mmol, 1 mol %) (weighed in a glove box) and triphenylphosphine (177 mg, 0.68 mmol, 1 equiv) were used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **23I-Br** as a white solid (424 mg, 89% yield):

Prepared using nickel-catalyzed protocols

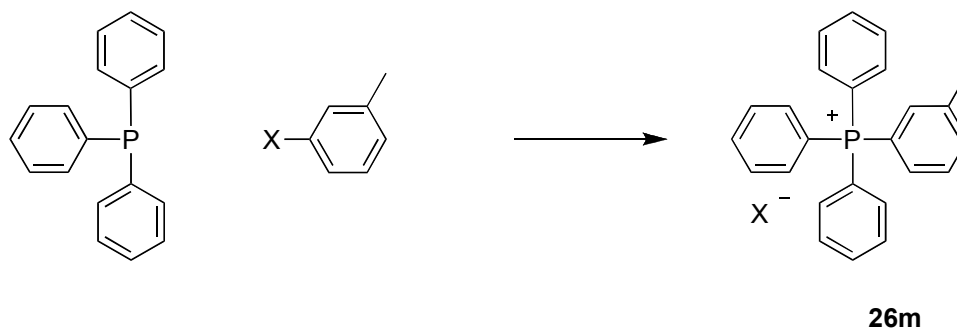
6,6'-Dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphthyl (444 mg, 1.00 mmol, 1.50 equiv), NiBr₂ (4 mg, 0.02 mmol, 3 mol %) and triphenylphosphine (177 mg, 0.68 mmol, 1.0 equiv) were used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **23I-Br** as a white solid (322 mg, 67%).

mp > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, *J* = 1.29 Hz, 14.88 Hz, 1H, CH Ar), 7.86-7.79 (m, 4H, CH Ar), 7.73-7.67 (m, 7H, CH Ar), 7.62-7.56 (m, 8H, CH Ar), 7.49-7.43 (m, 1H, CH Ar), 7.36 (dd, *J* = 3.51 Hz, 8.91 Hz, 1H, CH Ar), 7.21 (dd, *J* = 1.86 Hz, 8.85 Hz, 1H, CH Ar), 7.15-7.07 (m, 1H, CH Ar), 6.93 (d, *J* = 9.00 Hz, 1H, CH Ar), 2.89-1.58 (s (br), 2H, OH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (s, 1C), 154.5 (s, 1C), 138.8 (d, *J* = 10.7 Hz, 1C), 138.3 (d, *J* = 2.6 Hz, 1C), 135.9 (d, *J* = 3.0 Hz, 3C), 135.2 (d, *J* = 10.4 Hz, 6C), 133.6 (s, 1C), 131.9 (s, 1C), 130.0 (d, *J* = 12.9 Hz, 6C), 130.4 (s, 1C), 129.7 (s, 1C), 129.3

11. Saruhashi, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11232.

XX

(s, 1C), 128.1 (d, $J = 11.0$ Hz, 1C), 127.5 (d, $J = 12.7$ Hz, 1C), 127.0 (d, $J = 12.5$ Hz, 1C), 126.8 (s, 1C), 121.4 (s, 1C), 119.9 (d, $J = 4.4$ Hz, 1C), 119.5 (d, $J = 89.9$ Hz, 3C), 116.8 (s, 1C), 116.5 (d, $J = 19.3$ Hz, 1C), 115.6 (s, 1C), 114.7 (s, 1C), 110.6 (d, $J = 93.5$ Hz, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.9; IR 3051 (br), 1610, 1585, 1435, 1273, 1103, 1065, 932, 721 (film) cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{38}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{P}_1\text{Br}_1$ $[\text{M}]^+$: 625.0928, found 625.0932. LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.



Triphenyl(*m*-tolyl)phosphonium (**26m**).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 3-bromotoluene (1.03 g, 728 μL , 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26m-Br** as a white solid (2.29 g, 88% yield): mp 193-196 $^{\circ}\text{C}$ (196-198)¹⁰.

(X = I) The commercially available 3-iodotoluene (1.31 g, 770 μL , 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26m-I** as a white solid (2.54 g, 88% yield): mp 201-203 $^{\circ}\text{C}$ (201)¹.

(X = OTf) *m*-tolyl trifluoromethanesulfonate (1.44 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl triflates to afford **26m-OTf** as a white solid (2.50 g, 83% yield): mp 215-218 $^{\circ}\text{C}$.

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Cl) The commercially available 3-chlorotoluene (380 mg, 354 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl chlorides to afford **26m-Cl** as a beige solid (840 mg, 72% yield): mp 175-179 $^{\circ}$ C.

(X = Br) The commercially available 3-bromotoluene (513 mg, 364 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26m-Br** as a white solid (1.18 g, 91% yield).

(X = I) The commercially available 3-iodotoluene (654 mg, 385 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26m-I** as a white solid (1.30 g, 90% yield).

(X = OTf) *m*-Tolyl trifluoromethanesulfonate (720 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl triflates to afford **26m-OTf** as a white solid (1.07 g, 71% yield).

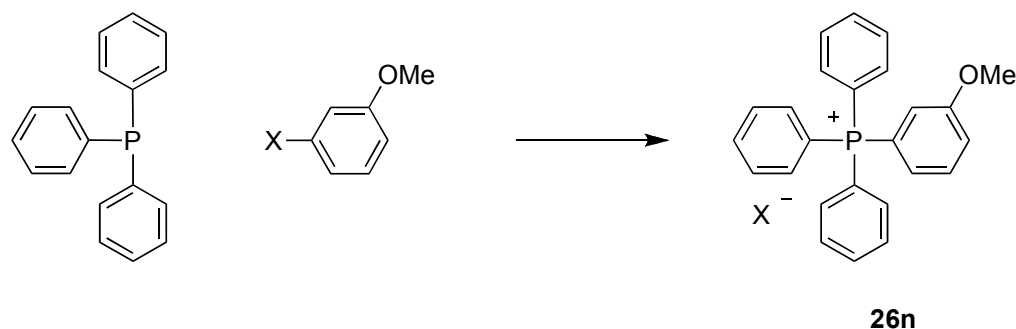
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.87 (m, 3H, CH Ar), 7.81-7.75 (m, 6H, CH Ar), 7.67-7.55 (m, 8H, CH Ar), 7.40-7.28 (m, 2H, CH Ar), 2.43 (s, 3H, ArCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ . 141.3 (d, J = 12.8 Hz, 1C), 136.8 (d, J = 3.1 Hz, 1C), 135.9 (d, J = 3.0, 3C), 134.4 (d, J = 10.3, 6C), 134.3 (d, J = 8.2 Hz, 1C), 131.8 (d, J = 10.3, 1 C), 130.9 (d, J = 12.8 Hz, 6C), 130.8 (d, J = 11.1 Hz, 1C), 117.6 (d, J = 89.4 Hz, 3C), 117.2 (d, J = 88.8 Hz, 1C), 21.8 (s, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.8; IR 3050, 2982, 1586, 1482, 1437, 1108, 923, 723 (film) cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 353.1459, found 369.1447.

Chloride salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{35}\text{Cl} [\text{M}]^-$: 35.0 found 35.2. Calcd for $^{37}\text{Cl} [\text{M}]^-$: 37.0, found 37.2.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{79}\text{Br} [\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for $^{81}\text{Br} [\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for $^{127}\text{I} [\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.

Triflate salt: ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -79.5. HRMS (ES, Neg) Calcd for $\text{CF}_3\text{SO}_3 [\text{M}]^-$: 148.9532 found 148.9525.



(3-Methoxyphenyl)triphenylphosphonium (26n).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 3-bromoanisole (1.12 g, 760 μL , 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26n-Br** as a white solid (2.45 g, 91% yield): mp 190-192 $^\circ\text{C}$.

(X = I) The commercially available 3-iodoanisole (1.40 g, 715 μL , 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26n-I** as a white solid (2.83 g, 95% yield): mp 202-204 $^\circ\text{C}$ (206)¹.

(X = OTf) *m*-methoxyphenyl trifluoromethanesulfonate (1.53 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl triflates to afford **26n-OTf** as a white solid (2.97 g, 96% yield): mp 205-208 $^\circ\text{C}$.

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 3-bromoanisole (561 mg, 380 μL , 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides

(only the reaction time was shortened to 15 min) to afford **26n-Br** as a white solid (1.01 g, 75% yield).

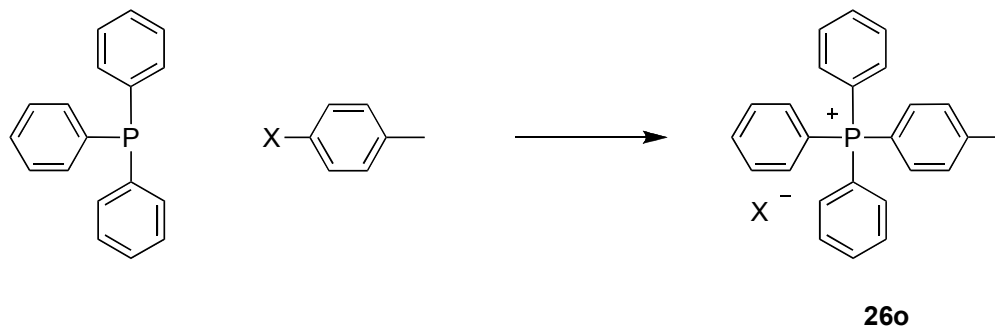
(X = I) The commercially available 3-iodoanisole (702 mg, 357 μL , 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides (only the reaction time was shortened to 15 min) to afford **26n-I** as a white solid (1.27 g, 85% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.85 (m, 3H, *CH* Ar), 7.79-7.73 (m, 6H, *CH* Ar), 7.73-7.67 (m, 1H, *CH* Ar), 7.62-7.55 (m, 6H, *CH* Ar), 7.40-7.37 (m, 1H, *CH* Ar), 7.16-7.08 (m, 1H, *CH* Ar), 6.96-6.90 (m, 1H, *CH* Ar). 3.80 (s, 3H, OCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.6 (d, $J = 16.5$ Hz, 1C), 135.9 (d, $J = 3.0$ Hz, 3C), 134.4 (d, $J = 10.3$, 6C), 132.4 (d, $J = 15.2$ Hz, 1C), 130.9 (d, $J = 12.9$ Hz, 6C), 126.3 (d, $J = 9.9$ Hz, 1C), 120.6 (d, $J = 2.9$, 1C), 120.3 (d, $J = 11.8$ Hz, 1C), 118.4 (d, $J = 89.0$ Hz, 1C), 117.3 (d, $J = 89.5$ Hz, 3C), 56.2 (s, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 24.0; IR 3052, 2982, 1591, 1574, 1483, 1436, 1248, 1107, 918, 722 (film) cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 369.1408, found 369.1403.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.

Triflate salt: ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -79.5. HRMS (ES, Neg) Calcd for CF_3SO_3 $[\text{M}]^-$: 148.9532 found 148.9525.



Triphenyl(*p*-tolyl)phosphonium (**26o**).

Prepared using palladium-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 4-bromotoluene (1.03 g, 741 μ L, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26o-Br** as a white solid (2.42 g, 93% yield): mp 208-210 $^{\circ}$ C.

(X = I) The commercially available 4-iodotoluene (1.31 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26o-I** as a pure white solid (2.66 g, 92% yield): mp 212-213 $^{\circ}$ C (214)¹.

(X = OTf) *p*-tolyl trifluoromethanesulfonate (1.44 g, 6 mmol, 1.0 equiv) was used in the general procedure for the palladium-catalyzed reaction of aryl triflates to afford **26o-OTf** as a white solid (2.65 g, 88% yield): mp 223-225 $^{\circ}$ C.

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Cl) The commercially available 4-chlorotoluene (380 mg, 355 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl chlorides to afford **26o-Cl** as a beige solid (735 mg, 63% yield).

(X = Br) The commercially available 4-bromotoluene (513 mg, 369 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26o-Br** as a white solid (1.28 g, 99% yield).

(X = I) The commercially available 4-iodotoluene (654 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv.) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **260-I** as a white solid (1.42 g, 98% yield).

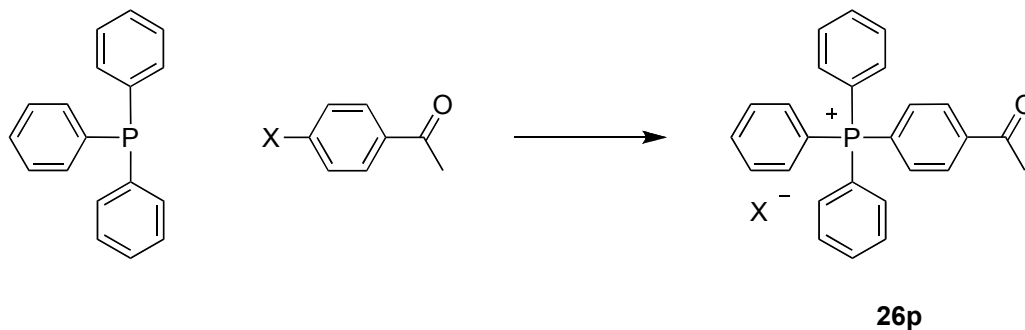
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.81 (m, 3H, *CH* Ar), 7.76-7.69 (m, 6H, *CH* Ar), 7.57-7.49 (m, 8H, *CH* Ar), 7.45-7.38 (m, 2H, *CH* Ar), 2.46 (s, 3H, ArCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.4 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 135.7 (d, $J = 3.0$ Hz, 3C), 134.3 (d, $J = 10.7$ Hz, 2C), 134.2 (d, $J = 10.3$ Hz, 6C), 131.6 (d, $J = 13.3$ Hz, 2C), 130.8 (d, $J = 12.8$ Hz, 6C), 117.6 (d, $J = 87.7$ Hz, 3C), 113.5 (d, $J = 92.1$ Hz, 1C), 21.9 (d, $J = 1.5$ Hz, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.6; IR 3052, 2843, 1598, 1437, 1108, 921, 722 (film) cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 353.1459, found 343.1459.

Chloride salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{35}Cl $[\text{M}]^-$: 35.0 found 35.2. Calcd for ^{37}Cl $[\text{M}]^-$: 37.0, found 37.2.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.

Triflate salt: ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -79.5. HRMS (ES, Neg) Calcd for CF_3SO_3 $[\text{M}]^-$: 148.9532 found 148.9525.



(4-Acetylphenyl)triphenylphosphonium (26p).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Cl) The commercially available 4'-chloroacetophenone (464 mg, 463 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl chlorides. The tube was cooled to room temperature, uncapped and diluted with 40 mL of DCM. To this organic phase were added 10 mL of water and 10 drops of concentrated HCl. The reaction mixture was stirred until MS/ES showed complete deprotection. Usual work-up afforded **26p-Cl** as a white solid (825 mg, 66% yield): mp 111-115 $^{\circ}$ C.

(X = Br) The commercially available 4'-bromoacetophenone (597 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides. The tube was cooled to room temperature, uncapped and diluted with 40 mL of DCM. To this organic phase were added 10 mL of water and 10 drops of concentrated HCl. The reaction mixture was stirred until MS/ES showed complete deprotection. Usual work-up afforded **26p-Br** as a white solid (1.34 g, 97% yield).

(X = I) The commercially available 4'-iodoacetophenone (735 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides. The tube was cooled to room temperature, uncapped and diluted with 40 mL of DCM. To this organic phase were added 10 mL of water and 10 drops of concentrated HCl. The reaction mixture was stirred until MS/ES showed complete deprotection. Usual work-up afforded **26p-I** as a white solid (1.25 g, 82% yield).

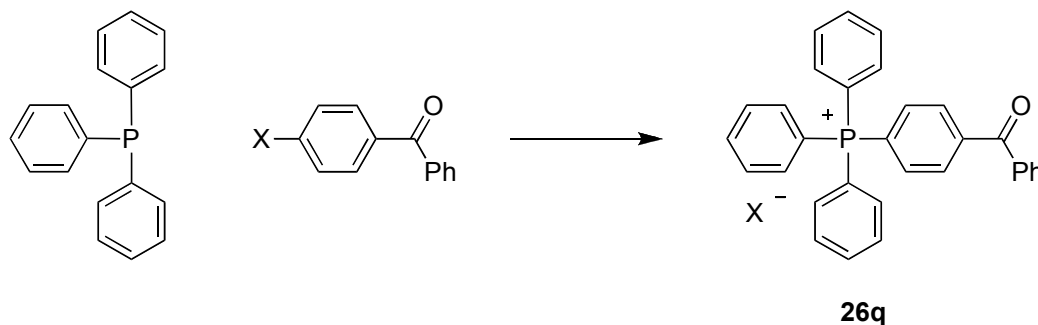
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.36-8.32 (m, 2H, CH Ar), 7.88-7.83 (m, 4H, CH Ar), 7.78-7.72 (m, 7H, CH Ar), 7.63-7.56 (m, 6H, CH Ar), 2.68 (s, 3H, COCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz,

CDCl₃) δ 197.6 (s, 1C), 141.9 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 136.0 (d, $J = 3.0$ Hz, 3C), 135.1 (d, $J = 10.7$, 2C), 134.5 (d, $J = 10.4$ Hz, 6C), 130.1 (d, $J = 13.0$ Hz, 6C), 130.2 (d, $J = 13.1$ Hz, 2C), 122.1 (d, $J = 87.8$, 1C), 116.9 (d, $J = 89.5$ Hz, 3C), 27.6 (s, 1C); ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 23.7; IR 3052, 2998, 1662, 1438, 1282, 1108, 908, 727 (film) cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₆H₂₂O₁P₁ [M]⁺: 381.1408, found 381.1404.

Chloride salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ³⁵Cl [M]⁻: 35.0 found 35.2. Calcd for ³⁷Cl [M]⁻: 37.0, found 37.2.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ⁷⁹Br [M]⁻: 78.9 found 79.0. Calcd for ⁸¹Br [M]⁻: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ¹²⁷I [M]⁻: 126.9056 found 126.9050.



(4-Benzoylphenyl)triphenylphosphonium chloride (26q).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Cl) The commercially available 4'-chlorobenzophenone (650 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl chlorides. The tube was cooled to room temperature, uncapped and diluted with 40 mL of DCM. To this organic phase were added 10 mL of water and 10 drops of concentrated HCl. The reaction mixture was stirred until MS/ES showed complete deprotection. Usual work-up afforded **26q-Cl** as a white solid (1.18 g, 82% yield): mp 158-162 °C.

(X = Br) The commercially available 4'-bromobenzophenone (783 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides. The tube was cooled to room temperature, uncapped and diluted with 40 mL of DCM. To this organic phase were added 10 mL of water and 10 drops of concentrated HCl. The reaction mixture was stirred until MS/ES showed complete deprotection. Usual work-up afforded **26q-Br** as a white solid (1.50 g, 96% yield): mp 184-187 °C.

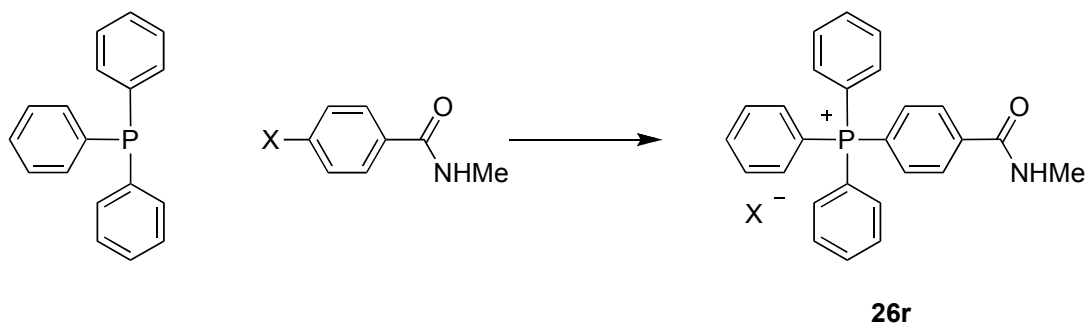
(X = I) The commercially available 4'-iodobenzophenone (924 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides. The tube was cooled to room temperature, uncapped and diluted with 40 mL of DCM. To this organic phase were added 10 mL of water and 10 drops of concentrated HCl. The reaction mixture was stirred until MS/ES showed complete deprotection. Usual work-up afforded **26q-I** as a white solid (1.54 g, 90% yield): mp 200-204 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.12-7.26 (m, 24H, CH Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 194.4 (s, 1C), 143.3 (s, 1C), 135.9 (s, 3C), 135.2 (s, 1C), 134.5 (d, $J = 10.3$ Hz, 2C), 134.2 (d, $J = 10.1$, 6C), 133.5 (s, 2c), 130.9 (d, $J = 12.7$ Hz, 6C), 130.8 (s, 1C), (130.1 (s, 2C), 128.6 (s, 2C), 120.5 (d, $J = 88.2$, 1C), 116.6 (d, $J = 89.5$ Hz, 3C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.8; IR (film) 3052, 3032, 1662, 1438, 1282, 1108, 908, 727 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 443.1559, found 443.1558.

Chloride salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{35}Cl $[\text{M}]^-$: 35.0 found 35.2. Calcd for ^{37}Cl $[\text{M}]^-$: 37.0, found 37.2.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(4-(Methylcarbamoyl)phenyl)triphenylphosphonium (26r).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 4-bromobenzoic acid (1.21 g, 6.00 mmol, 1.00 equiv) was suspended in dry 1,2-dichloroethane (60 mL, 0.1 M) under argon. To this mixture, CDI (973 mg, 6.00 mmol, 1.00 equiv) was added. The solution was stirred at room temperature for 1 h, treated with 2 M methylamine in diethyl ether (4.5 mL, 9.00 mmol, 1.50 equiv) and stirred over night. The solution was diluted with 20 mL of DCM, washed twice with 10% HCl_(aq), twice with saturated NaHCO_{3(aq)}, and once with brine. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered through CeliteTM into a 200 mL round bottom flask and concentrated under reduced pressure to afford crude 4-bromo-1-methylcarbamoylbenzene (1.26 g, 98% yield) which was used directly in the next step. Crude 4-bromo-1-methylcarbamoylbenzene (642 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26r-Br** as a white solid (757 mg, 53% yield): mp 198-200 °C.

(X = I) The procedure described above was followed using the commercially available 4-iodobenzoic acid (1.49 g, 6.00 mmol, 1.00 equiv) to afford crude 4-iodo-1-methylcarbamoylbenzene (1.61 g, 97% yield) which was used directly in the next step. 4-iodo-1-methylcarbamoylbenzene (783 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26r-I** as a white solid (864 mg, 55% yield): mp 212-214 °C.

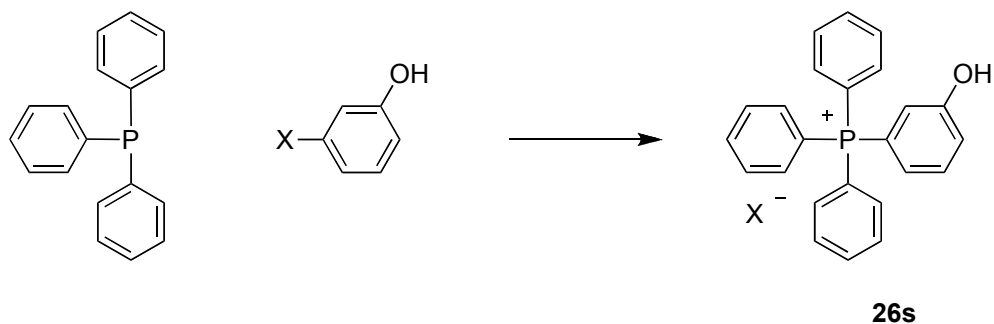
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s br, 1H, NHCH₃), 8.60 (dd, *J* = 3.3 Hz, *J* = 3.2 Hz, 2H, CH Ar), 7.94-7.89 (m, 3H, CH Ar), 7.83-7.74 (m, 6H, CH Ar), 7.68-7.57 (m, 8H, CH Ar), 3.01 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H, NHCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃/CD₂Cl₂) δ 154.2 (d, *J* =

XXX

2.2 Hz, 1C), 135.4 (d, $J = 11.9$ Hz, 3C), 135.0 (d, $J = 3.0$ Hz, 2C), 134.0 (d, $J = 10.2$, 6C), 130.2 (d, $J = 12.7$ Hz, 6C), 118.5 (d, $J = 90.3$ Hz, 3C), 112.5 (d, $J = 13.8$, 3C), 96.7 (d, $J = 103.4$ Hz, 1C), 39.9 (s, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.8; IR (film) 3236 (br), 3048, 2984, 1655, 1533, 1435, 1104, 995, 722 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{O}_1\text{N}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 396.1512, found 396.1508.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(3-Hydroxyphenyl)triphenylphosphonium (26s).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Cl) The commercially available 3-chlorophenol (386 mg, 301 μL , 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl chlorides to afford **26s-Cl** as a beige solid (856 mg, 73% yield): mp 238-240 $^{\circ}\text{C}$.

(X = Br) The commercially available 3-bromophenol (519 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides (only the reaction time was shortened to 2 h) to afford **26s-Br** as a white solid (1.11 g, 85% yield): mp > 250 $^{\circ}\text{C}$.

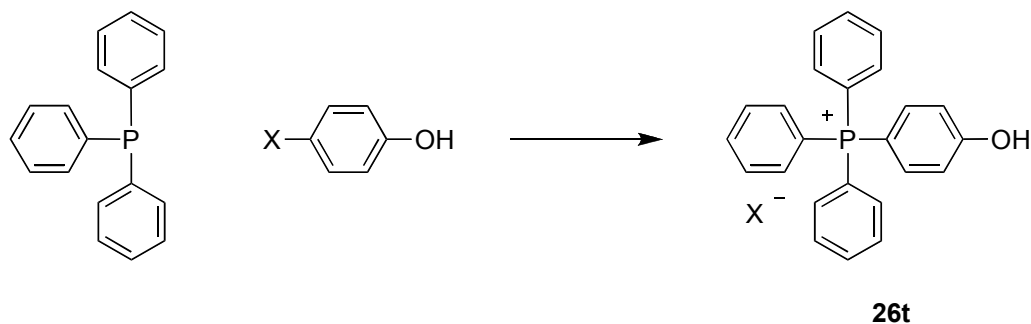
(X = I) The commercially available 3-iodophenol (660 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides (only the reaction time was shortened to 2h) to afford **26s-I** as a white solid (1.22 g, 85% yield): mp > 250 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (s (br), 1H, OH), 7.87-7.79 (m, 4H, CH Ar), 7.75-7.68 (m, 6H, CH Ar), 7.62-7.55 (m, 7H, CH Ar), 7.45-7.38 (m, 1H, CH Ar), 6.88-6.81 (m, 1H, CH Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.7 (d, $J = 16.7$ Hz, 1C), 135.4 (d, $J = 3.0$ Hz, 3C), 134.3 (d, $J = 10.2$, 6C), 131.2 (d, $J = 15.8$ Hz, 1C), 130.6 (d, $J = 12.8$ Hz, 6C), 124.4 (d, $J = 10.2$ Hz, 1C), 124.0 (d, $J = 3.0$, 1C), 121.7 (d, $J = 11.6$ Hz, 1C), 117.9 (d, $J = 89.4$ Hz, 3C), 116.9 (d, $J = 89.0$ Hz, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.6; IR (film) 3055 br, 1592, 1480, 1435, 1267, 1106, 917 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 355.1246, found 355.1251.

Chloride salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{35}Cl $[\text{M}]^-$: 35.0 found 35.2. Calcd for ^{37}Cl $[\text{M}]^-$: 37.0, found 37.2.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(4-Hydroxyphenyl)triphenylphosphonium (26t).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Cl) The commercially available 4-chlorophenol (386 mg, 295 μ L, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl chlorides to afford **26t-Cl** as a beige solid (1.02 g, 87% yield): mp > 250 $^{\circ}$ C.

(X = Br) The commercially available 4-bromophenol (519 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides (only the reaction time was shortened to 2h) to afford **26t-Br** as a white solid (1.21 g, 93% yield): mp > 250 $^{\circ}$ C (293-294).¹²

(X = I) The commercially available 4-iodophenol (660 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides (only the reaction time was shortened to 2h) to afford **26t-I** as a white solid (1.22 g, 85% yield): mp > 250 $^{\circ}$ C (293-294).¹³

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.84 (m, 3H, CH Ar), 7.90 (s (br), 1H, OH), 7.77-7.71 (m, 6H, CH Ar), 7.61-7.52 (m, 8H, CH Ar), 7.31-7.24 (m, 2H, CH Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (d, *J* = 2.9 Hz, 1C), 135.8 (d, *J* = 11.9 Hz, 2C), 135.3 (d, *J* = 3.0 Hz, 3C), 134.0 (d, *J* = 10.2 Hz, 6C), 130.4 (d, *J* = 12.8 Hz, 6C), 118.8 (d, *J* = 14.1 Hz, 2C), 118.6 (d, *J* = 90.0 Hz, 3C), 102.7 (d, *J* = 98.7 Hz, 1C); ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 23.2; IR (film) 3200-2999 (br), 1597, 1574, 1504, 1437, 1293, 1108, 912 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₄H₂₀O₁P₁ [M]⁺: 355.1246, found 355.1244.

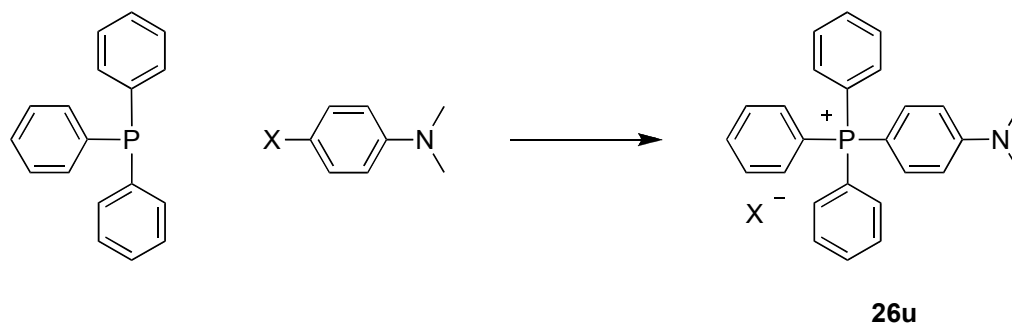
Chloride salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ³⁵Cl [M]⁻: 35.0 found 35.2. Calcd for ³⁷Cl [M]⁻: 37.0, found 37.2.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ⁷⁹Br [M]⁻: 78.9 found 79.0. Calcd for ⁸¹Br [M]⁻: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ¹²⁷I [M]⁻: 126.9056 found 126.9050.

12. Ziegler, C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2941.

13. Hoffmann, M. *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 528.



(4-(Dimethylamino)phenyl)triphenylphosphonium (26u).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

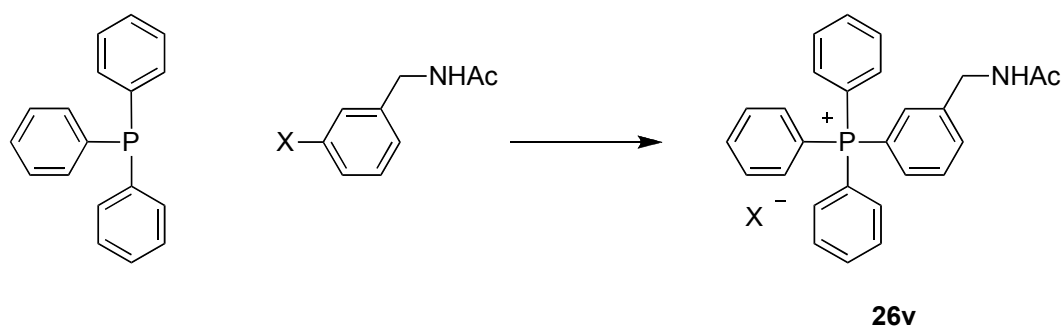
(X = Br) The commercially available 4-bromo-*N,N*-dimethylaniline (600 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides (only the reaction time was shortened to 15 min) to afford **26u-Br** as a slightly blue solid (638 mg, 46% yield). The blue color of the resulting product can be partly removed without affecting the yield by stirring a solution of the product in DCM with activated carbon for 1-2 h: mp > 250 °C.

(X = I) The commercially available 4-iodo-*N,N*-dimethylaniline (741 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides (only the reaction time was shortened to 15 min) to afford **26u-I** as a slightly blue solid (733 mg, 48% yield). The blue color of the resulting product can be partly removed without affecting the yield by stirring a solution of the product in DCM with activated carbon for 1-2 h: mp > 250 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.85 (m, 3H, CH Ar), 7.76-7.70 (m, 6H, CH Ar), 7.64-7.57 (m, 6H, CH Ar), 6.88 (dd, *J* = 2.9 Hz, *J* = 9.2 Hz, 4H, CH Ar), 3.12 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.2 (d, *J* = 2.2 Hz, 1C), 135.4 (d, *J* = 11.9 Hz, 2C), 135.0 (d, *J* = 3.0 Hz, 3C), 134.0 (d, *J* = 10.2, 6C), 130.2 (d, *J* = 12.7 Hz, 6C), 119.3 (d, *J* = 90.3 Hz, 3C), 112.5 (d, *J* = 13.8, 2C), 96.7 (d, *J* = 103.4 Hz, 1C), 39.9 (s, 2C); ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 22.7; IR (film) 3037, 2990, 1590, 1520, 1433, 1375, 1108, 990 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₆H₂₅N₁P₁ [M]⁺: 382.1714, found 382.1719.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{79}\text{Br} [\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for $^{81}\text{Br} [\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for $^{127}\text{I} [\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(3-(Acetamidomethyl)phenyl)triphenylphosphonium (26v).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 3-bromobenzylamine (1.12 g, 6.00 mmol, 1.00 equiv) was diluted with DCM (60 mL, 0.10 M) in a dry round bottom flask under argon. To this mixture, acetic anhydride (851 μL , 9.00 mmol, 1.50 equiv) and triethylamine (1.25 mL, 9.00 mmol, 1.50 equiv) were added. The reaction mixture was stirred at rt over night, diluted with 20 mL of DCM, washed twice with 10% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$, twice with saturated $\text{NaHCO}_{3(\text{aq})}$ and once with brine, dried over MgSO_4 , filtered through CeliteTM into a 200 mL round bottom flask and concentrated under reduced pressure to afford crude 3-acetamidomethyl-1-bromobenzene (1.35 g, 99% yield), which was used directly in the next step. Crude 3-acetamidomethyl-1-bromobenzene (684 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides (only the reaction time was shortened to 3h) to afford **26v-Br** as a white solid (1.21 g, 82% yield): mp 189-192 $^{\circ}\text{C}$.

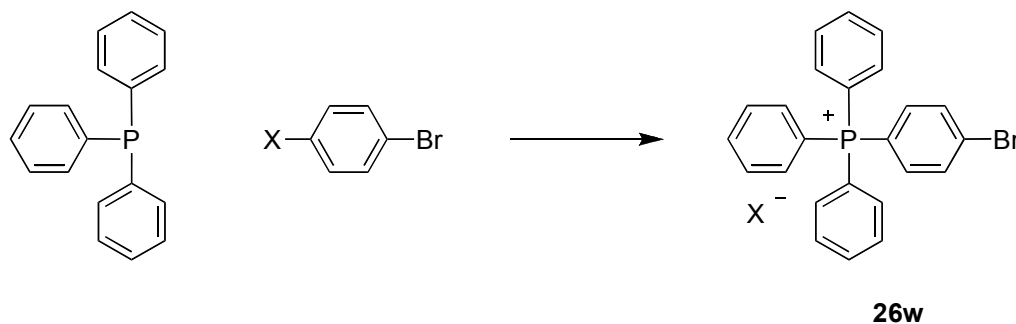
(X = I) The procedure described above was followed using the commercially available 3-iodobenzylamine (1.40 g, 6.00 mmol, 1.00 equiv) to afford crude 3-acetamidomethyl-1-iodobenzene (1.40 g, 98% yield), which was used directly in the next step. Crude 3-

acetamidomethyl-1-iodobenzene (825 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides (only the reaction time was shortened to 3h) to afford **26v-I** as a white solid (1.37 g, 85% yield): mp 193-195 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{NHCOCH}_3$), 7.90-7.84 (m, 4H, CH Ar), 7.80-7.73 (m, 7H, CH Ar), 7.68-7.57 (m, 7H, CH Ar), 7.34-7.26 (m, 1H, CH Ar), 4.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, CH_2NH), 2.01 (s, 3H, NHCOCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.7 (s, 1C), 143.6 (d, $J = 12.4$ Hz, 1C), 135.7 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 135.6 (d, $J = 3.0$, 3C), 134.7 (d, $J = 10.3$, 6C), 133.8 (d, $J = 10.8$ Hz, 1C), 132.2 (d, $J = 10.6$, 1 C), 130.9 (d, $J = 12.9$ Hz, 6C), 130.3 (d, $J = 13.6$ Hz, 1C), 117.9 (d, $J = 89.4$ Hz, 3C), 116.7 (d, $J = 89.5$ Hz, 1C), 42.4 (s, 1C), 23.3 (s, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.8; IR (film) 3348, 3066, 2929, 1635, 1592, 1547, 1477, 1408, 1322, 1004 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{O}_1\text{N}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 410.1674, found 410.1652.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(4-Bromophenyl)triphenylphosphonium (26w).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

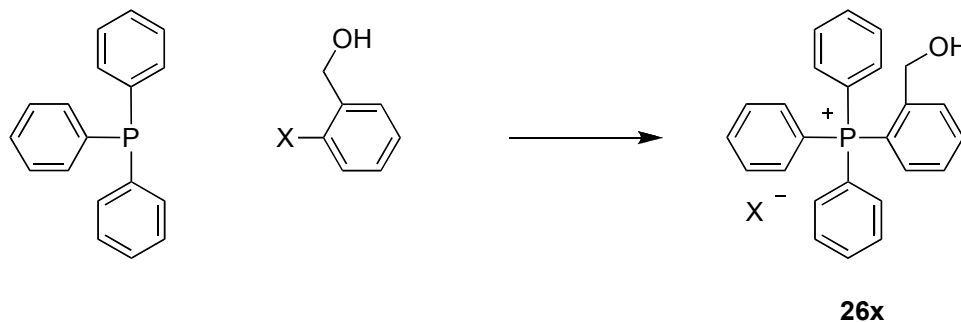
(X = Br) The commercially available 4,4'-dibromobenzene (1.08 g, 4.50 mmol, 1.50 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26w-Br** as a white solid (1.03 g, 69% yield): mp 190-192 °C.

(X = I) The commercially available 4'-bromo-4'-iodobenzene (1.27 g, 4.50 mmol, 1.50 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26w-I** as a white solid (1.36 g, 83% yield): mp 210-212 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.93-7.86 (m, 5H, *CH* Ar), 7.82-7.76 (m, 6H, *CH* Ar), 7.64-7.52 (m, 8H, *CH* Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.2 (s, 1C), 136.1 (d, *J* = 3.0 Hz, 3C), 135.8 (d, *J* = 11.3 Hz, 2C), 134.4 (d, *J* = 10.4 Hz, 6C), 134.3 (d, *J* = 13.4, 2C), 131.1 (d, *J* = 12.9 Hz, 6C), 117.0 (d, *J* = 89.8 Hz, 3C), 116.6 (d, *J* = 91.4, 1C); ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 23.9; IR (film) 3051, 1572, 1438, 1108, 1069, 922, 724 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₄H₁₉⁷⁹Br₁P₁ [M]⁺: 417.0408, found 417.0405. Calcd for C₂₄H₁₉⁸¹Br₁P₁ [M]⁺: 419.0394, found 419.0387.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ⁷⁹Br [M]⁻: 78.9 found 79.0. Calcd for ⁸¹Br [M]⁻: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ¹²⁷I [M]⁻: 126.9056 found 126.9050.



(2-(Hydroxymethyl)phenyl)triphenylphosphonium (26x).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

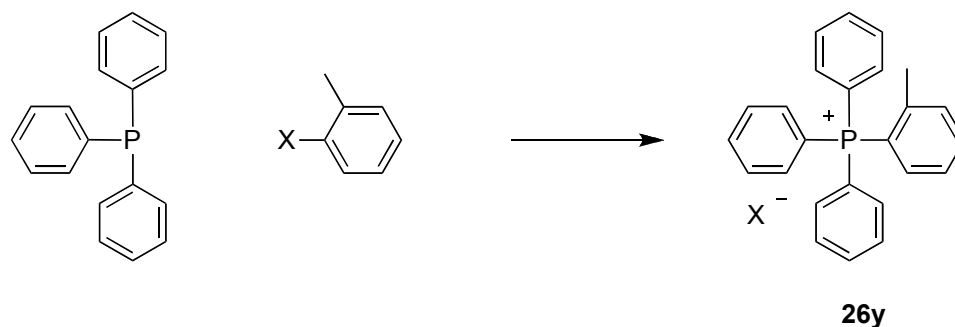
(X = Br) The commercially available 2-bromobenzylalcohol (561 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides has been modified: loading of NiBr₂ was increased to 5 mol % (33 mg, 0.15 mmol, 5 mol %) and the reaction time shortened to 2 h. Usual work-up was followed to afford **26x-Br** as a white solid (903 mg, 67% yield): mp 122-124 °C.

(X = I) The commercially available 2-iodobenzylalcohol (702 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides has been modified: loading of NiBr₂ was increased to 5 mol % (33 mg, 0.15 mmol, 5 mol %) and the reaction time shortened to 2 h. Usual work-up was followed to afford **26x-I** as a white solid (1.12 g, 75% yield): mp 132-135 °C.

¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.06 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH Ar), 7.80-7.75 (m, 4H, CH Ar), 7.68-7.56 (m, 12H, CH Ar), 7.42-7.37 (m, 1H, CH Ar), 7.10 (dd, *J* = 9.0 Hz, *J* = 18.0 Hz, 1H, CH Ar), 5.58 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H, CH₂OH), 4.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂OH); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂) δ 150.5 (d, *J* = 8.2 Hz, 1C), 136.6 (d, *J* = 14.7 Hz, 1C), 136.5 (s, 1C), 135.7 (d, *J* = 3.0 Hz, 3C), 135.1 (d, *J* = 10.2 Hz, 6C), 132.0 (d, *J* = 11.0 Hz, 1C), 131.1 (d, *J* = 12.9, 6C), 129.2 (d, *J* = 13.4 Hz, 1C), 120.1 (d, *J* = 90.0 Hz, 3C), 114.5 (d, *J* = 88.0 Hz, 1C), 63.2 (d, *J* = 4.6 Hz, 1C); ³¹P NMR (122 MHz) δ 24.0; IR (film) 3218, 3055, 1586, 1483, 1437, 1106 cm⁻¹. HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₅H₂₂O₁P₁ [M]⁺: 369.1408, found 369.1406.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{79}\text{Br} [\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for $^{81}\text{Br} [\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for $^{127}\text{I} [\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(2-(Methyl)phenyl)triphenylphosphonium (26y).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 2-bromobenzene (513 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26y-Br** as a white solid (793 mg, 61% yield): mp 132-134 °C.

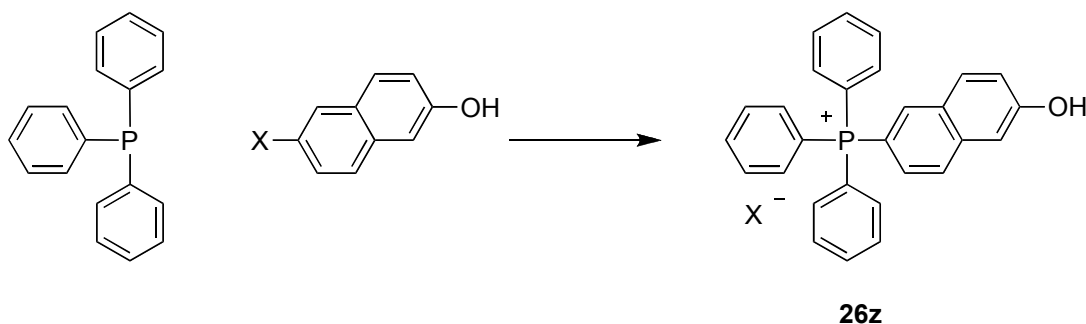
(X = I) The commercially available 2-iodobenzene (654 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl iodides to afford **26y-I** as a white solid (950 mg, 66% yield): mp 139-142 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.84 (m, 3H, CH Ar), 7.80-7.74 (m, 6H, CH Ar), 7.62-7.56 (m, 7H, CH Ar), 7.45 (dt, $J = 2.6$ Hz $J = 8.0$ Hz, 1H, CH Ar), 7.26-7.25 (m, 1H, CH Ar), 7.10 (dd, $J = 7.3$ Hz, $J = 15.0$ Hz, 1H, CH Ar), 2.01 (s, 3H, ArCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 143.7 (d, $J = 8.7$ Hz, 1C), 136.2 (d, $J = 2.9$ Hz, 1C), 136.1 (d, $J = 12.4$ Hz, 1C), 135.7 (d, $J = 3.0$ Hz, 3C), 134.1 (d, $J = 10.3$ Hz, 6C), 133.7 (d, $J = 19.6$ Hz, 1C), 131.1 (d, $J = 12.8$, 6C), 128.2 (d, $J = 13.2$ Hz, 1C), 117.9 (d, $J = 88.7$ Hz, 3C), 115.8 (d, $J = 88.0$ Hz, 1C), 23.4 (d, $J = 5.0$ Hz, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz) δ 24.2; IR (film) 3055, 2986, 1580,

1484, 1437, 1105 cm^{-1} . HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 353.1459, found 343.1457.

Bromide salt: LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 81.0.

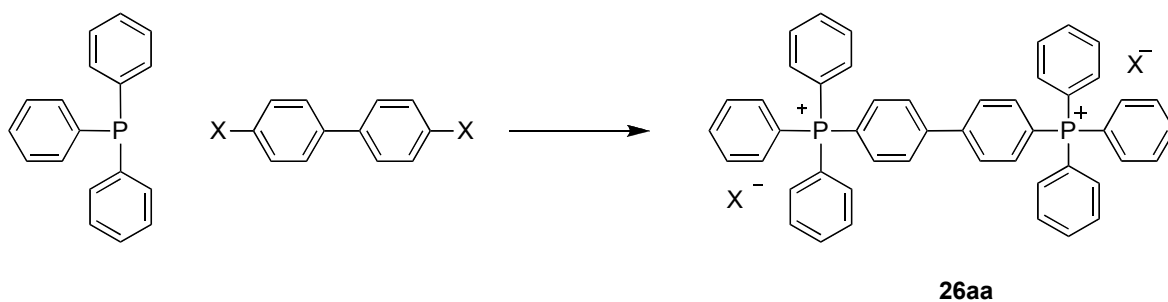
Iodide salt: HRMS (ES, Neg) Calcd for ^{127}I $[\text{M}]^-$: 126.9056 found 126.9050.



(6-Hydroxynaphthalen-2-yl)triphenylphosphonium bromide (26z).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

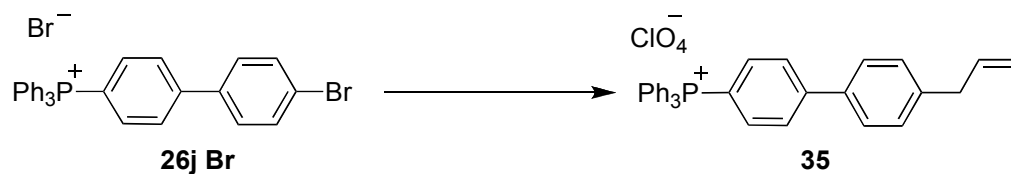
(X = Br) The commercially available 6-bromo-2-naphthol (669 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) was used in the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides to afford **26z-Br** as a white solid (1.44 g, 99% yield): mp 212-214 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.83 (m, 4H, CH Ar), 7.85 (s (br), 1H, OH), 7.80-7.74 (m, 7H, CH Ar), 7.67-7.59 (m, 8H, CH Ar), 7.49-7.45 (m, 1H, CH Ar), 7.35-7.28 (m, 1H, CH Ar); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.6 (s, 1C), 138.0 (d, $J = 2.5$ Hz, 1C), 137.4 (d, $J = 10.6$ Hz, 1C), 135.6 (d, $J = 3.0$ Hz, 3C), 134.3 (d, $J = 10.3$ Hz, 6C), 130.7 (d, $J = 12.8$ Hz, 6C), 130.5 (s, 1C), 129.0 (d, $J = 12.9$ Hz, 1C), 127.0 (d, $J = 14.6$ Hz, 1C), 126.4 (d, $J = 10.9$ Hz, 1C), 122.2 (s, 1C), 118.2 (d, $J = 89.7$ Hz, 3C), 110.2 (s, 1C), 108.1 (d, $J = 93.9$ Hz, 1C); ^{31}P NMR (122 MHz, CDCl_3) δ 23.9; IR (film) 3200-2999 (br), 1615, 1437, 1292, 1108, 908 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 405.1403, found 405.1399; LRMS (ES, Neg) Calcd for ^{79}Br $[\text{M}]^-$: 78.9 found 79.0. Calcd for ^{81}Br $[\text{M}]^-$: 80.9, found 90.0.



Biphenyl-4,4'-diylbis(triphenylphosphonium) dibromide (26aa).

Prepared using nickel-catalyzed protocols

(X = Br) The commercially available 4,4'-dibromobiphenyl (936 mg, 3.00 mmol, 1.00 equiv) and triphenylphosphine (2.36 g, 9.00 mmol, 3 equiv) were used and the general procedure for the nickel-catalyzed reaction of aryl bromides (the temperature was raised to 196 °C) to afford **26aa-Br** as a white solid (2.23 g, 89% yield): mp > 250 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30-8.27 (m, 4H, CH Ar), 7.84-7.80 (m, 6H, CH Ar), 7.76-7.68 (m, 16H, CH Ar), 7.59-7.54 (m, 12H, CH Ar); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.2 (s, 2C), 135.7 (d, *J* = 2.4 Hz, 6C), 135.1 (d, *J* = 10.8 Hz, 4C), 134.3 (d, *J* = 10.4, 12C), 130.7 (d, *J* = 12.9 Hz, 12C), 130.2 (d, *J* = 13.1, 4C), 117.3 (d, *J* = 89.5, 8C); ³¹P NMR (122 MHz, CDCl₃) δ 22.7; IR (film) 3047, 1593, 1548, 1481, 1435, 1106, 995 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₄₈H₃₈P₂ [M]²⁺: 338.1224, found 338.1218. LRMS (ES, Neg) Calcd for ⁷⁹Br [M]⁻: 78.9 found 79.0. Calcd for ⁸¹Br [M]⁻: 80.9, found 81.0.

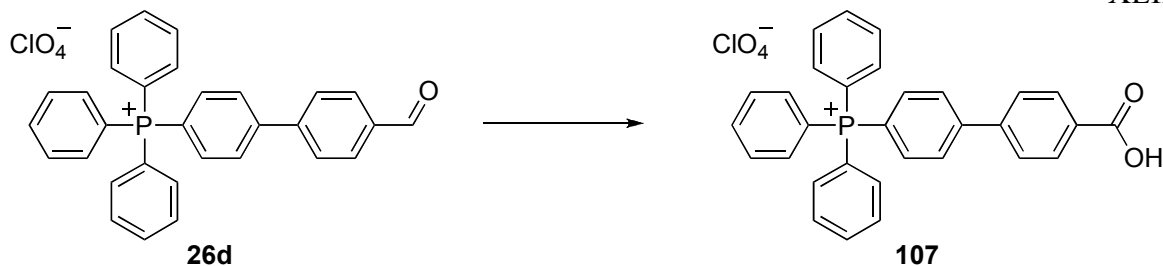


(4'-Allyl-1,1'-biphenyl-4-yl)(triphenyl)phosphonium perchlorate (35).

To a solution of **26j-Br** (1 g, 1.7 mmol, 1.00 equiv) in CH_3CN (17 mL, 0.10 M), $\text{LiClO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (327 mg, 2.0 mmol, 1.20 equiv) was added. The mixture was stirred for 1 h and then concentrated under reduced pressure. The residue was partitioned between DCM (30 mL) and H_2O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was washed with DCM (10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered over a pad of CeliteTM and concentrated under reduced pressure. To this crude product, $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ (17 mg, 0.03 mmol, 2 mol %), CsF (568 mg, 3.7 mmol, 2.2 equiv), allyltributyltin (670 μL , 2.0 mmol, 1.2 equiv), DCE (8 mL), and dioxane (8 mL) were added. The mixture was heated at 80 °C until MS/ES showed full consumption of **26j-Br** (typically 6 h.). The solvents were then concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (100% DCM to 95/5 DCM/MeOH) to afford **35** as a white foam (840 mg, 89%). All physical data were identical to that reported.¹⁴

14. Poupon, J.-C.; Marcoux, D.; Cloarec, J.-M.; Charette, A.B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3591.

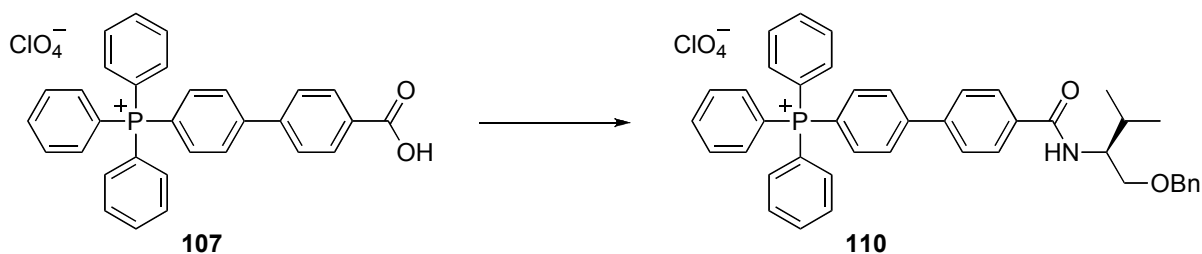
Experimental Section of Chapter 3



(4'-Carboxybiphenyl-4-yl)triphenylphosphonium perchlorate (107).

Aldehyde **26d** (3 g, 5.53 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in acetone (25 mL) and the temperature was lowered to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ (acetone/ice). Jone's Reagent¹⁵ (2.8 M, 3.95 mL, 11.06 mmol, 2.0 equiv) was slowly added to the mixture, which was stirred at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 5 min, warmed to room temperature, stirred for 30 min, cooled to $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and treated with 2-propanol (approximately 1-2 mL) slowly until the reddish solution became and stayed green. The mixture was treated with MgSO_4 was then added and the slurry was filtered through CeliteTM. The solution was concentrated under reduced pressure and co-evaporated with 1,2-dichloroethane to afford **107** as a pure white solid (3.03 g, 98%): mp $> 250\text{ }^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 9.81 (s, 1H, COOH), 8.20 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 2H, CH Ar), 8.10-7.89 (m, 2H, CH Ar), 7.88-7.84 (m, 3H, CH Ar), 7.82-7.59 (m, 16H, CH Ar); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 10/1) δ 168.1 (s, 1C), 147.1 (d, $J = 3.0\text{ Hz}$, 1C), 142.4 (s, 1C), 135.8 (s, 3C), 135.1 (d, $J = 10.7\text{ Hz}$, 2C), 134.3 (d, $J = 10.3\text{ Hz}$, 6C), 131.1 (s, 1C), 130.9 (d, $J = 12.9\text{ Hz}$, 6C), 130.8 (s, 2C), 129.2 (d, $J = 13.3\text{ Hz}$, 2C), 127.4 (s, 2C), 117.4 (d, $J = 89.6\text{ Hz}$, 3C), 116.3 (d, $J = 91.5\text{ Hz}$, 1C); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.3; IR (Film) 3065, 1686, 1596, 1437, 1089, 996, 723, 688, 621 cm^{-1} ; LRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 459.15, found 459.2; LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{35}\text{ClO}_4$ $[\text{M}]^-$: 99.0, found 99.0; Calcd for $^{37}\text{ClO}_4$ $[\text{M}]^-$: 101.0, found 101.1.

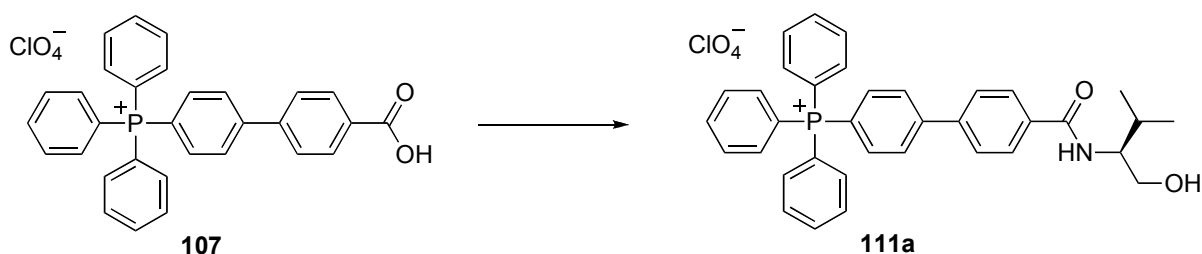
15. Kirihara, M.; Kawasaki, M.; Takuwa, T.; Kakuda, H.; Wakikawa, T.; Takeuchi, Y.; Kirk, K. L. *Tetrahedron: Assymetry* **2003**, *14*, 1753.



(S)-(4'-(1-Hydroxy-3-methylbutan-2-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl)triphenylphosphonium perchlorate (110).

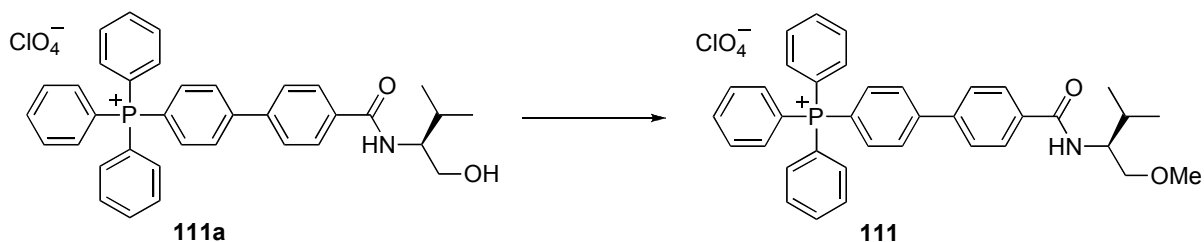
Acid **107** (2.5 g, 4.47 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in DCM (90 mL, 0.05 M), treated at rt with DIC (0.83 mL, 5.36 mmol, 1.2 equiv), HOBT (1.45 g, 10.73 mmol, 2.4 equiv), Hunig's base (1.52 mL, 8.9 mmol, 2.0 equiv) and *O*-benzylvalinol (**108**), (1.21 g, 6.26 mmol, 1.4 equiv), were added and stirred until full conversion was observed by MS (ES) analysis (typically 4-5 h). The reaction mixture was extracted 3 times with 80 mL of aqueous 10% HCl and once with aqueous saturated LiClO_{4(aq)}. The organic phase was dried with MgSO₄, filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure. The crude product was diluted with 5 mL of DCM and precipitated by adding 20 mL of Et₂O and vigorously shaking the flask. The white solid was filtered through a cotton/CeliteTM plug, washed with 20 mL of Et₂O and recovered by dissolving it in DCM. Two precipitations with Et₂O removed the carbodiimide and urea to afford **110** as a white solid (2.49 g, 88%). It is also possible to purify by flash chromatography with DCM/MeOH 100/0 to DCM/MeOH 95/5: mp > 250 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.82 (m, 9H, CH Ar), 7.76-7.68 (m, 11H, CH Ar), 7.68-7.56 (m, 8H, CH Ar), 6.63 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CONH), 4.47 (dd, *J* = 16.0 Hz, 18.1 Hz, 2H, OCH₂Ph), 4.08-4.02 (m, 1H, NHCH), 3.58 (dd, *J* = 4.8 Hz, 10.6 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.45 (dd, *J* = 4.0 Hz, 9.8 Hz, 1H, CH₂OBn), 2.11-1.97 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 0.96 (dd, *J* = 3.6 Hz, 6.7 Hz, 6H, CH(CH₃)₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.4 (s, 1C), 147.0 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 140.8 (s, 1C), 138.0 (s, 1C), 135.6 (s, 3C), 135.4 (s, 1C), 135.2 (s, 2C), 135.1 (d, *J* = 12.6 Hz, 2C), 134.5 (d, *J* = 10.6 Hz, 6C), 130.6 (d, *J* = 12.7 Hz, 6C), 129.1 (d, *J* = 10.5 Hz, 2C), 128.1 (s, 2C), 127.3 (s, 2C), 127.3 (s, 1C), 127.8 (s, 2C), 117.6 (d, *J* = 88.9 Hz, 3C), 116.3 (d, *J* = 92.8 Hz, 1C), 72.7 (s, 1C), 69.9 (s, 1C), 54.8 (s, 1C), 29.8 (s, 1C), 19.7 (s, 1C), 19.2 (s, 1C); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.3; IR (film) 3400, 3368, 3011, 2959, 1635, 1537, 1437, 1069, 996 cm⁻¹; LRMS (ES, Pos)

Calcd for $C_{43}H_{41}O_2N_1P_1 [M]^+$: 634.29, found 634.3; LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{35}ClO_4 [M]^-$: 99.0, found 99.0; Calcd for $^{37}ClO_4 [M]^-$: 101.0, found 101.1; $[\alpha]_D^{20}$ -30.6 (c 1.07, $CHCl_3$).



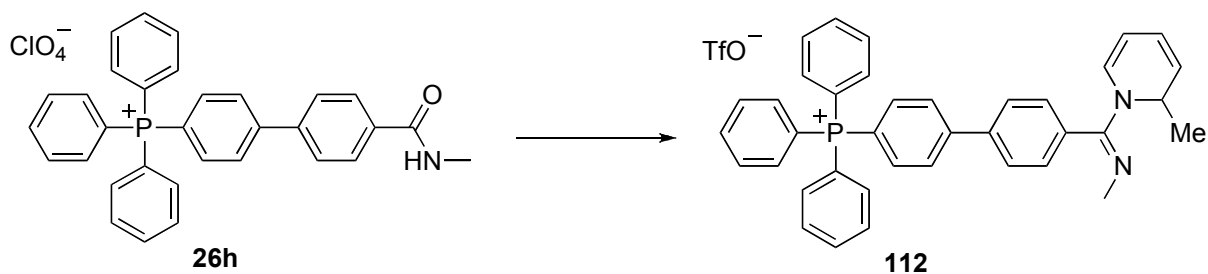
(S)-(4'-(1-Hydroxy-3-methylbutan-2-ylcarbamoyl)biphenyl-4-yl)triphenylphosphonium perchlorate (111a).

The procedure for the synthesis of **110** has been followed using acid **107** (2.5 g, 4.47 mmol, 1.0 equiv) and valinol (**109**) (647 mg, 6.26 mmol, 1.4 equiv) to afford **111a** as a white solid (2.53 g, 88%). It is also possible to purify by flash chromatography with DCM/MeOH 100/0 to DCM/MeOH 95/5: mp > 250 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H, CONH), 7.91-7.80 (m, 5H, CH Ar), 7.76-7.70 (m, 6H, CH Ar), 7.68-7.56 (m, 12H, CH Ar), 3.89-3.75 (m, 1H, CONHCH), 3.70-3.63 (m, 2H, CH_2OH), 2.07-2.04 (m, 2H, $CH(CH_3)_2 + CH_2OH$), 0.89 (t app, J = 6.56 Hz, 6H, $CH(CH_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4 (s, 1C), 147.4 (d, J = 3.0 Hz, 1C), 140.6 (s, 1C), 135.8 (s, 3C), 135.2 (s, 1C), 135.0 (d, J = 10.7 Hz, 2C), 134.5 (d, J = 10.3 Hz, 6C), 130.9 (d, J = 12.9 Hz, 6C), 129.3 (d, J = 13.2 Hz, 2C), 128.5 (s, 2C), 127.5 (s, 2C), 117.6 (d, J = 89.6 Hz, 3C), 116.1 (d, J = 90.9 Hz, 1C), 62.9 (s, 1C), 57.9 (s, 1C), 29.1 (s, 1C), 19.7 (s, 1C), 19.6 (s, 1C); ^{31}P NMR (162 MHz, $CDCl_3$) δ 23.3; IR (film) 3400, 3368, 3011, 2959, 1635, 1537, 1437, 1069, 996 cm^{-1} ; LRMS (ES, Pos) Calcd for $C_{36}H_{35}O_2N_1P_1 [M]^+$: 544.24, found 544.2; LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{35}ClO_4 [M]^-$: 99.0, found 99.0; Calcd for $^{37}ClO_4 [M]^-$: 101.0, found 101.1; $[\alpha]_D^{20}$ -21.6 (c 1.07, $CHCl_3$).



(S)-4'-((1-Methoxy-3-methylbutan-2-yl)carbamoyl)biphenyl-4-yl)triphenylphosphonium perchlorate (111**).**

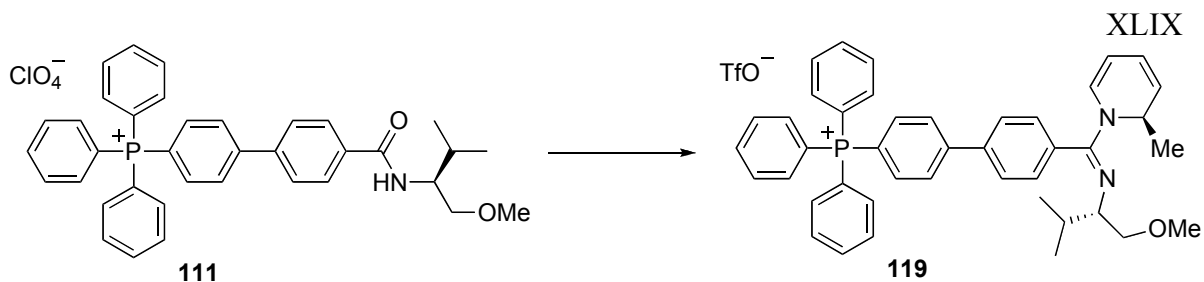
Alcohol **111a** (1.56 g, 2.4 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in acetonitrile (48 mL, 0.05 M). Ag_2O (2.78 g, 12.0 mmol, 5.0 equiv) and MeI (1.5 mL, 24.0 mmol, 10.0 equiv) were added at 25 °C. The mixture was stirred at 25 °C until full conversion was observed by MS (ES) (typically 5 days). MgSO_4 was added to the reaction mixture and the slurry was filtered through CeliteTM. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to afford **111** as a pure white solid (1.55 g, 98%). Crude **111** is usually of excellent purity. It can be further purified by diluting it in 3 mL of DCM and precipitated by adding 20 mL of Et_2O and vigorously shaking the flask. The solid was filtered through a cotton/CeliteTM plug, washed with 20 mL of Et_2O and recovered by dissolving it in DCM: mp > 250 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.82 (m, 7H, CH Ar), 7.76-7.68 (m, 9H, CH Ar), 7.68-7.56 (m, 7H, CH Ar), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, CONH), 4.08-4.02 (m, 1H, CONHCH), 3.58 (dd, $J = 4.8$ Hz, 10.6 Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.45 (dd, $J = 4.0$ Hz, 9.8 Hz, 1H, CH_2OCH_3), 3.32 (s, 3H, CH_2OCH_3), 1.98 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (dd, $J = 3.6$ Hz, 6.7 Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7 (s, 1C), 147.2 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 141.0 (s, 1C), 135.9 (s, 3C), 135.4 (s, 1C), 135.1 (d, $J = 12.6$ Hz, 2C), 134.5 (d, $J = 10.6$ Hz, 6C), 130.9 (d, $J = 12.7$ Hz, 6C), 129.3 (d, $J = 10.5$ Hz, 2C), 128.1 (s, 2C), 127.8 (s, 2C), 117.6 (d, $J = 88.9$ Hz, 3C), 116.3 (d, $J = 92.8$ Hz, 1C), 72.7 (s, 1C), 59.2 (s, 1C), 54.8 (s, 1C), 29.8 (s, 1C), 19.7 (s, 1C), 19.2 (s, 1C); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.3; IR (film) 3371, 3061, 2959, 1651, 1538, 1437, 1078, 997 cm^{-1} ; LRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{37}\text{H}_{37}\text{O}_2\text{N}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 558.26, found 558.2; LRMS (ES, Neg) Calcd for $^{35}\text{ClO}_4$ $[\text{M}]^-$: 99.0, found 99.0; Calcd for $^{37}\text{ClO}_4$ $[\text{M}]^-$: 101.0, found 101.1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -0.4 (c 1.05, CHCl_3).



(4'-((methylimino)(2-methylpyridin-1(2H)-yl)methyl)biphenyl-4-yl)triphenylphosphonium triflate (112).

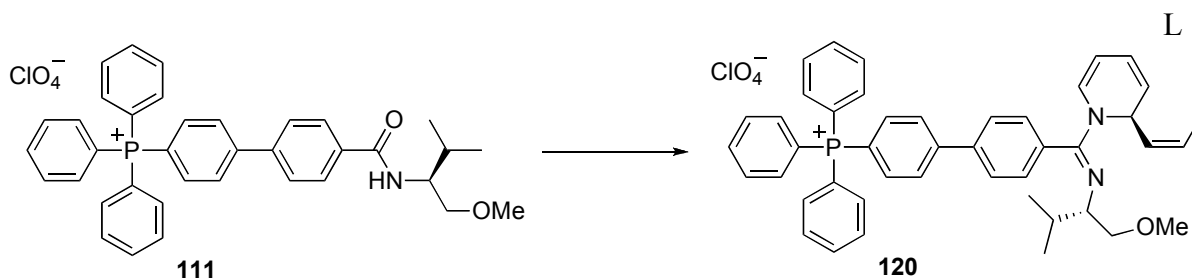
Amide **26h** (86 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in DCM (3 mL, 0.05 M) under rigorously anhydrous condition. The reaction temperature was lowered to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (acetonitrile/dry ice) and stirred for 5 min. Freshly distilled Tf_2O (32 μL , 0.20 mmol, 1.2 equiv) was slowly added. The reaction mixture was stirred at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 30 minutes. The round-bottom flask was removed from the cold bath, and pyridine (74 μL , 0.97 mmol, 6.0 equiv) was slowly added dropwise over a period of 2 min to avoid precipitation. The reaction was stirred at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 1.5 h. During this period, an intense yellow-orange color appeared. The reaction was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred for 10 min. MeMgBr 3 M (150 μL , 0.45 mmol, 3.0 equiv) was slowly added over a period of 2 min (internal temperature lower than $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$). The reaction was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 h and then at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ until MS analysis (APCI or ES) showed complete consumption of the starting material (typically 1-2 h at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$). The thick yellow suspension was quenched with saturated aqueous NH_4Cl and diluted with DCM. The organic layer was isolated, washed twice with saturated aqueous NH_4Cl and once with brine. The organic layer was dried with MgSO_4 , filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure. The crude product was dissolved into 1 mL of DCM and precipitated by adding 5 mL of Et_2O and vigorously shaking the flask. The yellow oil was decanted, washed with Et_2O and recovered by dissolving it in DCM to afford **112** as a yellow foam (99 mg, 94%). The product was dissolved in 1 mL of CDCl_3 and stirred with Na_2CO_3 for 30 min. The product was filtered through a cotton plug and analyzed by NMR: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.97 (m, 2H, CH Ar), 7.93-7.88 (m, 3H, CH Ar), 7.81-7.63 (m, 16H, CH Ar), 7.45 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H, CH Ar), 7.23 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H, CH Ar), 5.90 (br s, 1H, NCH=CH), 5.85 (dd, $J = 5.3\text{ Hz}$, 9.4 Hz, 1H,

NCH=CH=CH), 5.46 (dd, $J = 5.8$ Hz, 9.3 Hz, 1H, NCH(CH₃)CH), 5.34 (br s, 1H, NCHCH₃), 4.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, NCH=CH=CH), 2.87 (s, 3H, NCH₃), 1.19 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, NCHCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2 (s, 1C), 147.7 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C), 138.4 (s, 1C), 135.9 (d, $J = 2.9$ Hz, 3C), 135.1 (d, $J = 10.7$ Hz, 2C), 134.5 (d, $J = 10.4$ Hz, 6C), 134.3 (s, 1C), 130.9 (d, $J = 12.9$ Hz, 6C), 129.2 (d, $J = 13.3$ Hz, 2C), 129.2 (s, 2C), 128.2 (s, 1C), 127.7 (s, 2C), 122.1 (s, 1C), 121.3 (s, 1C), 117.6 (d, $J = 89.7$ Hz, 3C), 116.1 (d, $J = 91.2$ Hz, 1C), 101.3 (s, 1C), 59.2 (s, 1C), 18.0 (s, 1C), 17.5 (s, 1C); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.3; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -79.5; IR (film) 3049, 2925, 2862, 1630, 1560, 1434, 1263, 1105, 1043, 911 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) Calcd for C₃₈H₃₄N₂P₁ [M]⁺: 549.25, found 549.3; LRMS (ES, Neg) Calcd for CF₃O₃S [M]⁻: 148.95, found 149.1.



(4'-(((*S*)-1-Methoxy-3-methylbutan-2-ylimino)((*R*)-2-methylpyridin-1(2H)-yl)methyl)biphenyl-4-yl)triphenylphosphonium triflate (119**).**

The procedure for the synthesis of **112** has been followed using amide **111** (100 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv) to afford **119** as a yellow foam (113 mg, 96%). The product was dissolved in 1 mL of CDCl₃ and stirred with Na₂CO₃ for 30 min. The product was filtered through a cotton plug and analyzed by NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.97 (m, 2H, CH Ar), 7.93-7.88 (m, 3H, CH Ar), 7.81-7.63 (m, 16H, CH Ar), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH Ar), 5.90 (br s, 1H, NCH=CH), 5.85 (dd, *J* = 5.3 Hz, 9.4 Hz, 1H, NCH=CH=CH), 5.46 (dd, *J* = 5.8 Hz, 9.3 Hz, 1H, NCH(CH₃)CH), 5.34 (br s, 1H, NCHCH₃), 4.87 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NCH=CH=CH), 3.49 (dd, *J* = 4.6 Hz, 9.4 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.36 (dd, *J* = 4.6 Hz, 9.4 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.3 (s, 3H, CH₂OCH₃), 2.96 (dt, *J* = 4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H, NCH*i*Pr), 1.66-1.62 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, NCHCH₃), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.2 (s, 1C), 147.7 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 138.4 (s, 1C), 135.9 (d, *J* = 2.9 Hz, 3C), 135.1 (d, *J* = 10.7 Hz, 2C), 134.5 (d, *J* = 10.4 Hz, 6C), 134.3 (s, 1C), 130.9 (d, *J* = 12.9 Hz, 6C), 129.2 (d, *J* = 13.3 Hz, 2C), 129.2 (s, 2C), 128.2 (s, 1C), 127.7 (s, 2C), 122.1 (s, 1C), 121.3 (s, 1C), 117.6 (d, *J* = 89.7 Hz, 3C), 116.1 (d, *J* = 91.2 Hz, 1C), 101.3 (s, 1C), 76.1 (s, 1C), 64.0 (s, 1C), 59.2 (s, 1C), 48.5 (s, 1C), 31.1 (s, 1C), 20.1 (s, 1C), 18.0 (s, 1C), 17.9 (s, 1C); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.3; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -79.5; IR (film) 3062, 2920, 2864, 1624, 1566, 1438, 1262, 1108, 1030, 912, 724 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) Calcd for C₄₃H₄₄N₂O₁P₁ [M]⁺: 635.32, found 635.3; LRMS (ES, Neg) Calcd for CF₃O₃S [M]⁻: 148.95, found 149.1.

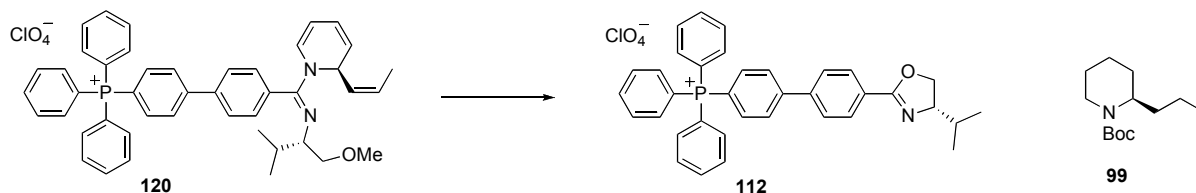


(4'-(((*S*)-1-Methoxy-3-methylbutan-2-ylimino)((*R*)-2-((*Z*)-prop-1-enyl)pyridin-1(2*H*)-yl)methyl)biphenyl-4-yl)triphenylphosphonium triflate (120**).**

The procedure for the synthesis of **112** has been followed using amide **111** (500 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv) and freshly made *cis*-1-propenylmagnesium bromide¹⁶ 1 M (2.28 mL, 2.28 mmol, 2.5 equiv) to afford **120** as a dark yellow foam (92%). The product was dissolved in 1 mL of CDCl₃ and stirred with Na₂CO₃ for 30 min. The product was filtered through a cotton plug and analyzed by NMR: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.97 (m, 2H, CH Ar), 7.93-7.88 (m, 3H, CH Ar), 7.81-7.63 (m, 16H, CH Ar), 7.42 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH Ar), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH Ar), 6.09-5.93 (br m, 2H, NCH=CH + NCH=CH=CH), 5.87 (dd, *J* = 5.3 Hz, 9.3 Hz, 1H, CH=CHCH₃), 5.70 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH=CHCH₃), 5.40-5.36 (m, 1H, NCH(CH=CHCH₃)CH), 5.33-5.28 (m, 1H, NCH(CH=CHCH₃)CH), 4.88 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, NCH=CH=CH), 3.46 (dd, *J* = 4.9 Hz, 9.5 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.29 (dd, *J* = 4.9 Hz, 9.5 Hz, 1H, CH₂OCH₃), 3.25 (s, 3H, CH₂OCH₃), 2.96 (dt, *J* = 4.8 Hz, 7.6 Hz, 1H, NCH*Pr*), 1.69 (br s, 4H, CH=CHCH₃ + NHCHCH(CH₃)₂), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, NHCHCH(CH₃)₂), 0.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, NHCHCH(CH₃)₂); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (s, 1C), 147.7 (d, *J* = 3.0 Hz, 1C), 138.4 (s, 1C), 135.9 (d, *J* = 2.9 Hz, 3C), 135.1 (d, *J* = 10.7 Hz, 2C), 134.5 (d, *J* = 10.4 Hz, 6C), 134.1 (s, 1C), 130.9 (d, *J* = 12.9 Hz, 6C), 130.1 (s, 2C), 129.2 (d, *J* = 13.3 Hz, 2C), 128.9 (s, 1C), 128.1 (s, 2C), 127.7 (s, 1C), 122.3 (s, 1C), 121.8 (s, 1C), 119.7 (s, 1C), 117.6 (d, *J* = 89.7 Hz, 3C), 116.1 (d, *J* = 91.3 Hz, 1C), 101.6 (s, 1C), 76.1 (s, 1C), 63.9 (s, 1C), 59.2 (s, 1C), 49.7 (s, 1C), 31.1 (s, 1C), 20.2 (s, 1C), 17.7 (s, 1C), 13.7 (s, 1C); ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ 23.3; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -79.5; IR (film) 3062, 2920, 2864, 1624, 1566, 1438, 1262, 1108, 1030, 912, 724 cm⁻¹; LRMS (APCI, Pos) Calcd

16. Charette, A. B.; Grenon, M.; Lemire, A.; Pourashraf, M.; Martel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11829.

for $C_{45}H_{46}N_2O_1P_1$ $[M]^+$: 661.33, found 661.3; LRMS (ES, Neg) Calcd for CF_3O_3S $[M]^-$: 148.95, found 149.1.



(*R*)-1-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2-propylpiperidine (99).

TAP **120** was dissolved in acetic acid (15 mL) and EtOH (2 mL) and treated with PtO_2 (17 mg, 0.076 mmol, 0.1 equiv). The flask was purged with $H_{2(g)}$ three times and stirred under H_2 atmosphere until full consumption of the starting material by MS (APCI) analysis (typically 5 h). The flask was purged with Ar and the reaction mixture was filtered through CeliteTM. The product was concentrated under vacuum and co-evaporated with 1,2-dichloroethane. The product was then dissolved in DCM (15 mL, 0.05 M), cooled to -78 °C, stirred for 10 min, treated with BBr_3 (715 μ L, 7.57 mmol, 10.0 equiv) dropwise and stirred at -78 °C for 4 h. The reaction was warmed to 25 °C and stirred for 1 h. When MS (APCI) analysis showed complete consumption of starting material, the reaction mixture was cooled to -78 °C, treated with saturated aqueous $NaHCO_3$ (5 mL) dropwise, warmed to 25 °C and transferred to a separatory funnel. The organic layer was isolated and washed twice with water, dried with $MgSO_4$ and filtered through CeliteTM. To this organic medium, Hunig's base (383 μ L, 1.52 mmol, 2.0 equiv) and Boc_2O (196.5 mg, 1.52 mmol, 2.0 equiv) were added. The reaction mixture was stirred 14 h at 25 °C. The organic medium was washed twice with aqueous 10% HCl, dried with $MgSO_4$, filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure. Oxazoline **112** was removed by precipitation with 5 mL of DCM and 20 mL of Et_2O . The pale yellow solid was filtered through a cotton/CeliteTM plug and washed with 50 mL of Et_2O . The solid was recovered by diluting it with DCM. Concentration under reduced pressure gave oxazoline **112** as a pale yellow solid (380 mg, 74%). Flash chromatography DCM/MeOH gave **112** as a pure white solid

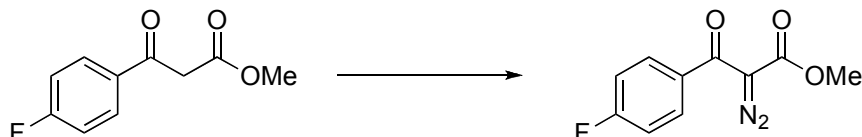
(354 mg, 69%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99-7.93 (m, 2H, *CH* Ar), 7.92-7.84 (m, 5H, *CH* Ar), 7.79-7.61 (m, 16H, *CH* Ar), 4.47-4.1 (m, 1H, *NCH*), 4.21-4.05 (m, 2H, CH_2O), 1.92-1.88 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.92 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.9 (s, 1C), 147.4 (d, $J = 3.1$ Hz, 1C), 140.9 (s, 1C), 135.9 (d, $J = 2.9$ Hz, 3C), 135.2 (d, $J = 10.7$ Hz, 2C), 134.5 (d, $J = 10.4$ Hz, 6C), 130.9 (d, $J = 12.9$ Hz, 6C), 129.3 (d, $J = 11.4$ Hz, 2C), 129.2 (s, 2C), 128.7 (s, 1C), 127.6 (s, 2C), 117.6 (d, $J = 89.7$ Hz, 3C), 116.4 (d, $J = 92.2$ Hz, 1C), 72.7 (s, 1C), 72.4 (s, 1C), 32.9 (s, 1C), 19.0 (s, 1C), 18.2 (s, 1C); ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 23.3; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -79.5; IR (film) 3062, 2958, 2864, 1715, 1645, 1596, 1437, 1275, 1186, 1075, 996 cm^{-1} ; LRMS (APCI, Pos) Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{33}\text{N}_1\text{O}_1\text{P}_1$ $[\text{M}]^+$: 526.23, found 526.2; LRMS (ES, Neg) Calcd for $\text{CF}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}]^-$: 148.95, found 149.1.

To the resulting organic layer, 60 mL of aqueous 3 M NaOH was added and the solution was stirred for 2 h. The two layers were separated and the organic layer was washed twice with 10 mL of 3 M NaOH, dried with MgSO_4 , filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure to afford crude (*R*)-1-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2-propylpiperidine as a pale yellow oil (117 mg, 68% from **111**). Flash chromatography with hexane/ether gave **99** as a colourless oil (93 mg, 54% from **111**). The ^1H NMR of this product was identical in all regards with the previously reported values¹⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -28.7$ (c 0.92, CHCl_3); $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ lit.¹⁶ - 31.6 (c 0.86, CHCl_3).

Experimental Section of Chapter 5

Although we have not experienced any problem in the handling sulfonyl azide nor diazo derivatives, extreme care should be taken when manipulating them due to their potentially explosive nature.

All diazo reagents were synthesized according literature procedure.¹⁷



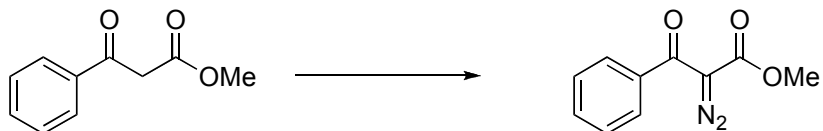
Methyl 2-diazo-3-oxo-3-(4-fluorophenyl)propanoate (177b).

General procedure for the synthesis of α -keto diazo derivatives. To Methyl 3-oxo-3-(4-fluorophenyl)propanoate (492 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv), acetonitrile (5 mL), triethylamine (0.42 mL, 3.0 mmol, 1.20 equiv), and tosyl azide¹⁸ (592 mg, 3.0 mmol, 1.20 equiv) were added. The mixture was stirred at 25 °C for 16 h. Following evaporation of the solvent, the product was suspended in diethyl ether and filtered. The filtrate was washed twice with 3N NaOH and once with brine, then dried over MgSO₄ filtered through Celite™, and concentrated under vacuum. The yellow residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (3:1). Triflic azide¹⁹ can also be used as a diazo transfer agent instead of tosyl azide. The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 79% (440 mg), R_f 0.81 (100% DCM); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.69 (m, 2H, COCCHCHCF), 7.23-7.07 (m, 2H, COCCHCHCF), 3.83 (s, 3H, COOCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.6, 165.4 (d, J = 187.5 Hz, 1C), 161.6, 132.0 (d, J = 180.1 Hz, 1C), 131.4 (d, J = 7.5 Hz, 2C), 115.2 (d, J = 18.8 Hz, 2C), 55.7, 52.6; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -107.38; IR (film) 3054, 2954, 2133, 1725, 1602, 1436, 1309, 1257 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₀H₇N₂O₃F₁Na₁ [M+Na]⁺: 245.0333, found 245.0328.

17. Müller, P.; Ghanem, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4347.

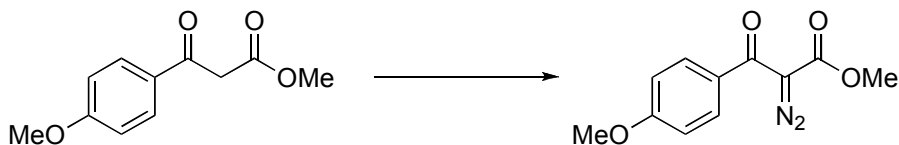
18. Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 179.

19. Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252.



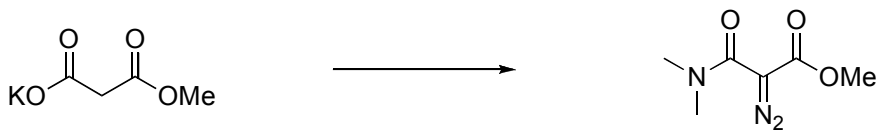
Methyl 2-diazo-3-oxo-3-phenylpropanoate (177c).

The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 91% (461 mg), R_f 0.75 (100% DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.61 (m, 2H, COCCHCHCH), 7.55-7.51 (m, 1H, COCCHCHCH), 7.46-7.40 (m, 2H, COCCHCHCH), 3.79 (s, 3H, COOCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 186.9, 161.6, 137.1, 132.5, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 76.0, 52.5; IR (film) 3054, 2954, 2120, 1715, 1690, 1437, 1400, 1163 cm^{-1} .



Methyl 2-diazo-3-oxo-3-(4-methoxyphenyl)propanoate (177d).

The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 89% (523 mg), R_f 0.67 (100% DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.68 (m, 2H, COCCHCHCOCH₃), 6.95-6.93 (m, 2H, COCCHCHCOCH₃), 3.89 (s, 3H, COCH₃), 3.83 (s, 3H, COOCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 184.8, 162.8, 161.4, 130.7 (2C), 128.9, 112.8 (2C), 76.3, 51.9, 50.4; IR (film) 3024, 2956, 2133, 1724, 1628, 1600, 1436, 1321 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 257.0533, found 257.0526.

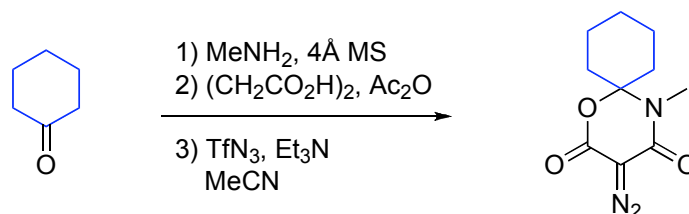


Methyl 2-diazo-3-(dimethylamino)-3-oxopropanoate (226a).

General procedure for the synthesis of α -amido diazoacetate. The potassium carboxylate salt (3.9 g, 25 mmol, 1.00 equiv) was suspended in DCM (50 mL) at 0 °C under a positive pressure of Ar. Oxalyl chloride (2.53 mL, 30 mmol, 1.20 equiv) was next added dropwise over 5 min followed by the addition of DMF (5-10 drops). The resulting solution was stirred for 1 h at 0 °C then at 25 °C for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the solid was dissolved in 50 mL of DCM which was also removed under reduced pressure. The solid was dissolved in 50 mL of DCM and dimethylamine (2 M, 25 mL, 50 mmol, 2.00 equiv) was added dropwise at 0 °C. The reddish mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then at 25 °C for 1 h, and treated with 10% HCl (50 mL). The organic phase was separated, dried over MgSO₄, filtered through CeliteTM, and concentrated under vacuum to afford quantitatively the corresponding β -amido-ester, which was dissolved in acetonitrile (50 mL) and treated with triethylamine (4.15 mL, 30 mmol, 1.20 equiv) and tosyl azide²⁰ (5.92 g, 30 mmol, 1.20 equiv). The mixture was stirred at 25 °C for 16 h. Following evaporation of the solvent, the product was suspended in diethyl ether and filtered. The filtrate was washed twice with 3N NaOH and once with brine, then dried over MgSO₄ filtered through CeliteTM, and concentrated under vacuum. The yellow residue was purified by flash chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (3:1). Triflic azide²¹ can also be used as a diazo transfer agent instead of tosyl azide. Aqueous KOH (3N) can also be used as a base instead of Et₃N. The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 80% (3.4 g), R_f 0.56 (100% Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.78 (s, 3H, COOCH₃), 2.98 (s, 6H, CON(CH₃)); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 162.4, 61.2, 53.0, 38.7 (2C); IR (film) 2954, 2122, 1720, 1638, 1437, 1400, 1163 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₆H₁₀N₃O₃ [M+H]⁺: 170.0710, found 170.0716.

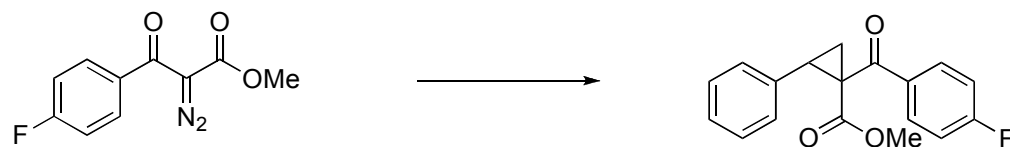
20. Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 179.

21. Charette, A. B.; Wurz, R. P.; Ollevier, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9252.



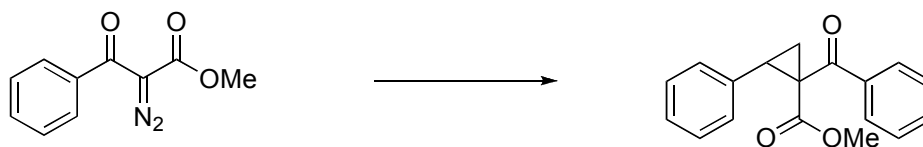
3-Diazo-5-methyl-1-oxa-5-azaspiro[5.5]undecane-2,4-dione (230).

A 25 mL sealed tube was charged with cyclohexanone (1.0 mL, 10 mmol, 1.0 equiv), 2 M MeNH₂ in THF (5.5 mL, 11 mmol, 1.1 equiv), activated 4Å MS (2.5 g), and a magnetic stir bar. The tube was sealed and the resulting slurry was heated at 40 °C for two days. The reaction was cooled to 25 °C and the MS were removed by filtration through Celite™. Concentration under reduced pressure afforded the corresponding *N*-Me imine. This imine was dissolved in acetic anhydride (7 mL, 75 mmol, 7.5 equiv) with stirring at 25 °C, treated with malonic acid (1.04 g, 10 mmol, 1.0 equiv) and was stirred for 24 h. Excess acetic anhydride was removed under high vacuum (0.1 mm Hg) for 16 h. Purification on silica gel (Et₂O/EtOAc 1:1) afforded the crude azaspirocyclic (R_f 0.18 (100% Et₂O)), which was used in the diazo transfer reaction described in the general procedure for the synthesis of diazo reagents to afford the title compound as a yellow solid. Yield: 21% (468 mg), R_f 0.78 (100% Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.96 (s, 3H, NCH₃), 2.10-2.02 (m, 2H, CH₂ Cy), 1.80-1.66 (m, 8H, CH₂ Cy); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.5, 159.1, 93.7, 66.5, 34.3 (2C), 28.0, 24.3, 21.7 (2C); IR (film) 2938, 2864, 2144, 1722, 1658, 1393 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₀H₁₄N₃O₃ [M+H]⁺: 224.1022, found 224.1030.



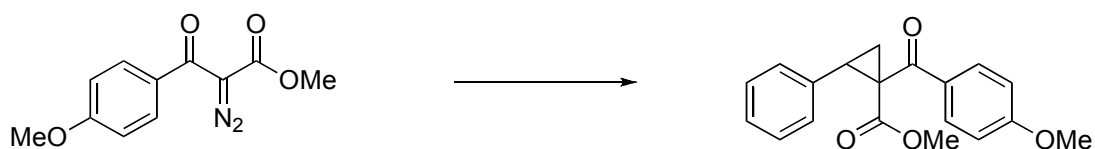
Methyl 1-(4-fluorobenzoyl)-2-phenylcyclopropane carboxylate (181b).

General procedure for the synthesis of racemic cyclopropanes. A 10-mL microwave vial was charged with $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ (3.1 mg, 0.004 mmol, 2 mol %) and a magnetic stir bar. The tube was sealed with a TeflonTM septum and purged with argon. DCM (1 mL) and styrene (115 μL , 1.00 mmol, 5.00 equiv) were then added and the reaction was stirred at 25 $^\circ\text{C}$. A solution of the diazo reagent **177b** (45 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv) in 1 mL of DCM was added to the reaction mixture over a period of 10 h using a syringe pump (Chemyx Fusion 200) at 25 $^\circ\text{C}$. After complete addition, the resulting mixture was stirred for an additional 6 h. The volatiles were removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography with a gradient of 100% hexane to 100% Et_2O or by preparative TLC using 100% Et_2O . The product was isolated as a white solid. Yield: 75% (45 mg); mp: 105-108 $^\circ\text{C}$; R_f 0.84 (100%, DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.94 (m, 2H, COCCHCHCF), 7.34-7.23 (m, 5H, CH Ar), 7.20-7.12 (m, 2H, COCCHCHCF), 3.56 (t app, $J = 8.4$ Hz, 1H, PhCH), 3.28 (s, 3H, COOCH_3), 2.46 (dd, $J = 4.3$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{trans}}$), 1.69 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{cis}}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 193.1, 169.0, 165.4 (d, $J = 187.5$ Hz, 1C), 134.9, 133.4 (d, $J = 3.8$ Hz, 1C), 131.1 (d, $J = 9.8$ Hz, 2C), 129.2 (2C), 128.3 (2C), 127.5, 115.7 (d, $J = 21.9$ Hz, 2C), 52.5, 42.3, 30.9, 20.1; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -106.41; IR (film) 3030, 2951, 1734, 1678, 1598, 1315, 1277 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{F}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 299.1078, found 299.1078.



Methyl 1-benzoyl-2-phenylcyclopropane carboxylate (181c).

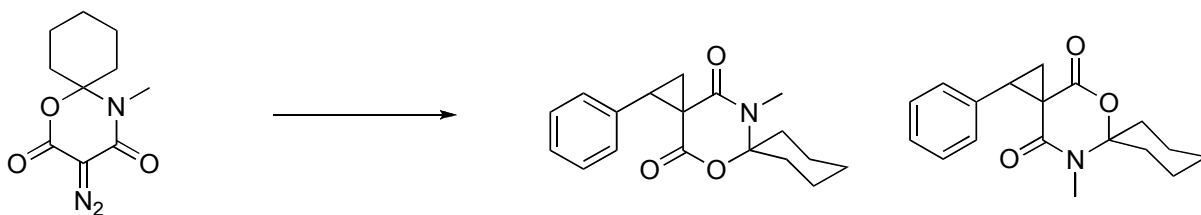
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 65% (36 mg); mp: 97-99 °C; R_f 0.78 (100%, DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.94 (m, 2H, COCCHCHCH), 7.59-7.56 (m, 1H, COCCHCHCH), 7.51-7.46 (m, 2H, COCCHCHCH), 7.35-7.25 (m, 5H, CH Ar), 3.60 (t app, $J = 8.4$ Hz, 1H, PhCH), 3.26 (s, 3H, COOCH₃), 2.47 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.71 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 195.3, 169.8, 162.4, 137.9, 135.7, 133.8, 129.9 (2C), 129.4 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 56.2, 43.1, 31.5, 20.9; IR (film) 3030, 2951, 1732, 1598, 1449, 1314, 1148 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 281.1172, found 281.1182.



Methyl 1-(4-methoxybenzoyl)-2-phenylcyclopropane carboxylate (181d).

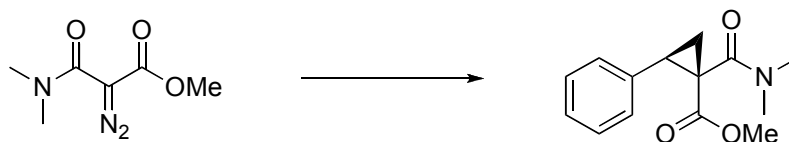
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 69% (43 mg); mp: 124-127 °C; R_f 0.70 (100%, DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96-7.93 (m, 2H, COCCHCHCOCH₃), 7.33-7.27 (m, 5H, CH Ar), 6.97-6.94 (m, 2H, COCCHCHCOCH₃), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 3.52 (t app, $J = 8.2$ Hz, 1H, PhCH), 3.28 (s, 3H, COOCH₃), 2.43 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.64 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 192.8, 169.4, 163.7, 135.2, 130.9 (2C),

129.8, 129.3 (2C), 128.3 (2C), 127.4, 114.0 (2C), 55.7, 52.5, 42.2, 30.5, 19.7; IR (film) 3010, 2951, 2841, 1732, 1670, 1600, 1259 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311.1278, found 311.1274.



(6,6-Cyclohexyl)7-trimethyl-1-phenyl-5-oxa-7-azaspiro[2.5]octane-4,8-dione (232).

Prepared according to the general procedure. The products were separated by flash chromatography and were isolated as a white solid (*cis*) and colorless oil (*trans*). Yield: 51% (15 mg + 13 mg); mp: 124-127 °C; R_f 0.78 (Major), 0.70 (Minor) (100%, Et_2O); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (Major) 7.32-7.26 (m, 5H, CH Ar), 3.19 (t app, $J = 8.8$ Hz, 1H, PhCH), 2.87 (s, 3H, NCH₃), 2.68 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.31 (dd, $J = 4.4$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 2.16-2.00 (m, 2H, CH₂ Cy), 1.97-1.74 (m, 6H, CH₂ Cy), 1.67-1.50 (m, 2H, CH₂ Cy), (Minor) 7.32-7.26 (m, 5H, CH Ar), 3.14 (t app, $J = 9.2$ Hz, 1H, PhCH), 3.07 (s, 3H, NCH₃), 2.52-2.43 (m, 2H, CH₂ Cy), 2.13-1.67 (m, 10H, CH₂ Cy); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (Major) 169.9, 164.0, 133.1, 129.7 (2C), 128.3 (2C), 128.0, 91.8, 41.7, 36.2, 35.4, 34.6, 28.4, 24.5, 22.2, 21.7, 21.1, (Minor) 168.0, 165.6, 132.9, 129.4 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 91.7, 41.5, 36.0, 35.4, 35.1, 30.5, 28.6, 24.4, 21.6, 20.7; IR (film) 2936, 2862, 2841, 1742, 1659, 1392, 1120 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.1594, found 300.1594.



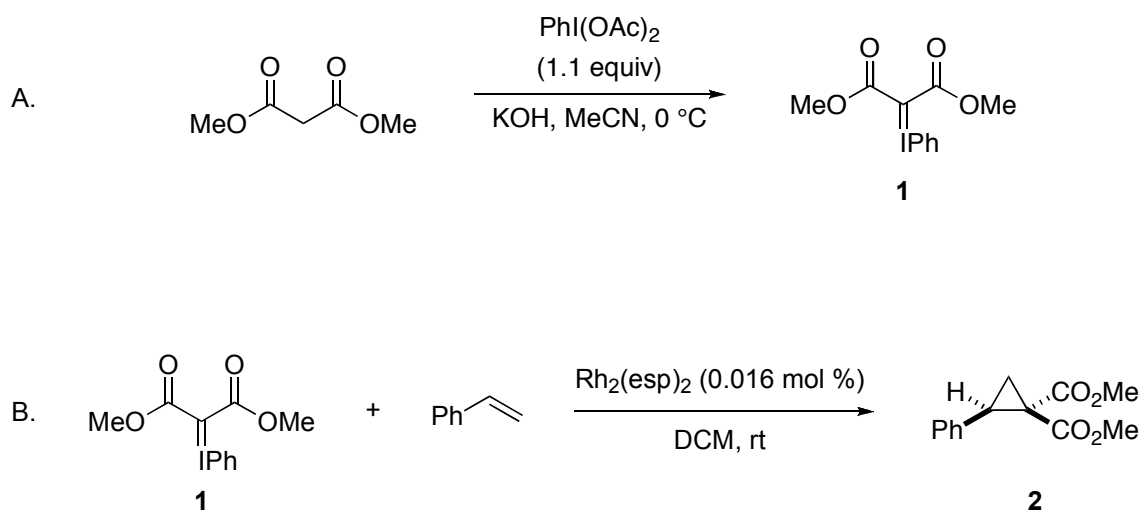
Methyl 1-(dimethylcarbamoyl)-2-phenylcyclopropanecarboxylate (226a).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colorless oil. Yield: 62% (31 mg), diastereomeric ratio (> 30:1) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H₂, t_r (minor) 27.2 min, t_r (major) 27.9 min), R_f 0.44 (100%, Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.16 (m, 5H, CH Ar), 3.39 (s, 3H, COOCH₃), 3.25 (app. t, J = 8.4 Hz, 1H, PhCH), 3.02 (s, 3H, CON(CH₃)₂), 2.99 (s, 3H, CON(CH₃)₂), 2.19 (dd, J = 5.0 Hz, J = 8.2 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.52 (dd, J = 5.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.4, 168.9, 136.0, 129.9 (2C), 128.8 (2C), 127.9, 53.1, 38.5, 37.9, 36.7, 33.0, 18.9; IR (film) 3039, 3008, 2946, 2884, 1715, 1638, 1511, 1434, 1334, 1135 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₄H₁₈N₁O₃ [M+H]⁺: 248.1281, found 248.1284.

Experimental Section of Chapter 6

Experimental procedure submitted to Organic Synthesis :

Synthesis of dimethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate using an iodonium ylide derived from dimethyl malonate



Submitted by Sébastien R. Goudreau, David Marcoux and André B. Charette

A. *Bis(methoxycarbonyl)(phenyliodinio)methanide (1)*. To a 500-mL, 24-40 single-necked round-bottomed flask (Note 1) equipped with an egg-shaped magnetic stirring bar, potassium hydroxide (20.0 g, 360 mmol, 6.00 equiv) (Note 2) and acetonitrile (150 mL) are added (Note 3). The flask is capped with a rubber septum pierced by an argon inlet needle (Note 4). The solution is cooled to 0 °C with an ice/water bath and then dimethyl malonate (6.93 mL, 60.0 mmol, 1.00 equiv) (Note 5) is added in one portion over 10 sec. The heterogeneous mixture is stirred vigorously for 5 min to produce a milky white suspension. The rubber septum is removed, the flask is mounted with a funnel and $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (21.3 g, 66.0 mmol, 1.10 equiv) (Note 6), previously weighed into a 100 mL beaker, is added in one

portion. The beaker is then rinsed with acetonitrile (2×25 mL) (Note 3), the funnel is removed, and the septum is replaced on the flask. The reaction mixture is then stirred vigorously for 2 h at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Note 7) and gradually becomes a thick creamy suspension (Note 8). Water (100 mL) is next added in one portion and the mixture is stirred for 1 min at 0°C . A beige/yellow biphasic solution containing a fluffy white suspension is formed (Note 9). The solid is filtered on a Büchner funnel (Note 10) under water aspiration and the flask is rinsed with water (2×50 mL) (Note 11). The white solid is next washed with Et_2O (100 mL), air dried with the water aspiration for 5 min, and dried under high vacuum (0.01 mmHg) for 16 h to yield 15.6 g (78 %) (Note 12) of the bis(methoxycarbonyl)(phenyliodonio)methanide as an amorphous off-white solid (Notes 13 and 14).

B. Dimethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (2). A 250-mL round bottom flask with a 24-40 neck is equipped with a rubber septum pierced by an inlet needle and is purged with argon (Note 1). An egg-shaped magnetic stirring bar is introduced followed by $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ (5.0 mg, 0.0066 mmol, 0.016 mol %) (Note 15). Dichloromethane (80 mL) (Note 16) and styrene (4.67 mL, 40.8 mmol, 1.00 equiv) (Note 17) are then added separately via syringe and the temperature is lowered using an ice/water bath. Iodonium ylide **1** (15.00 g, 44.91 mmol, 1.100 equiv) (Note 19) was added in five 3 g portions with waiting until the mixture reaches $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ between each addition (Note 20). The ice/water bath is then removed and the mixture is stirred for 1 h at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Note 21). Saturated aqueous thiourea (50 mL) (Note 22) is added in one portion and the biphasic solution is stirred for 15 min at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. The mixture is poured into a 250 mL separatory funnel. The two layers are separated and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane (2×20 mL). The organic layers are combined, dried with MgSO_4 (Note 23), filtered through CeliteTM (Note 24), and concentrated at $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ by rotary evaporation (200–250 mmHg) and then at $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 mmHg to afford a yellow oil. The resulting oil is purified by chromatography on silica gel (Note 25) to afford 8.89 g of the title compound (93% yield) as a yellowish oil (Note 26).

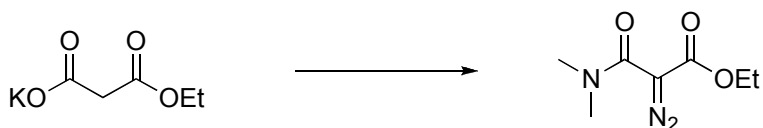
2. Notes

1. No special extrusion of water is needed.
2. Potassium hydroxide pellets (88% purity) were purchased from American Chemicals Ltd. and used as received. An excess of potassium hydroxide was optimal for both yield and reproducibility.
3. Acetonitrile (99.99%) was purchased from American Chemicals Ltd. and used as received.
4. Lower yields were observed when the reaction was performed under ambient atmosphere.
5. Dimethyl malonate (98+%) was purchased from Alfa Aesar and used as received.
6. Iodosobenzene diacetate (98+%) was purchased from Alfa Aesar and used as received.
7. Reaction time of 2 h proved to be the optimal for the yield. The reaction is generally not monitored.
8. A vigorous stirring is required to provide enough movement to prevent localized generation of heat and maximize the contact of potassium hydroxide pellets with the solution. Adding more solvent for better stirring proved to be detrimental for the yield.
9. Vigorous stirring for 1 min is enough to dissolve all remaining potassium hydroxide pellets.
10. Büchner funnel: 8.0 cm of diameter; filter paper: 7.0 cm diameter, coarse porosity (Fisherbrand[®] filter paper).

11. It is important that the solvent be completely removed between each wash.
12. Submitters obtained the product in 78% yield. Purity of the product was at least 87% by ^1H NMR in CHCl_3 , (signal 3.74 ppm compare to 3.86 ppm) but note that the product partially degraded during the preparation of the NMR sample so we suspected that the purity is higher. The ylide is not very soluble in CHCl_3 so a small amount of product is use to prepare the sample. We also observed that when the NMR spectrum was measured a day after sample preparation no ylide was observed nor was the characteristic yellow color of the ylide observed. However, the product **1** still has the same reactivity in cyclopropanation.
13. Physical properties are as follows: mp 100 °C (decomposition); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77-7.72 (m, 2H, ICCHCHCH), 7.56-7.50 (m, 1H, ICCHCHCH), 7.44-7.37 (m, 2H, ICCHCHCH), 3.74 (s, 6H, COOCH_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 166.3 (2C), 131.6 (2C), 131.5 (2C), 131.3, 114.3, 52.4 (2C); IR (neat) 3081, 2982, 2948, 2899, 1668, 1585, 1575, 1562, 1435, 1425, 1320, 1060, 990 cm^{-1} ; Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IO}_4$: C, 39.54; H, 3.35. Found: C, 39.05; H, 3.34.
14. In a dry solid form, the product degrades slowly at room temperature (over 2 weeks) to form mainly dimer and iodobenzene, but it can be stored at -20 °C for months without significant degradation. We observed rapid degradation of the ylide when not correctly dried. However, its degradation never led to explosion. Indeed, the exothermic degradation can be described as a rapid “melting” of the ylide to produce a hot iodobenzene solution, fumes, and black solids. Care should be taken when an oily solid is obtained, meaning the workup/drying process was not correctly done. The product degrades rapidly (over 1 day) in solution.
15. $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$ was purchased from Aldrich Chemical Company, Inc. and was used as received.
16. Dichloromethane (ACS grade) was purchased from Fisher Scientific and was used as received.

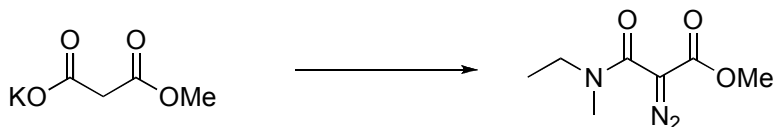
17. Styrene was purchased from Aldrich Chemical Company, Inc. and was used as received.
18. A PFA coated thermocouple probe, Type K (Omega Engineering, Inc.) was inserted through the septum to monitor the internal temperature of the reaction solution.
19. The solid was ground with a spatula prior to addition.
20. After each 3 g portion is added, the septum is replaced and the temperature rises to about 15-18 °C.
21. The progress of the reaction can be followed by GC analysis (Agilent 6890 Series GC, Column: HP-5HS30mX 0.25 mm, Agilent 5973EI mass detector, temperature of the injector: 250 °C, temperature of the detector: 250 °C) using a 5 °C/min gradient from 40 to 270 °C and 63 psi H₂. Styrene has a $t_r = 5.48$ min, iodobenzene has a $t_r = 7.73$ min, cyclopropane **2** has $t_r = 15.9$ min.
22. Thiourea was purchased from Aldrich Chemical Company, Inc. and was used as received.
23. MgSO₄ was purchased from American Chemicals Ltd and was used as received.
24. CeliteTM was purchased from Fisher Scientific and was used as received.
25. The oil is charged onto a column (diameter = 6.5 cm, height = 50 cm) of 170 g of UltraPure silica gel (40–63 μm) purchased from Silicycle Inc. DCM (2 x 10 mL) is used to add the crude product to the column, which is then covered with sand (2 cm). The column is eluted with hexanes (200 mL), 10% EtOAc/hexanes (500 mL), and 20% EtOAc/hexanes (750 mL). The first 500 mL of solvent eluted is discarded and then 30 mL fractions are collected. Fractions 15-30 were combined and concentrated by rotary evaporation (40 °C, 50 mmHg). The desired product can be visualized on TLC with a UV lamp. The R_f value of the title compound is 0.53 (20% EtOAc/hexane).
26. Physical properties are as follows: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.17 (m, 5H, CH Ar), 3.77 (s, 3H, COOCH_{3trans}), 3.34 (s, 3H, COOCH_{3cis}), 3.23 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H,

PhCH), 2.19 (dd, $J = 8.0, 5.2$ Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.73 (dd, $J = 9.2, 5.2$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 166.9, 134.5, 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.3, 52.6, 52.0, 37.1, 32.4, 19.0; IR (neat) 2953, 1726, 1436, 1332, 1277, 1217, 1130 cm⁻¹. MS(EI) calcd for C₁₃H₁₄O₄ [M]⁺: 234.09, found 234.20. Anal. calcd for C₁₃H₁₄O₄: C, 66.66; H, 6.02. Found: C, 66.80; H, 6.07.



Ethyl 2-diazo-3-(dimethylamino)-3-oxopropanoate (226b).

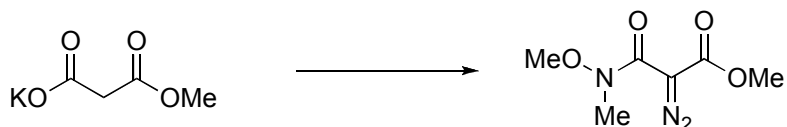
Prepared according to the general procedure (see p. LVI). The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 85% (4.0 g), R_f 0.60 (100% Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 3.02 (s, 6H, CON(CH₃)₂), 1.32 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, COOCH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 162.5, 62.2, 54.3, 38.6 (2C), 15.3; IR (film) 2954, 2122, 1740, 1639, 1437, 1398, 1163 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₇H₁₁N₃O₃Na₁ [M+Na]⁺: 208.0693, found 208.0689.



Methyl 2-diazo-3-(ethyl(methyl)amino)-3-oxopropanoate (226c).

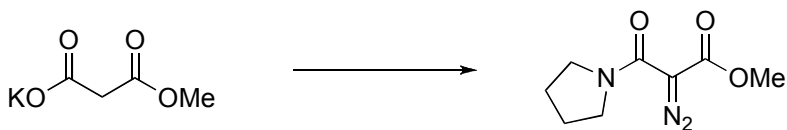
Prepared according to the general procedure (see p. LVI). The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 90% (4.2 g), R_f 0.70 (100% Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (s, 3H, COOCH₃), 3.43 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CON(CH₃)CH₂CH₃), 2.98 (s, 3H, CON(CH₃)CH₂CH₃), 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CON(CH₃)CH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.7, 161.9, 54.3, 53.0, 45.2, 36.0, 13.4; IR (film) 2954, 2122, 1740, 1639,

1437, 1398, 1163 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 208.0693, found 208.0684.



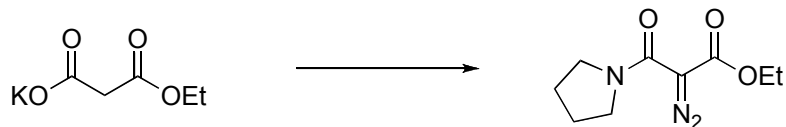
Methyl 2-diazo-3-(methoxy(methyl)amino)-3-oxopropanoate (226d).

Prepared according to the general procedure (see p. LVI). The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 61% (1.2 g), R_f 0.56 (100% Et_2O); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (s, 3H, COOCH_3), 2.98 (s, 3H, $\text{CON}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$), 2.54 (s, 3H, $\text{CON}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.5, 162.4, 61.2, 53.0, 38.7, 16.2; IR (film) 2954, 2122, 1720, 1638, 1437, 1400, 1163 cm^{-1} .



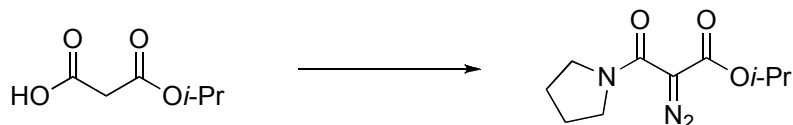
Methyl 2-diazo-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propanoate (226f).

Prepared according to the general procedure (see p. LVI). The product was isolated as a yellow liquid that solidified upon standing at 0 $^\circ\text{C}$. Yield: 96% (5.9 g). The spectral data was identical as those reported in the literature.^{Error! Bookmark not defined.}



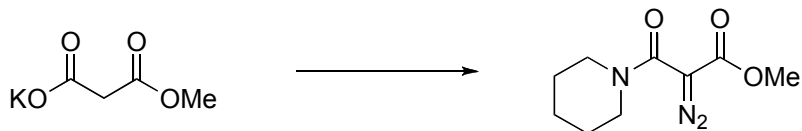
Ethyl 2-diazo-3-(ethyl(methyl)amino)-3-oxopropanoate (226g).

Prepared according to the general procedure (see p. LVI). The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 80% (4.7 g), R_f 0.67 (100% Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 3.52-3.47 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.88-1.83 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 159.7, 66.9, 61.2, 47.9, 47.8, 25.9, 24.5, 14.4; IR (film) 2976, 2878, 2123, 1711, 1622, 1413, 1297, 1103 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₉H₁₃N₃O₃Na₁ [M+Na]⁺: 234.0849, found 234.0843.



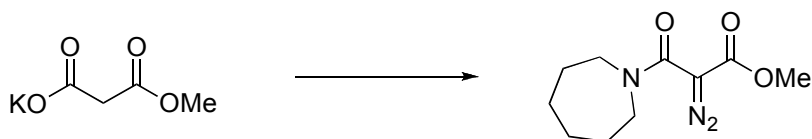
Isopropyl 2-diazo-3-(ethyl(methyl)amino)-3-oxopropanoate (226i).

Prepared according to the general procedure (see p. LVI). The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 78% (3.96 g), R_f 0.70 (100% Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.08 (sex, J = 6.3 Hz, 1H, COOCH(CH₃)₂), 3.52-3.47 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.88-1.83 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.25 (t, J = 6.3 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.8, 159.7, 69.1, 67.1, 47.9, 47.8, 25.6, 25.5, 22.0 (2C); IR (film) 2979, 2878, 2126, 1704, 1621, 1415, 1286, 1099, 915 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₀H₁₅N₃O₃Na₁ [M+Na]⁺: 248.1006, found 248.1002.



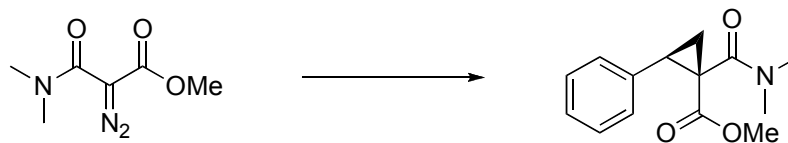
Methyl 2-diazo-3-oxo-3-(piperidin-1-yl)propanoate (226i).

Prepared according to the general procedure (see p. LVI). The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 78% (4.1 g), R_f 0.73 (100% Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 3.49-3.43 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂CH₂), 1.62-1.55 (m, 6H, CON(CH₂CH₂)₂CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.8, 160.2, 66.3, 52.2, 46.9 (2C), 25.8 (2C), 24.4; IR (film) 2940, 2858, 2129, 1692, 1625, 1425, 1302, 1103, 732 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₉H₁₃N₃O₃Na₁ [M+Na]⁺: 234.0849, found 234.0844.



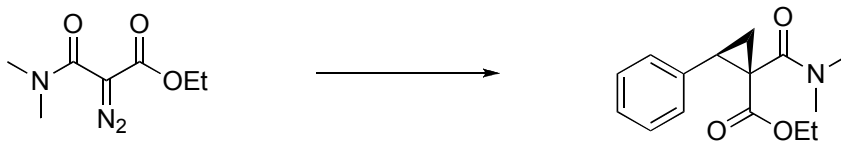
Methyl 3-(azepan-1-yl)-2-diazo-3-oxopropanoate (226j).

Prepared according to the general procedure (see p. LVI). The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 60% (1.1 g), R_f 0.81 (100% Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 3.51-3.47 (m, 4H, CON(CH₂CH₂CH₂)₂), 1.81-1.76 (m, 4H, CON(CH₂CH₂CH₂)₂), 1.59-1.53 (m, 4H, CON(CH₂CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 161.1, 66.0, 52.3, 49.2 (2C), 48.9 (2C), 28.2 (2C); IR (film) 2927, 2855, 2122, 1710, 1617, 1422, 1305, 1095 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₀H₁₅N₃O₃Na₁ [M+Na]⁺: 248.1006, found 248.0996.



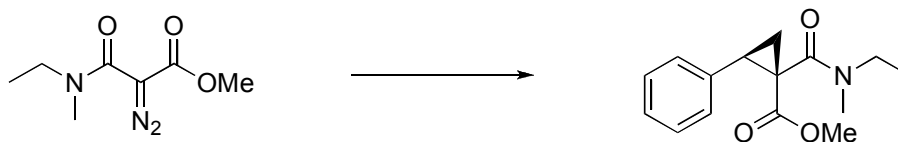
Methyl 1-(dimethylcarbamoyl)-2-phenylcyclopropanecarboxylate (226a**).**

General procedure for the optimization. A 10-mL microwave vial was charged with $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ (2.9 mg, 0.002 mmol, 1 mol %) and a magnetic stir bar. The tube was sealed with a TeflonTM septum and purged with argon. DCM (1 mL) and styrene (132 μL , 1.00 mmol, 5.00 equiv) were then added. A solution of diazo **226a** (34 mg, 0.20 mmol, 1.00 equiv) in 1 mL of DCM was added to the reaction mixture over a period of 10 h using a syringe pump (Chemyx Fusion 200) at 25 °C. After complete addition, the resulting mixture was stirred for an additional 6 h at 25 °C. The reaction mixture was put directly on a silica gel column and eluted with a gradient of 100% hexane to 100% Et_2O . In cases where the rhodium dimer is complexed to the product, the green mixture was dissolved in DCM and poly(4-vinylpyridine) (\approx 20 mg) was added. The color of the mixture turned from green to red and was then filtered through CeliteTM to afford a rhodium-free product following concentration under reduced pressure. The product was isolated as a colorless oil. Yield: 71% (35 mg), diastereomeric ratio ($>$ 30:1) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H_2 , t_r (minor) 27.2 min, t_r (major) 27.9 min), enantiomeric excess (75% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% *i*PrOH, 3 mL/min, 25 °C, 200 psi, t_r (minor) 3.6 min, t_r (major) 4.7 min); R_f 0.44 (100%, Et_2O); $[\alpha]_D^{20}$ 13 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.16 (m, 5H, CH Ar), 3.39 (s, 3H, COOCH_3), 3.25 (app. t, $J = 8.4$ Hz, 1H, PhCH), 3.02 (s, 3H, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 2.99 (s, 3H, $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), 2.19 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{trans}}$), 1.52 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{cis}}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 168.9, 136.0, 129.9 (2C), 128.8 (2C), 127.9, 53.1, 38.5, 37.9, 36.7, 33.0, 18.9; IR (film) 3039, 3008, 2946, 2884, 1715, 1638, 1511, 1434, 1334, 1135 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 248.1281, found 248.1284.



Ethyl 1-(dimethylcarbamoyl)-2-phenylcyclopropanecarboxylate (227b).

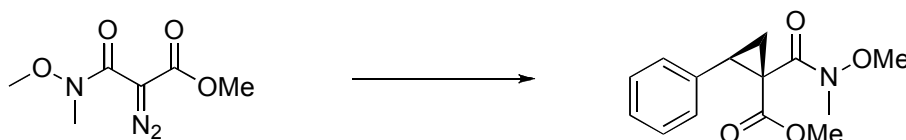
Prepared according to the general procedure described above. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 45% (12 mg), diastereomeric ratio (97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H₂, *t_r* (minor) 28.2 min, *t_r* (major) 28.5 min), enantiomeric excess (54% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% *i*PrOH, 3 mL/min, 30 °C, 150 psi, *t_r* (minor) 4.6 min, *t_r* (major) 5.7 min); *R_f* 0.53 (100%, Et₂O); [α]_D²⁰ 15 (*c* 0.98, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.21 (m, 5H, *CH* Ar), 3.96-3.82 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 3.31 (app. t, *J* = 8.6 Hz, 1H, Ph*CH*), 3.09 (s, 3H, CON(CH₃)₂), 3.04 (s, 3H, CON(CH₃)₂), 2.24 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCH₂*trans*), 1.54 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHCH₂*cis*), 0.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 168.9, 136.0, 130.0 (2C), 128.8 (2C), 127.8, 62.0, 38.4, 37.9, 36.7, 32.8, 18.6, 14.8; IR (film) 3039, 3008, 2946, 2884, 1715, 1638, 1511, 1434, 1334, 1135 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₁₉N₁O₃Na₁ [M+Na]⁺: 284.1257, found 284.1250.



Methyl 1-(ethyl(methyl)carbamoyl)-2-phenylcyclopropanecarboxylate (227c).

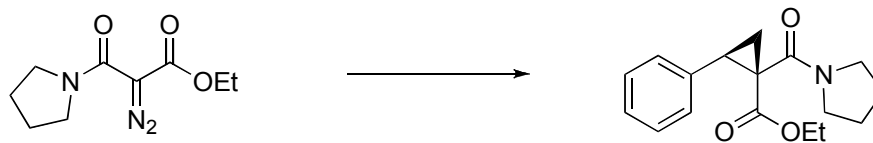
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 23% (13 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H₂, *t_r* (minor) 28.2 min, *t_r* (major) 28.5 min), enantiomeric excess (85% ee) as determined by

SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% *i*PrOH, 3 mL/min, 25 °C, 150 psi, t_r (minor) 4.4 min, t_r (major) 5.9 min); R_f 0.67 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 120 (*c* 1.83, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.22 (m, 5H, *CH* Ar), 3.57-3.53 (m, 1H, CON(CH₃)CH₂CH₃), 3.46-3.41 (m, 4H, 1.5:1 rotamer, COOCH₃ + CON(CH₃)CH₂CH₃), 3.33-3.27 (m, 1H, PhCH), 3.04 and 2.99 (2 x s, 3H, 1.5:1 rotamer, CON(CH₃)CH₂CH₃), 2.26-2.22 (m, 1H, CHCH_{2trans}), 1.59-1.54 (m, 1H, CHCH_{2cis}), 1.21-1.15 (m, 3H, CON(CH₃)CH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ major rotamer: 169.3, 167.1, 134.8, 128.7 (2C), 127.6 (2C), 126.7, 51.9, 42.7, 42.6, 34.0, 31.8, 17.7, 11.4; minor rotamer: 168.4, 167.3, 134.8, 128.6 (2C), 127.6 (2C), 51.8, 43.6, 42.5, 37.3, 32.2, 17.3, 12.5; IR (film) 3039, 3008, 2946, 2884, 1715, 1638, 1511, 1434, 1334, 1135 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₁₉N₁O₃Na₁ [M+Na]⁺: 284.1257, found 284.1250.



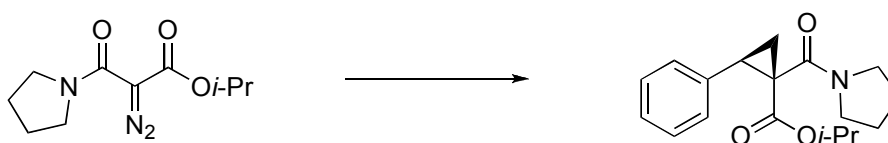
Methyl 1-(methoxy(methyl)carbamoyl)-2-phenylcyclopropanecarboxylate (227d).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 24% (13 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ¹NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (80% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Whlek-O 25 cm, 7% *i*PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 5.0 min, t_r (major) 6.4 min); mp 89-91 °C; R_f 0.53 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 150 (*c* 0.95, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.21 (m, 5H, *CH* Ar), 3.69 (s, 3H, CON(OCH₃)CH₃), 3.37 (s, 3H, COOCH₃), 3.34 (app. t, *J* = 8.3 Hz, 1H, PhCH), 3.29 (s, 3H, CON(OCH₃)CH₃), 2.22 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.50 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 167.7, 135.2, 139.2 (2C), 128.2 (2C), 127.2, 61.6, 52.2, 36.9, 33.4, 29.0, 17.5; IR (film) 3039, 2949, 1728, 1652, 1432, 1320, 1149 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₄H₁₈N₁O₄ [M+H]⁺: 264.1230, found 264.1226.



Ethyl 2-phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (227g).

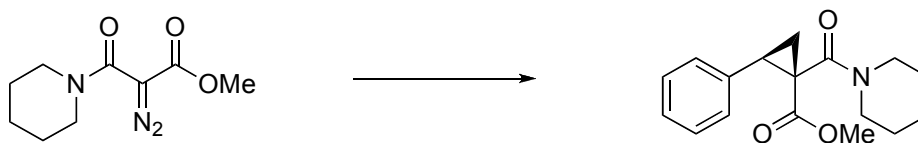
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 45% (26 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (94% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% *i*PrOH, 3 mL/min, 30 °C, 150 psi, t_r (major) 10.8 min, t_r (minor) 12.9 min); R_f 0.39 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 100 (c 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.21 (m, 5H, *CH* Ar), 3.96-3.72 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 3.64-3.48 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.42-3.28 (m, 2H, PhCH + CON(CH₂CH₂)₂), 2.19 (dd, J = 4.9 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.01-1.78 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.52 (dd, J = 4.9 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H, COOCH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 166.6, 135.5, 129.4 (2C), 128.1 (2C), 127.1, 61.3, 46.7, 46.6, 38.8, 31.4, 26.3, 24.4, 17.6, 14.1; IR (film) 2973, 2875, 1724, 1637, 1426, 1310, 1142 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₂N₁O₃ [M+H]⁺: 288.1594, found 288.1603.



Isopropyl 2-phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (227h).

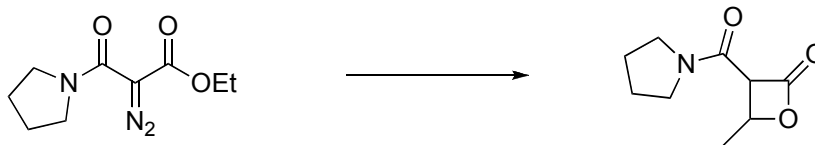
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 19% (11 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (97% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Whelk-O 25 cm, 7% *i*PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 15.1 min, t_r (major) 19.0 min); R_f 0.42 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 123 (c 1.02, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃) δ 7.35-7.21 (m, 5H, CH Ar), 4.70 (sex, $J = 6.3$ Hz, 1H, COOCH(CH₃)₂), 3.64-3.48 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.42-3.28 (m, 2H, PhCH + CON(CH₂CH₂)₂), 2.20 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.01-1.78 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.50 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 0.92 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 166.8, 135.6, 129.5 (2C), 128.1 (2C), 127.1, 68.8, 46.7, 46.5, 38.9, 31.2, 26.3, 24.4, 21.8, 21.4, 13.4; IR (film) 2976, 2875, 1708, 1642, 1427, 1308, 1105 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₂₄N₁O₃ [M+H]⁺: 302.1751, found 302.1754.



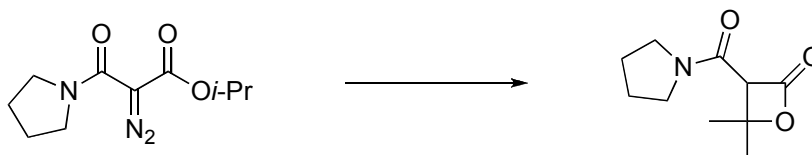
***cis*-Methyl 2-phenyl-1-(piperidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (227i).**

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 29% (17 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (19% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% *i*PrOH, 3 mL/min, 30 °C, 150 psi, t_r (minor) 4.6 min, t_r (major) 5.7 min); R_f 0.64 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 11 (c 1.58, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.18 (m, 5H, CH Ar), 3.58-3.40 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂CH₂), 3.39 (s, 3H, COOCH₃), 3.18 (app. t, $J = 8.4$ Hz, 1H, PhCH), 2.16 (dd, $J = 5.0$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.63-1.52 (m, 7H, CHCH_{2cis} + CON(CH₂CH₂)₂CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 166.6, 135.3, 129.2 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 52.3, 46.8, 43.6, 37.7, 32.1, 26.0, 25.5, 24.7, 18.0; IR (film) 3039, 3008, 2946, 2884, 1715, 1638, 1511, 1434, 1334, 1135 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₂N₁O₃ [M+H]⁺: 288.1600, found 288.1605.



4-Methyl-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)oxetan-2-one (258b).

Prepared according to the general procedure without the use of styrene. The product was isolated as white solid. Yield: 44% (16 mg), mp 38-40 °C; R_f 0.13 (100%, Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (Major) 4.35-4.29 (m, 1H, CHCH₃), 4.20 (d, J = 7.8 Hz, 1H, COCHCO), 3.54-3.45 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.43-3.20 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.99-1.82 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.64 (d, J = 8.4 Hz, 3H, CHCH₃), (Minor) 4.45-4.39 (m, 1H, CHCH₃), 4.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H, COCHCO), 3.54-3.45 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.43-3.20 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.99-1.82 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.44 (d, J = 8.4 Hz, 3H, CHCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (Major) 164.3, 162.2, 80.1, 63.4, 47.5, 46.4, 28.8, 25.3, 23.7, (Minor) 161.2, 160.3, 80.9, 64.0, 49.9, 45.2, 26.4, 22.3, 20.1; IR (film) 2944, 2880, 1718, 1635, 1510, 1435 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₉H₁₄N₁O₃ [M+H]⁺: 183.0895, found 183.0895.

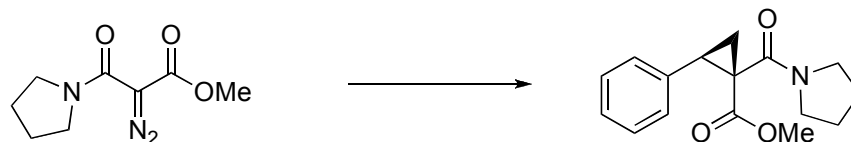


4,4-Dimethyl-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)oxetan-2-one (258c).

Prepared according to the general procedure without the use of styrene. The product was isolated as white solid. Yield: 75% (30 mg), mp 45-47 °C; R_f 0.11 (100%, Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.27 (s, 1H, COCHCO), 3.56-3.45 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.43-3.20 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.99-1.82 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.68 (s, 3H, C(CH₃)₂), 1.62 (s, 3H, C(CH₃)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.4, 162.2, 79.5, 63.4, 47.1, 46.2,

28.3, 26.3, 24.4, 22.9; IR (film) 2946, 2884, 1715, 1638, 1511, 1434, 1334, 1135

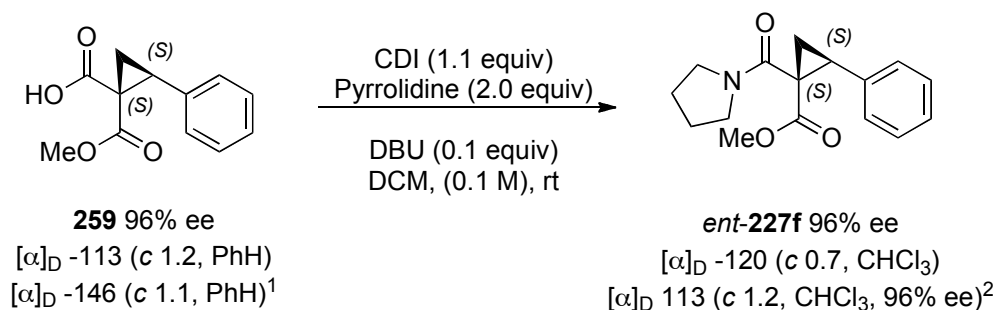
cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₀H₁₅N₁O₃Na₁ [M+Na]⁺: 220.0944, found 220.0934.



(1*R*,2*R*)-Methyl 2-phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (227f).

General procedure of the optimized conditions for the synthesis of enantioenriched cyclopropanes. A 10-mL microwave tube was charged with Rh₂(NTTL)₄ (2.9 mg, 0.002 mmol, 1 mol %) and a magnetic stir bar. The tube was purged with argon and sealed with a TeflonTM septum. DCE (1 mL) and styrene (23 μL, 0.20 mmol, 1.00 equiv) were then added. A solution of diazo **226f** (118 mg, 0.60 mmol, 3.00 equiv) in 1 mL of DCE was added to the reaction mixture over a period of 10 h using a syringe pump (Chemyx Fusion 200) at 25 °C. Following complete addition, the resulting mixture was stirred for an additional 6 h at 25 °C. After complete consumption of the diazo reagent, the reaction mixture was put directly on a silica gel column and eluted with a gradient of 100% hexane to 100% Et₂O. In cases where the rhodium dimer was complexed to the product, the green mixture was dissolved in DCM and poly(4-vinylpyridine) (≈ 20 mg) was added. The color of the mixture turned from green to red and the mixture was then filtered through CeliteTM to afford a rhodium-free product following concentration under reduced pressure. The product was isolated as a white solid. Yield: 79% (43 mg). This procedure can be performed using diazo **226f** (1.0 g, 5.08 mmol, 1.00 equiv), styrene (2.9 mL, 25.40 mmol, 5.00 equiv), Rh₂(NTTL)₄ (73 mg, 0.05 mmol, 1 mol %), and DCE (mL). Yield: 77% (1.1 g), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H₂, t_r (minor) 32.3 min, t_r (major) 33.3 min), enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% *i*PrOH, 5 mL/min, 30 °C, 200 psi, t_r (major) 13.9 min, t_r

(minor) 16.8 min.); m.p. 73-75 °C; R_f 0.35 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 113 (*c* 1.18, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.22 (m, 5H, CH Ar), 3.78-3.50 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.42 (s, 3H, COOCH₃), 3.41-3.27 (m, 2H, ArCHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 2.21 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.01-1.87 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.53 (dd, *J* = 4.7 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 166.5, 135.4, 129.2 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 52.4, 46.6, 46.5, 38.8, 31.5, 26.2, 24.3, 17.8; IR (film) 3039, 3008, 2946, 2884, 1715, 1638, 1511, 1434, 1334, 1135 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₂₀N₁O₃ [M+H]⁺: 274.1438, found 274.1437.



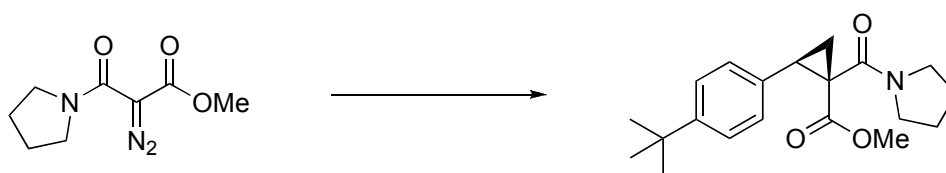
¹ Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Lake, D. H.; Kong, N.; Fall, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6897.

² Sample made by direct cyclopropanation.

(1*S*,2*S*)-Methyl 2-phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (ent-227f).

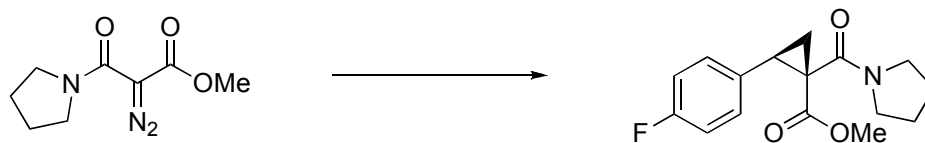
Acid **259**²² (100 mg, 0.45 mmol, 1.00 equiv) was added to a 25-mL oven dried round bottom flask. A stirring bar was added and the flask was purged with argon. The mixture was treated with CDI (89 mg, 0.55 mmol, 1.20 equiv) in one portion, stirred for 1 h at 25 °C, treated with DBU (10 μL, 0.05 mmol, 0.1 equiv) and pyrrolidine (75 μL, 0.90 mmol, 2.00 equiv). The reaction was monitored by TLC (product R_f 0.35 (100%, Et₂O)). After reaction completion, the mixture was diluted with DCM (10 mL), washed twice with 10%

HCl, twice with 3N KOH, and once with brine. The organic phase was dried using MgSO_4 , filtered over CeliteTM, and concentrated under reduced pressure. The ^1H NMR spectrum was identical to that obtained from the asymmetric cyclopropanation. The $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -120 (c 0.70, CHCl_3) and the SFC spectra demonstrated that the cyclopropane formed using $\text{Rh}_2(\text{NTTL})_4$ had the opposite absolute configuration (see previous procedure).



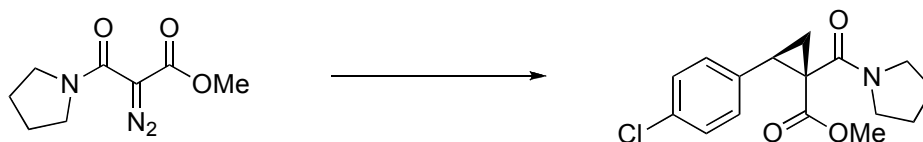
Methyl 2-(4-*tert*-butylphenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260b).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 89% (59 mg), diastereomeric ratio ($> 97:3$) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H_2 , t_r (minor) 37.3 min, t_r (major) 38.7 min), enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 200 psi, t_r (minor) 5.4 min, t_r (major) 6.6 min); m.p. 78-80 °C; R_f 0.36 (100%, Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 124 (c 0.35, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH Ar), 7.24 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, CH Ar), 3.71-3.54 (m, 3H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.42 (s, 3H, COOCH_3), 3.38-3.28 (m, 2H, $\text{ArCHCH}_2 + \text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.19 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{trans}}$), 2.01-1.85 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.54 (dd, $J = 4.9$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{cis}}$), 1.31 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 166.6, 150.0, 132.3, 128.9 (2C), 125.0 (2C), 52.3, 46.7, 46.6, 38.8, 34.6, 31.5 (3C), 31.3, 26.3, 24.4, 17.9; IR (film) 3038, 3009, 2956, 2879, 1729, 1644, 1432, 1319, 1139 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 330.2064, found 330.2062.



Methyl 2-(4-fluorophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260c).

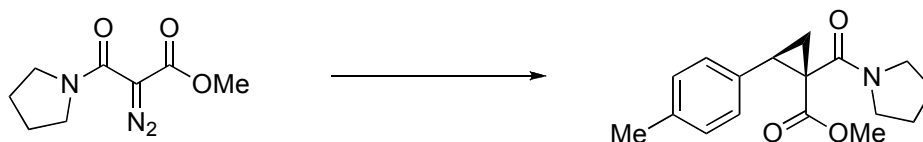
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as white solid. Yield: 77% (45 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H₂, *t_r* (minor) 34.4 min, *t_r* (major) 35.5 min), enantiomeric excess (97% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 4% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 210 psi, *t_r* (minor) 5.8 min, *t_r* (major) 6.9 min); m.p. 68-72 °C; *R_f* 0.36 (100%, Et₂O); [α]_D²⁰ 79 (*c* 1.12, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.26 (m, 2H, *CH* Ar), 6.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, *CH* Ar), 3.53-3.49 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.45 (s, 3H, COOCH₃), 3.37-3.28 (m, 2H, ArCHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 2.17 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.03-1.87 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.54 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 166.9, 162.7 (d, *J* = 243.9 Hz, 1C), 131.8 (d, *J* = 3.2 Hz, 1C), 131.5 (d, *J* = 8.1 Hz, 2C), 115.7 (d, *J* = 21.3 Hz, 2C), 53.1, 47.3, 47.2, 39.5, 31.4, 26.9, 25.0, 18.6; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -116.95; IR (film) 3050, 3012, 2953, 2878, 1728, 1632, 1513, 1434, 1316, 1145 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₈N₁O₃F₁Na₁ [M+Na]⁺: 314.1163, found 314.1162.



Methyl 2-(4-chlorophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260d).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as white solid. Yield: 81% (50 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the

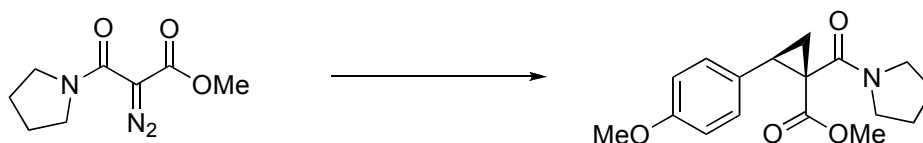
crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H₂, *t_r* (minor) 36.0 min, *t_r* (major) 36.6 min), enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralcel OD-H 25 cm, 10% MeOH, 2 mL/min, 30 °C, 150 psi, *t_r* (minor) 3.7 min, *t_r* (major) 4.8 min); m.p. 72-75 °C; *R_f* 0.36 (100%, Et₂O); [α]_D²⁰ 88 (*c* 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.19 (m, 4H, CH Ar), 3.62-3.49 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.45 (s, 3H, COOCH₃), 3.33-3.24 (m, 2H, ArCHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 2.16 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.00-1.86 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.54 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 166.2, 134.0, 133.1, 130.6 (2C), 128.4 (2C), 52.6, 46.7, 46.6, 39.0, 30.9, 26.3, 24.3, 17.9; IR (film) 3050, 3010, 2951, 2876, 1727, 1635, 1427, 1314, 1143 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₉N₁O₃Cl₁ [M+H]⁺: 308.1048, found 308.1048.



Methyl 1-(pyrrolidine-1-carbonyl)-2-p-tolylcyclopropanecarboxylate (260e).

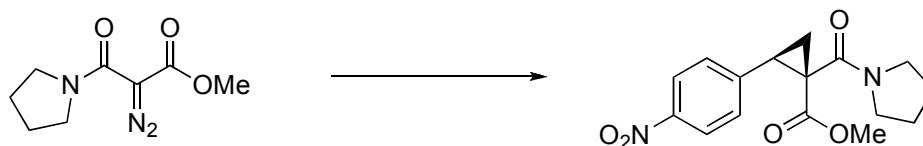
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as white solid. Yield: 82% (47 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H₂, *t_r* (minor) 33.8 min, *t_r* (major) 35.2 min), enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 200 psi, *t_r* (minor) 7.5 min, *t_r* (major) 9.2 min); m.p. 72-74 °C; *R_f* 0.35 (100%, Et₂O); [α]_D²⁰ 85 (*c* 0.83, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, CH Ar), 7.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH Ar), 3.68-3.49 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.45 (s, 3H, COOCH₃), 3.38-3.28 (m, 2H, ArCHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 2.33 (s, 3H, ArCH₃), 2.18 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.03-1.87 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.54 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 166.6, 136.7, 132.3, 129.1 (2C),

128.9 (2C), 52.4, 46.7, 46.6, 38.8, 31.3, 26.3, 24.3, 21.3, 17.8; IR (film) 3050, 3010, 2951, 2876, 1731, 1641, 1429, 1317, 1144 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288.1594, found 288.1593.



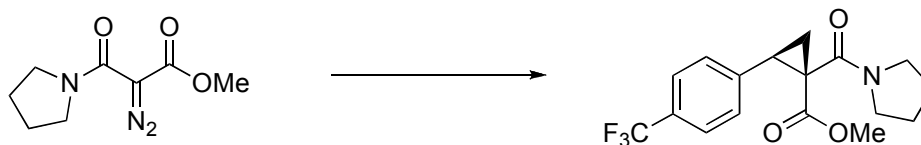
Methyl 2-(4-methoxyphenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260f).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 92% (56 mg), diastereomeric ratio (97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ from 40 $^{\circ}\text{C}$ to 270 $^{\circ}\text{C}$, 63 psi H_2 , t_r (minor) 36.5 min, t_r (major) 37.9 min), enantiomeric excess (93% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% *i*PrOH, 3 mL/min, 25 $^{\circ}\text{C}$, 200 psi, t_r (minor) 6.7 min, t_r (major) 7.8 min); m.p. 78-81 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.28 (100%, Et_2O); $[\alpha]_D^{20}$ 70 (c 0.98, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH Ar), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H, CH Ar), 3.78 (s, 3H, ArOCH_3), 3.76-3.48 (m, 3H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.43 (s, 3H, COOCH_3), 3.32-3.25 (m, 2H, ArCHCH_2 + $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.14 (dd, J = 4.9 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CHCH_2 _{trans}), 2.03-1.82 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.51 (dd, J = 4.9 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_2 _{cis}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 166.6, 158.7, 130.3 (2C), 127.4, 113.6 (2C), 55.3, 52.4, 46.6, 46.5, 38.8, 31.0, 26.3, 24.3, 18.0; IR (film) 3050, 3010, 2952, 2877, 1729, 1638, 1516, 1429, 1316, 1248, 1143 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_1\text{O}_4\text{Na}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 326.1363, found 326.1359.



Methyl 2-(4-nitrophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260g).

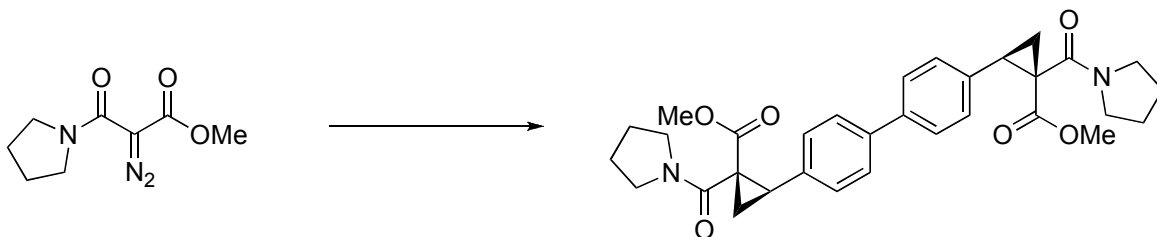
Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 31% (20 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (95% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak OD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 210 psi, t_r (minor) 6.9 min, t_r (major) 7.8 min); R_f 0.25 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 99 (c 1.22, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH Ar), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H, CH Ar), 3.63-3.49 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.47-3.38 (m, 4H, COOCH₃+ CON(CH₂CH₂)₂), 3.31-3.20 (m, 1H, ArCHCH₂), 2.26 (dd, J = 5.1 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.07-1.84 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.64 (dd, J = 5.1 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.9, 166.3, 147.8, 144.0, 130.8 (2C), 124.0 (2C), 53.4, 47.4, 47.2, 40.2, 31.7, 26.9, 25.0, 18.8; IR (film) 3050, 3010, 2951, 2876, 1731, 1641, 1521, 1429, 1317, 1144, 870 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₅ [M+H]⁺: 319.1289, found 319.1289.



Methyl 1-(pyrrolidine-1-carbonyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropanecarboxylate (260h).

Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 55% (38 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (95% ee) as

determined by SFC analysis on chiral phase (Whelk-O 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 9.8 min, t_r (major) 12.1 min); R_f 0.42 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 79 (*c* 1.91, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.47 (m, 2H, *CH* Ar), 7.38-7.34 (m, 2H, *CH* Ar), 3.54-3.49 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.47-3.38 (m, 4H, COOCH₃ + CON(CH₂CH₂)₂), 3.31-3.20 (m, 1H, ArCHCH₂), 2.19 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.93-1.84 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.54 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 166.0, 139.7, 129.6 (2C), 126.3 (q, *J* = , 1C), 125.0 (m, 1C), 122.6 (2C), 52.6, 46.7, 46.5, 39.2, 31.1, 26.3, 24.3, 17.9; ¹⁹F NMR (182 MHz, CDCl₃) δ -114.0; IR (film) 2954, 2878, 1730, 1640, 1433, 1324, 1116, 1068 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₉N₁O₃F₃ [M+H]⁺: 342.1312, found 342.1319.

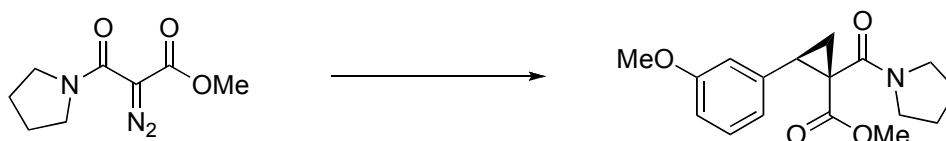


Dimethyl
2,2'-(biphenyl-4,4'-diyl)bis((pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate) (260i).

2,2'-(biphenyl-4,4'-diyl)bis((pyrrolidine-1-

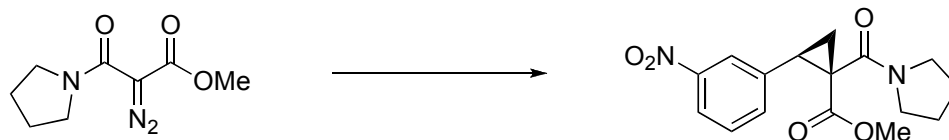
carbonyl)cyclopropanecarboxylate) (260i). Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 62% (67 mg), diastereomeric ratio (96:4) as determined by ¹H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (> 99% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 20% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 210 psi, t_r (minor) 13.9 min, t_r (major) 16.4 min); mp 194-197 °C; R_f 0.35 (100%, EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ 209 (*c* 1.03, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, *CH* Ar), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H, *CH* Ar), 3.54-3.49 (m, 6H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.47-3.34 (m, 8H, COOCH₃ + CON(CH₂CH₂)₂), 3.31-3.19 (m, 2H, ArCHCH₂), 2.23 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 2H, CHCH_{2trans}), 2.06-1.87 (m, 8H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.54 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 9.1 Hz, 2H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75

MHz, CDCl₃) δ 168.7 (2C), 166.5 (2C), 139.5 (2C), 134.5 (2C), 129.7 (4C), 126.7 (4C), 52.5 (2C), 46.7 (2C), 46.6 (2C), 39.1 (2C), 31.4 (2C), 26.3 (2C), 24.4 (2C), 18.0 (2C); IR (film) 3044, 2952, 2877, 1727, 1629, 1433, 1312, 1144, 908 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₃₂H₃₇N₂O₆ [M+H]⁺: 545.2646, found 545.2642.



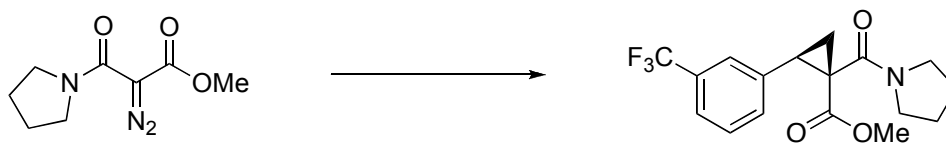
Methyl 2-(3-methoxyphenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260j).

Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 78% (47 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ¹H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, *t_r* (minor) 13.8 min, *t_r* (major) 14.9 min); *R_f* 0.34 (100%, Et₂O); [α]_D²⁰ 73 (*c* 1.54, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.18-7.13 (m, 1H, *CH* Ar), 6.85-6.80 (m, 2H, *CH* Ar), 6.76-6.72 (m, 1H, *CH* Ar), 3.75 (s, 3H, ArOCH₃), 3.54-3.49 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.41 (s, 3H, COOCH₃), 3.31-3.22 (m, 2H, ArCHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 2.13 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCH₂*trans*), 1.94-1.84 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.44 (dd, *J* = 5.1 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHCH₂*cis*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 166.5, 159.5, 137.2, 129.2, 121.6, 114.8, 113.1, 55.4, 52.5, 46.7, 46.6, 38.9, 31.6, 26.3, 24.4, 18.0; IR (film) 2951, 2876, 1730, 1638, 1429, 1315, 1143, 1046 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₂N₁O₄ [M+H]⁺: 304.1543, found 304.1551.



Methyl 2-(3-nitrophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260k).

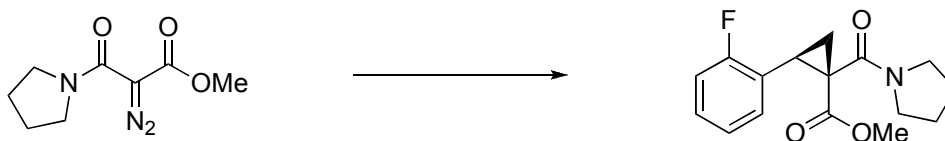
Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 51% (32 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ¹H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Whelk-O 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, *t_r* (minor) 13.8 min, *t_r* (major) 21.8 min); *R_f* 0.21 (100%, Et₂O); [α]_D²⁰ 42 (*c* 2.38, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H, CH Ar), 8.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH Ar), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, CH Ar), 7.43 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.42 (s, 3H, COOCH₃), 3.38 (t app, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArCHCH₂), 3.31-3.20 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.21 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.97-1.84 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.61 (dd, *J* = 5.0 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 165.7, 148.2, 137.9, 135.7, 129.1, 124.2, 122.4, 52.8, 46.8, 46.5, 39.1, 30.8, 26.3, 24.3, 18.1; IR (film) 2953, 2877, 1728, 1640, 1529, 1432, 1349, 1147 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₅ [M+H]⁺: 319.1289, found 319.1297.



Methyl 1-(pyrrolidine-1-carbonyl)-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropanecarboxylate (260l).

Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 49% (33 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ¹H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (95% ee) as

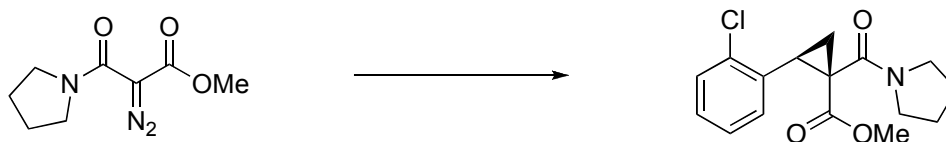
determined by SFC analysis on chiral phase (Whelk-O 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 8.6 min, t_r (major) 13.4 min); R_f 0.25 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 70 (*c* 0.83, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H, CH Ar), 7.46-7.43 (m, 2H, CH Ar), 7.38-7.34 (m, 1H, CH Ar), 3.57-3.46 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.42-3.36 (m, 4H, COOCH₃ + CON(CH₂CH₂)₂), 3.31-3.24 (m, 1H, ArCHCH₂), 2.17 (dd, J = 5.1 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.97-1.86 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.52 (dd, J = 5.1 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 166.0, 136.7, 132.7, 130.7 (q, J = Hz, 1C), 128.6, 126.1, 124.0, 122.4, 52.5, 46.7, 46.5, 39.0, 30.9, 26.2, 24.3, 17.8; ¹⁹F NMR (182 MHz, CDCl₃) δ -117.0; IR (film) 2953, 2878, 1730, 1640, 1429, 1326, 1122 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₉N₁O₃F₃ [M+H]⁺: 342.1312, found 342.1319.



Methyl 2-(2-fluorophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260m).

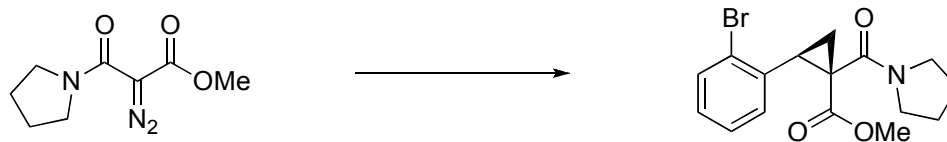
Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a white solid. Yield: 43% (24 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ¹H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (94% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 9.8 min, t_r (major) 11.4 min); R_f 0.35 (100%, Et₂O); mp 88-91 °C; $[\alpha]_D^{20}$ 121 (*c* 0.74, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.16 (m, 2H, CH Ar), 7.06-6.95 (m, 2H, CH Ar), 3.60-3.45 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.44 (s, 3H, COOCH₃), 3.43-3.38 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.22 (t app, J = 8.8 Hz, 1H, ArCHCH₂), 2.13 (dd, J = 5.0 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.97-1.87 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.63 (dd, J = 5.1 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.0, 166.2, 162.0 (d, J = 1C), 130.8 (d, J = 1C), 129.0 (d, J = 1C), 123.6 (d, J = 1C), 122.8 (d, J = 1C), 115.2 (d, J = 1C), 52.5, 46.7,

46.4, 37.9, 26.3, 26.2, 24.3, 18.3; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -106.41; IR (film) 2952, 2876, 1727, 1637, 1428, 1319, 1145 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_3\text{F}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292.1344, found 292.1349.



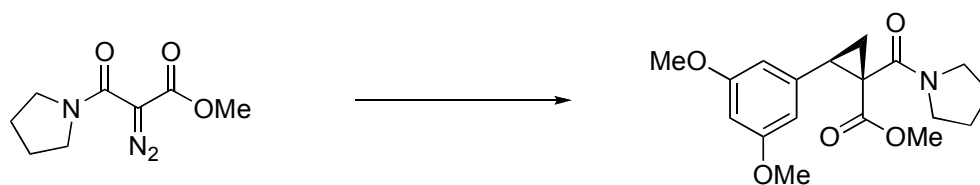
Methyl 2-(2-chlorophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260n).

Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a white solid. Yield: 35% (22 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (94% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 14.1 min, t_r (major) 22.8 min); R_f 0.35 (100%, Et_2O); mp 96-98 °C; $[\alpha]_D^{20}$ 49 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.33 (m, 1H, CH Ar), 7.23-7.19 (m, 3H, CH Ar), 3.88-3.54 (m, 3H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.52-3.45 (m, 4H, COOCH_3 + $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.32-3.28 (m, 1H, ArCHCH_2), 2.21 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{trans}}$), 2.01-1.85 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.60 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{cis}}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.9, 166.1, 136.2, 133.8, 130.6, 129.4, 128.6, 126.3, 52.5, 46.7, 46.4, 38.1, 30.4, 26.3, 24.3, 18.5; IR (film) 2951, 2877, 1728, 1642, 1432, 1317, 1148 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_3\text{Cl}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 308.1048, found 308.1054.



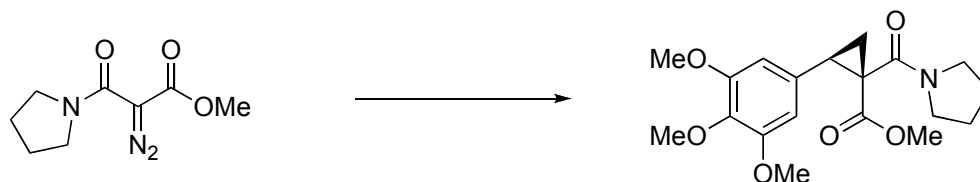
Methyl 2-(2-bromophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260o).

Prepared according to the general procedure at 50 °C instead of 25 °C. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 24% (17 mg) (85% brsm), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H₂, *t_r* (minor) 36.2 min, *t_r* (major) 37.3 min), enantiomeric excess (94% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AS-H 25 cm, 10% *i*PrOH, 2 mL/min, 25 °C, 150 psi, *t_r* (minor) 8.4 min, *t_r* (major) 10.2 min); *R_f* 0.32 (100%, Et₂O); [α]_D²⁰ 73 (*c* 0.35, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, *CH* Ar), 7.29-7.20 (m, 2H, *CH* Ar), 7.15-7.09 (m, 1H, *CH* Ar), 3.66-3.52 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.50-3.43 (m, 4H, COOCH₃ + CON(CH₂CH₂)₂), 3.33-3.24 (m, 1H, ArCHCH₂), 2.20 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.04-1.82 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.59 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.8, 166.0, 135.5, 132.5, 130.8, 128.9, 126.9, 126.4, 52.5, 46.7, 46.4, 38.3, 32.7, 26.3, 24.3, 18.9; IR (film) 3050, 3010, 2950, 2877, 1731, 1639, 1413, 1297, 1148 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₉BrN₁O₃ [M+H]⁺: 351.0470, found 351.0475.



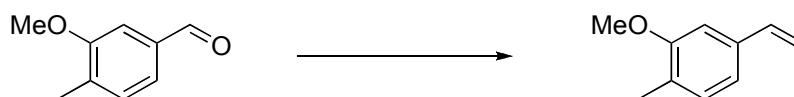
Methyl 2-(3,5-dimethoxyphenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260p).

Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 54% (36 mg), diastereomeric ratio (96:4) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (90% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 7% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 6.0 min, t_r (major) 12.5 min); R_f 0.22 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 89 (c 1.11, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.41 (dd, J = 8.8 Hz, J = 1.1 Hz, 2H, CH Ar), 6.29 (t, J = 8.8 Hz, 1H, CH Ar), 3.72 (s, 6H, ArOCH₃), 3.60-3.44 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.44 (s, 3H, COOCH₃), 3.33-3.19 (m, 2H, ArCHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 2.10 (dd, J = 5.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.07-1.84 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.44 (dd, J = 5.0 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 166.4, 160.5 (2C), 138.0, 107.2 (2C), 99.6, 55.5 (2C), 52.5, 46.7, 46.5, 38.8, 31.6, 26.2, 24.3, 18.0; IR (film) 2951, 2877, 2840, 1729, 1636, 1594, 1425, 1425, 1310, 1203, 1151 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₂₄N₁O₅ [M+H]⁺: 334.1649, found 334.1660.



Methyl 1-(pyrrolidine-1-carbonyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)cyclopropanecarboxylate (260q).

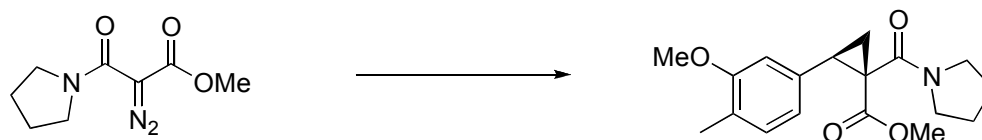
Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 29% (21 mg), diastereomeric ratio (96:4) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (59% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 2.3 min, t_r (major) 3.1 min); R_f 0.21 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 47 (c 1.12, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.45 (s, 2H, CH Ar), 3.78 (s, 6H, ArOCH₃), 3.75 (s, 3H, ArOCH₃), 3.60-3.43 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.42 (s, 3H, COOCH₃), 3.42 (t app, J = 8.8 Hz, 1H, ArCHCH₂), 3.38-3.24 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.10 (dd, J = 5.1 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.92-1.84 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.42 (dd, J = 5.1 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.6, 166.4, 153.1 (2C), 137.1, 131.3, 106.1 (2C), 61.0, 56.4 (2C), 52.5, 46.7, 46.4, 38.9, 31.6, 26.2, 24.3, 18.0; IR (film) 3050, 3010, 2951, 2876, 1731, 1641, 1521, 1429, 1317, 1144, 870 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₂₆N₁O₆ [M+H]⁺: 363.1760, found 363.1764.



2-Methoxy-1-methyl-4-vinylbenzene (152ah).

A 500 mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, Ph₃MeI (13.6 g, 33.7 mmol, 1.1 equiv), and THF (300 mL) and placed under argon. Solid NaHMDS (5.9 g, 32.1 mmol, 1.05 equiv) was added portion wise at 25 °C to the reaction mixture, which was

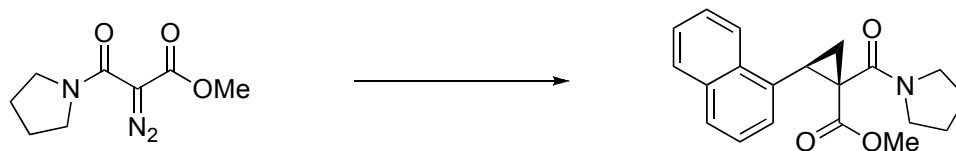
stirred for 1 h when the color became yellow. To this yellow suspension was added the corresponding aldehyde (4.6 g, 30.6 mmol, 1.0 equiv) dropwise over a period of 5 min when the yellow color disappeared. One hour later, the solvent was removed under reduced pressure and the thick oil was partitioned between water and pentane. The organic layer was isolated, dried over MgSO_4 , filtered through CeliteTM, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography afforded the title compound. Yield: 80% (3.6 g); R_f 0.80 (100%, Hexanes); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, CH Ar), 6.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, CH Ar), 6.87 (s, 1H, CH Ar), 6.67 (dd, $J = 10.8$ Hz, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.67 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.17 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH=CH₂), 3.84 (s, 3H, ArOCH₃), 2.19 (s, 3H, ArCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.0, 137.2, 136.8, 130.8, 126.8, 118.8, 113.1, 107.6, 55.4, 16.3; IR (film) 3050, 3010, 2951, 2876 cm^{-1} .



Methyl **2-(3-methoxy-4-methylphenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260r).**

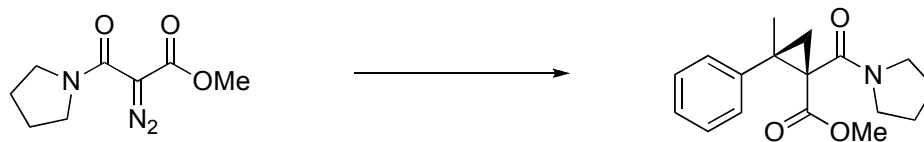
Prepared according to the general procedure with a reaction temperature of 50 °C. The product was isolated as a white solid. Yield: 64% (41 mg), diastereomeric ratio (96:4) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (81% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 2.3 min, t_r (major) 4.3 min); mp 105-108 °C; R_f 0.29 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 49 (c 2.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH Ar), 6.76-6.70 (m, 2H, CH Ar), 3.77 (s, 3H, ArOCH₃), 3.61-3.48 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.48 (s, 3H, COOCH₃), 3.36-3.19 (m, 2H, ArCHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 2.18-2.10 (m, 4H, ArCH₃ + CHCH_{2trans}), 1.97-1.80 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.44 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 166.6, 157.5, 134.2, 130.2, 125.5,

120.8, 111.1, 55.4, 52.5, 46.6, 46.5, 38.8, 31.6, 26.2, 24.3, 18.0, 16.1; IR (film) 3050, 3010, 2951, 2876, 1731, 1641, 1521, 1429, 1317, 1144, 870 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 318.1700, found 318.1700.



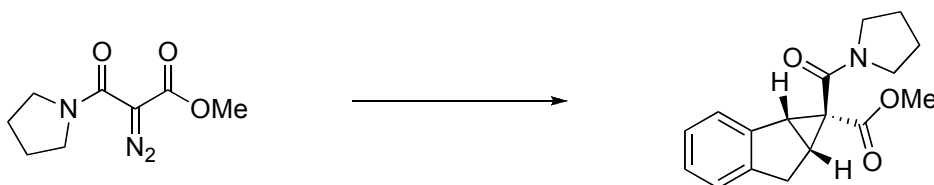
Methyl 2-(naphthalen-1-yl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260s).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white foam. Yield: 86% (56 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ from 40 $^{\circ}\text{C}$ to 270 $^{\circ}\text{C}$, 63 psi H_2 , t_r (minor) 37.7 min, t_r (major) 38.2 min), enantiomeric excess (95% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 15% MeOH, 3 mL/min, 30 $^{\circ}\text{C}$, 200 psi, t_r (minor) 3.6 min, t_r (major) 7.8 min); m.p. 83-85 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.39 (100%, Et_2O); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -28 (c 1.67, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H, CH Ar), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H, CH Ar), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H, CH Ar), 7.60 (t, J = 1.4 Hz, 1H, CH Ar), 7.50-7.28 (m, 3H, CH Ar), 3.77 (app. t, J = 8.5 Hz, 1H, ArCHCH₂), 3.65-3.53 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.27-3.22 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.11 (s, 3H, COOCH₃), 2.42 (dd, J = 4.7 Hz, J = 8.1 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.03-1.89 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.64 (dd, J = 4.7 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.7, 166.8, 133.5, 133.3, 132.0, 128.2, 128.0, 126.5, 126.4, 126.0, 125.3, 125.1, 52.2, 46.6, 46.3, 38.3, 30.3, 26.2, 24.4, 17.9; IR (film) 3050, 3010, 2951, 2875, 1733, 1639, 1429, 1315, 1140 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 324.1594, found 324.1597.



Methyl 2-methyl-2-phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260t).

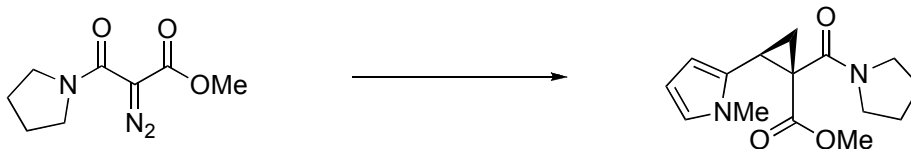
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil after purification by HPLC prep. Yield: 63% (36 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (95% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 210 psi, t_r (major) 7.7 min, t_r (minor) 9.3 min); R_f 0.33 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 90 (c 0.85, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.23 (m, 5H, CH Ar), 3.76-3.72 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.64-3.59 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.42 (s, 3H, COOCH₃), 2.16 (d, J = 4.6 Hz, 1H, CHCH₂), 2.05-1.96 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.66 (d, J = 4.6, 1H, CHCH₂), 1.49 (s, 3H, ArCCH₃); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.1, 166.5, 142.6, 129.1 (2C), 129.1 (2C), 127.9, 52.9, 48.1, 47.2, 42.1, 38.9, 27.1, 26.5, 26.3, 25.0; IR (film) 3038, 3009, 2956, 2879, 1729, 1644, 1432, 1319, 1139 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₂N₁O₃ [M+H]⁺: 288.1594, found 288.1593.



Methyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1, 1a, 6, 6a-tetrahydrocyclopropana[a]indene-1-carboxylate (260u).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 51% (29 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by GC/MS analysis of the crude mixture (HP-5HS 30 m x 0.25 mm, 5 °C/min from 40 °C to 270 °C, 63 psi H₂, t_r

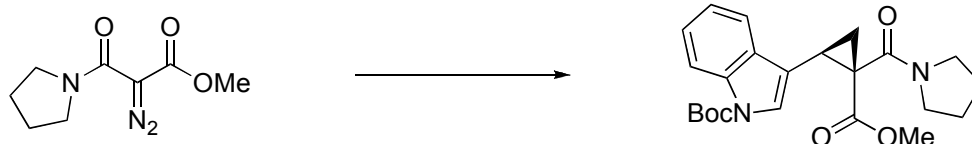
(minor) 37.8 min, t_r (major) 38.5 min), enantiomeric excess (84% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 200 psi, t_r (minor) 6.0 min, t_r (major) 7.0 min); m.p. 71-73 °C; R_f 0.37 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 43 (c 0.53, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.37 (m, 1H, CH Ar), 7.18-7.12 (m, 3H, CH Ar), 3.71-3.60 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.60-3.46 (m, 4H, ArCHCH + CON(CH₂CH₂)₂), 3.43-3.24 (m, 5H, COOCH₃ + ArCH₂CH), 2.50 (t, J = 6.5 Hz, 1H, ArCH₂CH), 2.01-1.86 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 166.8, 145.5, 139.8, 127.8, 127.1, 125.9, 124.7, 52.7, 47.5, 47.4, 40.6, 38.9, 34.0, 31.4, 27.0, 24.9; IR (film) 3050, 3010, 2950, 2877, 1731, 1639, 1413, 1297, 1148 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₉N₁O₃Na₁ [M+Na]⁺: 308.1257, found 308.1258.



Methyl 2-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260v).

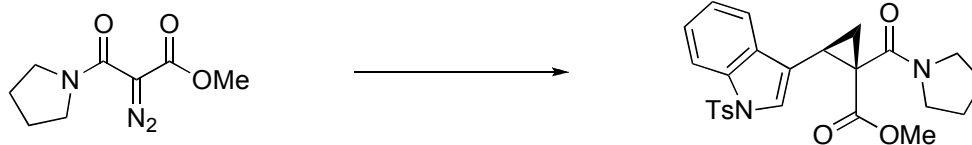
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 31% (17 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (90% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (R,R-Welko 25 cm, 7% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 160 psi, t_r (minor) 14.3 min, t_r (major) 17.9 min); R_f 0.37 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 97 (c 0.93, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.56 (t, J = 2.2 Hz, 1H, NCHCH), 6.10-6.00 (m, 1H, NCHCHCH), 5.95-5.90 (m, 1H, NCHCH), 3.68 (s, 3H, NCH₃), 3.64-3.49 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.48 (s, 3H, COOCH₃), 3.28-3.15 (m, 2H, ArCHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 2.16 (dd, J = 4.7 Hz, J = 7.8 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.02-1.86 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.50 (dd, J = 4.7 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.4, 166.3, 127.4, 122.5, 108.0, 106.7, 52.5, 46.6, 46.3, 38.2, 33.8, 26.2, 24.3, 23.9, 17.7; IR (film) 2951, 2876, 1723, 1635, 1430,

1313, 1295, 1142 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 277.1558, found 277.1547.



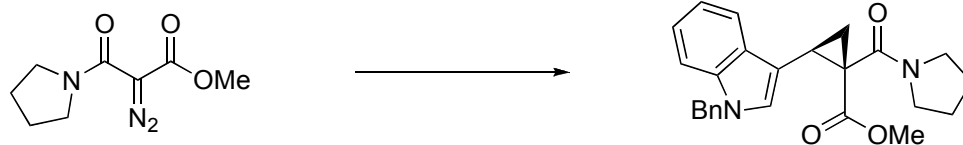
***tert*-Butyl 3-(2-(methoxycarbonyl)-2-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropyl)-1*H*-indole-1-carboxylate (260w).**

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid and as a mixture of diastereomers. Yield: 54% (45 mg), diastereomeric ratio (55:45) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (96 and 88% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase ((Major) Chiralcel AS-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 35 $^\circ\text{C}$, 150 psi, t_r (minor) 9.7 min, t_r (major) 11.7 min, (Minor) Chiralcel OB-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 40 $^\circ\text{C}$, 150 psi, t_r (minor) 3.0 min, t_r (major) 3.8 min); mp 165-168 $^\circ\text{C}$; R_f 0.15 (100%, Et_2O); $[\alpha]_D^{20}$ 28 (c 0.90, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (Major) 8.08 (bs, 1H, NCHC), 7.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH Ar), 7.43 (bs, 1H, CH Ar), 7.33-7.22 (m, 2H, CH Ar), 3.67-3.51 (m, 3H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.37 (s, 3H, COOCH_3), 3.34-3.22 (m, 2H, $\text{ArCHCH}_2 + \text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.16 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{trans}}$), 2.07-1.84 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.68 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.58 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{cis}}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (Major) 171.3, 168.8, 166.5, 130.8, 124.6, 123.4, 122.7, 119.8, 116.1, 115.2, 83.7, 66.0, 53.6, 46.6, 46.4, 37.6, 28.4 (3C), 26.2, 35.5, 22.8, 18.1; IR (film) 2975, 2877, 1725, 1631, 1451, 1371, 1309, 1179 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.2071, found 413.2078.



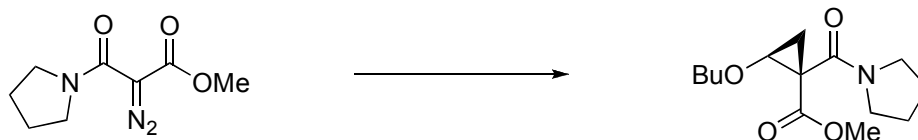
Methyl 1-(pyrrolidine-1-carbonyl)-2-(1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)cyclopropanecarboxylate (260x).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid and as a mixture of diastereomers. Yield: 58% (54 mg), diastereomeric ratio (50:50) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (95 and 83% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak OD-H 25 cm, 10% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 150 psi, t_r (minor-*trans*) 6.7 min, t_r (major-*trans*) 7.9 min, t_r (major-*cis*) 9.3 min, t_r (minor-*cis*) 12.6 min); mp 125-127 °C; R_f 0.25 (100%, EtOAc); mp 180-183 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -26 (c 2.95, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (Major+Minor) 8.05-8.00 (m, 1H, NCHC), 7.89-7.85 (m, 1H, NCHC), 7.78-7.65 (m, 5H, CH Ar), 7.63-7.55 (m, 1H, CH Ar), 7.35-7.09 (m, 10H, CH Ar), 3.74 (s, 3H, COOCH_3), 3.58-3.47 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.24-3.09 (m, 3H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.12 (s, 3H, COOCH_3), 3.07-2.91 (m, 2H, $\text{ArCHCH}_2 + \text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.61-2.50 (m, 1H, ArCHCH_2), 2.31 (s, 3H, Tos CH_3), 2.28 (s, 3H, Tos CH_3), 2.16-2.04 (m, 2H, CHCH_2), 1.96-1.84 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.81 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 8.1$ Hz, 1H, CHCH_2 trans), 1.53 (dd, $J = 5.1$ Hz, $J = 9.2$ Hz, 1H, CHCH_2 cis), 1.45-1.33 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (Major+Minor) 171.1, 168.3, 166.2, 163.3, 135.4, 135.3, 135.1, 135.0, 131.3, 130.9, 130.0 (2C), 129.9 (2C), 127.1 (2C), 127.0 (2C), 125.7, 125.1, 125.0, 123.5, 123.4, 121.9, 120.3, 118.9, 118.0, 117.3, 113.9, 113.6, 53.6, 52.9, 52.3, 46.6, 46.4, 46.3, 45.8, 39.6, 38.2, 30.5, 26.2, 25.3, 24.3, 23.7, 23.0, 22.4, 21.7, 21.1, 17.9; IR (film) 3050, 3010, 2951, 2876, 1731, 1641, 1600, 1521, 1429, 1317, 1144, 870 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.1634, found 467.1635.



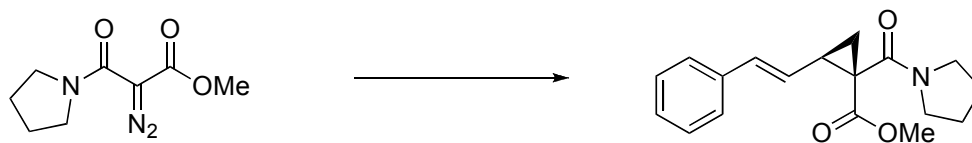
Methyl 2-(1-benzyl-1H-indol-3-yl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260y).

Prepared according to the general procedure. The diastereomers were separated by flash chromatographie and were isolated as colourless oil. Yield: 88% (44 mg + 34 mg), diastereomeric ratio (60:40) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (50 and 41% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Major: Chiralpak AD-H 25 cm, 20% MeOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 psi, t_r (minor) 5.7 min, t_r (major) 12.2 min; Minor: Chiralpak AD-H 25 cm, 20% MeOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 psi, t_r (minor) 3.7 min, t_r (major) 4.2 min); R_f 0.25 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 39 (c 1.25, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (Major) 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H, NCHC), 7.78-6.93 (m, 9H, CH Ar), 5.29-5.23 (m, 2H, PhCH₂N), 3.61-3.352 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.39 (t app, J = 8.7 Hz, 1H, ArCHCH₂), 3.30-3.20 (m, 4H, COOCH₃ + CON(CH₂CH₂)₂), 2.08 (dd, J = 4.9 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.95-1.83 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.57 (dd, J = 4.9 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}), (Minor) 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H, NCHC), 7.48-7.07 (m, 8H, CH Ar), 6.84 (s, 1H, CH Ar), 5.24 (dd, J = 4.5 Hz, J = 9.2, 2H, PhCH₂N), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 3.40 (t app, J = 8.9 Hz, 1H, ArCHCH₂), 3.33-3.14 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.08-2.94 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.77-2.70 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.14 (dd, J = 4.9 Hz, J = 8.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.88 (dd, J = 4.9 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 1.57-1.35 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 0.52-0.37 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (Major) 169.0, 166.9, 137.9, 136.6, 129.0, 128.9 (2C), 127.7, 127.3, 126.9 (2C), 122.0, 119.8, 119.5, 110.2, 109.7, 52.3, 50.1, 46.6, 46.5, 38.4, 26.2, 24.4, 23.7, 18.6, (Minor) 169.0, 166.9, 137.9, 136.6, 129.0, 128.9 (2C), 127.7, 127.3, 126.9 (2C), 122.0, 119.8, 119.5, 110.2, 109.7, 52.3, 50.1, 46.6, 46.5, 38.4, 26.2, 24.4, 23.7, 18.6; IR (film) 2949, 2874, 1726, 1630, 1432, 1308, 1145, 732 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₅H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 403.2016, found 403.2031.



Methyl 2-butoxy-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260z).

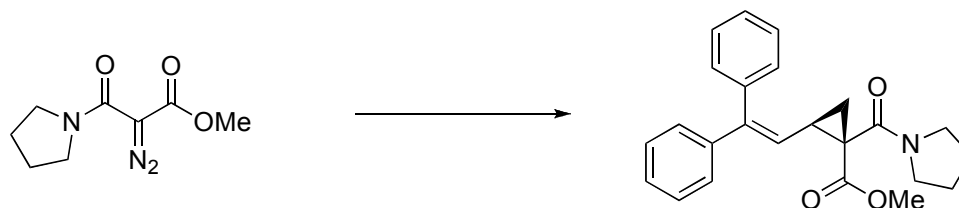
Prepared according to the general procedure using the alkene in a 10-fold excess. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 70% (38 mg), diastereomeric ratio (90:10) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (89% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (R,R-Welko 25 cm, 7% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 160 psi, t_r (minor) 10.3 min, t_r (major) 15.7 min); R_f 0.38 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 64 (c 0.91, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.09 (dd, $J = 5.4$ Hz, $J = 7.0$ Hz, 1H, CH₂O), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.65-3.60 (m, 1H, CH₂O), 3.56-3.42 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.26-3.23 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.06 (app t, $J = 5.4$ Hz, 1H, OCH), 1.97-1.86 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.58-1.51 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.37-1.22 (m, 4 H, CH₃CH₂CH₂ + CHCH₂), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.0, 165.8, 71.5, 64.1, 52.7, 46.4, 46.2, 37.1, 31.6, 26.1, 24.3, 20.3, 19.4, 14.0; IR (film) 2955, 2873, 1732, 1634, 1433, 1307, 1147 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₄H₂₄N₁O₄ [M+H]⁺: 270.1700, found 270.1703.



Methyl 1-(pyrrolidine-1-carbonyl)-2-styrylcyclopropanecarboxylate (260aa).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 77% (46 mg), diastereomeric ratio (90:10) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (87% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak OD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 150 psi, t_r (major) 10.2 min,

CI
 t_r (minor) 23.8 min); R_f 0.48 (100%, Et₂O); m.p. 72-75 °C; $[\alpha]_D^{20}$ 116 (*c* 0.58, CHCl₃);
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.23 (m, 5H, CH Ar), 6.68 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, PhCHCH), 6.21 (dd, *J* = 9.3 Hz, *J* = 15.9 Hz, 1H, PhCHCH), 3.75 (s, 3H, COOCH₃), 3.54-3.50 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.41-3.37 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.62 (app. q, *J* = 9.3 Hz, *J* = 15.6 Hz, 1H, ArCHCHCHCH₂), 1.97-1.91 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.84 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.68 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 9.0 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 166.4, 137.2, 133.3, 128.7 (2C), 127.6, 126.3 (2C), 125.7, 52.8, 46.8, 46.5, 37.8, 31.7, 26.2, 24.4, 21.5; IR (film) 3024, 2959, 2874, 1726, 1633, 1416, 1312, 1139 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₂₂N₁O₃ [M+H]⁺: 300.1594, found 300.1596.

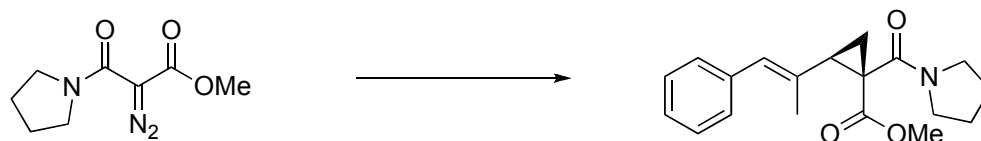


Methyl 2-(2,2-diphenylvinyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260ab).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 90% (68 mg), diastereomeric ratio (86:14) as determined by ¹H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (75 and 53% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak OD-H 25 cm, 7% *i*-PrOH, 2 mL/min, 35 °C, 150 psi, t_r (minor *trans*) 15.7 min, t_r (major *trans*) 18.8 min, t_r (minor *cis*) 20.3 min, t_r (major *cis*) 23.4 min); mp 115-118 °C; R_f 0.45 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ 44 (*c* 1.83, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (Major) 7.51-7.21 (m, 10H, CH Ar), 6.13 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, Ph(Ph)CCH), 3.79 (s, 3H, COOCH₃), 3.42-3.31 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.20-3.09 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.64-2.53 (m, 1H, Ar(Ar)CCHCHCH₂), 1.97-1.63 (m, 6H, CHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), (Minor) 7.51-7.21 (m, 10H, CH Ar), 5.44 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H, Ph(Ph)CCH), 3.69 (s, 3H, COOCH₃),

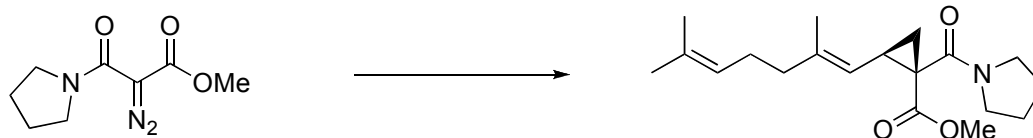
CII

3.45-3.34 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.34-3.19 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.81-2.70 (m, 1H, Ar(Ar)CCHCH₂), 1.97-1.63 (m, 6H CHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (Major+Minor) 171.6, 171.5, 170.6, 167.0, 145.7, 145.6, 142.9, 142.7, 140.2, 140.0, 131.1 (2C), 130.7, 139.4, 129.2 (2C), 129.1, 128.9 (2C), 128.4, 128.4, 128.3, 128.2 (2C), 128.1, 128.0, 126.1, 125.2, 53.5, 53.4, 47.3, 47.2, 47.1, 47.0, 38.7, 38.4, 29.9, 29.2, 26.9, 26.7, 26.9, 26.7, 25.1, 24.9, 23.7, 23.1; IR (film) 3057, 3010, 2952, 2877, 1726, 1639 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₄H₂₆N₁O₃ [M+H]⁺: 376.1907, found 376.1919.



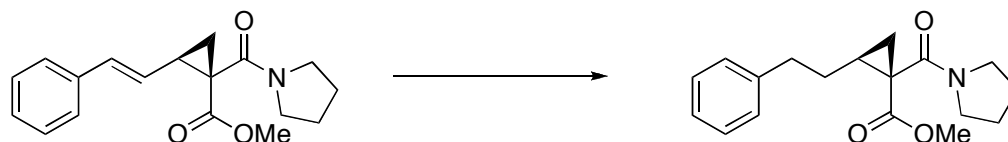
Methyl 2-((*E*)-1-phenylprop-1-en-2-yl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260ac).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 73% (46 mg), diastereomeric ratio (93:7) as determined by ¹H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (85% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 3% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (major) 5.7 min, t_r (minor) 6.9 min); R_f 0.33 (100%, Et₂O); [α]_D²⁰ -83 (c 1.08, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.12 (m, 5H, CH Ar), 6.36 (s, 1H, PhCHC), 3.63 (s, 3H, COOCH₃), 3.60-3.39 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.29-3.17 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.85 (t app, *J* = 9.2 Hz, 1H, ArCHC(CH₃)CHCH₂), 2.03 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 8.1 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.96-1.78 (m, 7H, PhCHC(CH₃) + CON(CH₂CH₂)₂), 1.32 (dd, *J* = 4.8 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 166.6, 137.9, 132.4, 129.0 (2C), 128.5, 128.3 (2C), 126.5, 52.6, 46.7, 46.4, 37.8, 35.7, 30.5, 26.3, 24.3, 18.6; IR (film) 3057, 3010, 2952, 2877, 1726, 1639 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₂₄N₁O₃ [M+H]⁺: 314.1756, found 314.1760.



Methyl 2-((*E*)-2,6-dimethylhepta-1,5-dienyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (260ad).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 45% (29 mg), diastereomeric ratio (96:4) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (90% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 10 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (minor) 3.9 min, t_r (major) 5.2 min); R_f 0.54 (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ -32 (c 2.70, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.05-5.00 (m, 2H, (CH₃)₂CH + CH₂C(CH₃)CH), 3.67 (s, 3H, COOCH₃), 3.53-3.39 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.29-3.15 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.52-2.50 (m, 1H, C(CH₃)CHCHCH₂), 2.10-1.76 (m, 8H, (CH₃)₂CHCH₂CH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 1.74 (s, 3H, (CH₃)₂CH), 1.67-1.60 (m, 4H, CH₂C(CH₃)CH + CHCH₂_{trans}), 1.56 (s, 3H, (CH₃)₂CH), 1.43 (dd, J = 4.5 Hz, J = 9.0 Hz, 1H, CHCH₂_{cis}); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 166.8, 140.7, 131.6, 124.1, 119.7, 52.4, 46.5, 46.3, 39.7, 37.6, 27.1, 26.7, 26.1, 25.8, 24.3, 21.1, 17.8, 16.8; IR (film) 2970, 2890, 1729, 1643, 1434, 1310, 1138, 911 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₃₀N₁O₃ [M+H]⁺: 320.2223, found 320.2220.

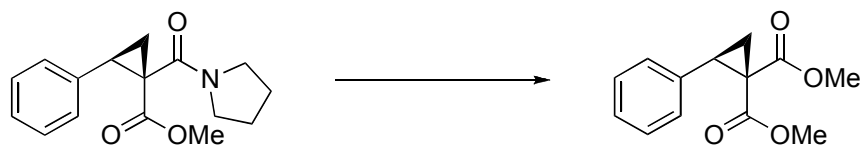


Methyl 2-phenethyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarboxylate (261).

Cyclopropane **260aa** (20 mg, 0.067 mmol) was solubilized in EtOAc (4 mL). Pd(OH)₂/C (4.7 mg, 0.007 mmol, 10 mol %) was added and the system was purged with H_{2(g)} with stirring. The suspension was stirred for 20 min under a H₂ atmosphere (H₂ balloon). The

CIV

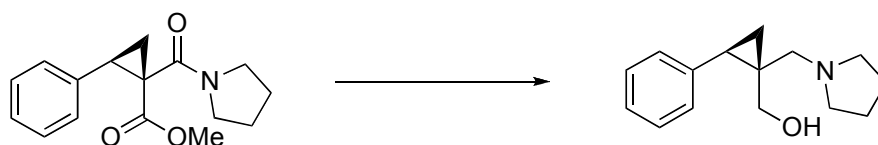
reaction mixture was then filtered through a silica gel pad and eluted with Et₂O (20 mL). **261** was obtained as a colourless oil after flash chromatography on silica gel using hexane:Et₂O 1:1. Yield: 94% (19 mg), enantiomeric excess (87% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 10 cm, 10% *i*PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 100 psi, *t_r* (minor) 3.9 min, *t_r* (major) 4.4 min); *R_f* 0.48 (100%, Et₂O); [α]_D²⁰ 46 (*c* 0.98, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.16 (m, 5H, CH Ar), 3.73 (s, 3H, COOCH₃), 3.54-3.44 (m, 3H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.24-3.21 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.76-2.67 (m, 2H, ArCH₂CH₂CHCH₂), 2.00-1.79 (m, 7H, + CON(CH₂CH₂)₂), 1.44 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 7.2 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.26 (dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.2, 167.8, 142.5, 129.4 (2C), 129.2 (2C), 126.7, 53.3, 47.1, 47.0, 36.3, 36.2, 30.1, 28.6, 26.8, 25.0, 21.1; IR (film) 3025, 2951, 2874, 1724, 1638, 1426, 1312, 1146 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₂₄N₁O₃ [M+H]⁺: 302.1751, found 302.1761.



Dimethyl 2-phenylcyclopropane-1,1-dicarboxylate (**185a**).

A 10-mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, cyclopropane **227f** (50 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv) and THF (2 mL). To the solution was added water (24 μL, 1.25 mmol, 7.50 equiv) and *t*-BuOK (403 mg, 3.60 mmol, 20.00 equiv). The slurry was vigorously stirred at 70 °C for 35 h, then cooled to 25 °C, diluted with THF (5 mL), and Me₂SO₄ (380 μL, 3.96 mmol, 22.00 equiv) was added. The slurry was then vigorously stirred for 2 h at 25 °C then diluted with DCM (20 mL). The organic phase was washed twice with 10% aqueous HCl, dried with MgSO₄, filtered on CeliteTM, and concentrated under vacuum. The title compound was then obtained following flash chromatography on silica gel using hexane to hexane:EtOAc 90:10. Isolated as a colourless oil. Yield: 75%, (32 mg) enantiomeric excess (95.4% ee) as determined by GC analysis on chiral phase (β-

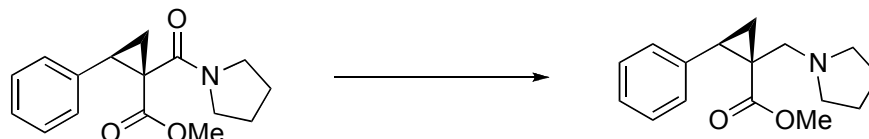
dextrine 30 m x 0.25 mm, 0.5 °C/min from 130 °C to 200 °C, 63 psi H₂, *t_r* (minor) 27.7 min, *t_r* (major) 28.8 min); [α]_D²⁰ 115 (*c* 0.48, CHCl₃); lit:²² [α]_D²⁰ 130 (*c* 1.40, CHCl₃, 99% ee).



(2-Phenyl-1-(pyrrolidin-1-ylmethyl)cyclopropyl)methanol (263).

A dried 10-mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, cyclopropane **227f** (50 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv) and THF (2 mL). The solution was cooled to 0 °C and LAH (28 mg, 0.74 mmol, 4.00 equiv) were added in one portion. The slurry was stirred for 15 min at 0 °C then at 25 °C for 15 min. Unreacted LAH was then quenched with an excess of Na₂SO₄·10H₂O and stirred at 25 °C for 30 min prior to filtration through CeliteTM which was rinsed with Et₂O. The solvent was then removed under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in DCM and extracted twice with 5 mL of 10% aqueous HCl. The combined aqueous layers were made basic with 20 mL of 3M KOH and extracted twice with 10 mL of DCM. The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered over CeliteTM, and concentrated under vacuum to afford the title compound as a white solid. Yield: 89% (33 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ¹H NMR analysis, enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% *i*PrOH+0.2%Et₃N, 3 mL/min, 30 °C, 150 psi, *t_r* (major) 4.9 min, *t_r* (minor) 5.9 min); mp: 85-87 °C; [α]_D²⁰ 52 (*c* 1.25, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.19 (m, 5H, *CH* Ar), 5.77 (s(br), 1H, CH₂OH), 3.45 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 18.8, 2H, CH₂OH), 2.86-2.70 (m, 6H, + CH₂N(CH₂CH₂)₂), 2.09 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.5, 1H, CHCH₂*cis*), 1.87-1.28 (m, 4H, CH₂N(CH₂CH₂)₂), 1.04 (app. t, *J* = 5.5 Hz, 1H, PhCH), 0.85 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H, CHCH₂*trans*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 129.2 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 67.4, 66.0, 55.0 (2C), 27.7, 26.5, 23.6 (2C), 14.2; IR (film) 3110

(br), 3050, 3010, 2945, 2876, 1144, 721 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_1\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 232.1696, found 232.1698.

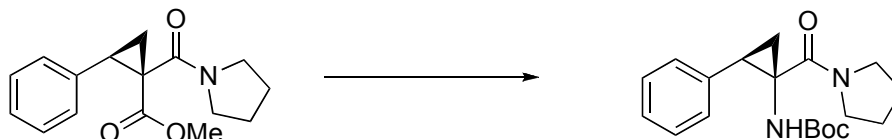


Methyl 2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-ylmethyl)cyclopropanecarboxylate (262).

A dried 10-mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, cyclopropane **227f** (50 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv) and THF (2 mL). The mixture was purged with argon and 1 M BH_3 (540 μL , 0.54 mmol, 3.00 equiv) was added in one portion at 0 $^\circ\text{C}$ and the mixture was refluxed for 1 h then cooled to 25 $^\circ\text{C}$, 10% H_2SO_4 in MeOH (1 mL) was added and the mixture was heated under reflux for 1 h. The solvent was then removed under vacuum. The resulting solid was dissolved in DCM and extracted twice with 5 mL of 10% HCl. The combined aqueous layer were made basic with 20 mL of 3M KOH and extracted twice with 10 mL of DCM. The combined organic layers were dried with MgSO_4 , filtered over CeliteTM, and concentrated under vacuum. The title compound was obtained after flash chromatography on silica gel using DCM/MeOH 95:5. Yield: 49% (23 mg), diastereomeric ratio (> 97:3) as determined by ^1H NMR analysis, enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH+0.1%Et₃N, 3 mL/min, 35 $^\circ\text{C}$, 150 psi, t_r (minor) 5.0 min, t_r (major) 6.2 min); R_f : 0.19 (DCM/MeOH, 90/10); mp: 53-55 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ 37 (c 0.82, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.20 (m, 5H, CH Ar), 3.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.29 (s, 3H, COOCH_3), 2.71-2.64 (m(br), 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.62-2.55 (m(br), 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.38 (app. t, J = 7.6 Hz, 1H, PhCH), 2.11-2.04 (m, 1H, CHCH_2), 1.82-1.79 (m(br), 4H $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.32-1.28 (m(br), 1H, CHCH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.9, 136.9, 129.0 (2C), 128.2 (2C), 126.8, 61.1, 54.8 (2C), 51.7, 33.7, 30.5,

23.7 (2C), 16.7; IR (film) 3050, 2950, 2788, 1729, 1446, 1157 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos)

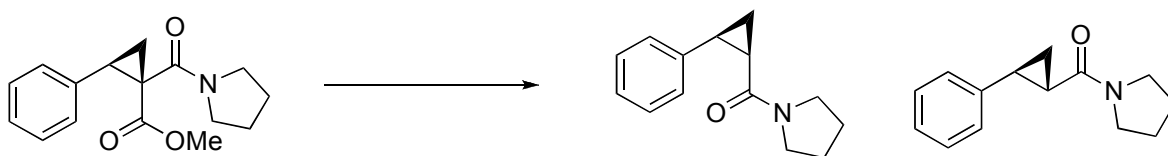
Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_1\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 260.1645, found 260.1639.



***tert*-Butyl 2-phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropylcarbamate (264).**

A 10-mL microwave vial was charged with **227f** (106.5 mg, 0.39 mmol, 1.00 equiv), a magnetic stir bar, *i*-PrOH (2 mL, 0.2 M), and 1N aqueous LiOH (585 μL , 1.5 equiv). The tube was sealed with a TeflonTM septum and heated to 120 $^{\circ}\text{C}$ under μ -wave irradiation for 30 min. Acid/base extraction afforded the corresponding acid. The acid was transferred to a 10 mL round bottom flask. To this flask was added a magnetic stir bar, dry hexanes (4 mL), NEt_3 (61 μL , 0.44 mmol, 1.13 equiv), *t*-BuOH (361 μL , 3.9 mmol, 10.00 equiv), and diphenylphosphoryl azide (92 μL , 0.43 mmol, 1.10 equiv). The mixture was heated under reflux for 18 h under argon followed by the addition of di-*tert*-butyl dicarbonate (127 μL , 0.59 mmol, 1.50 equiv). The mixture was refluxed for a further 2 h. The reaction was then cooled to room temperature, and the solvent was removed under reduced pressure. The resulting oil was partitioned with water and DCM. The layers were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM (2x5 mL). The combined organic layers were dried with MgSO_4 , filtered over CeliteTM, and concentrated under vacuum. The title compound was obtained after flash chromatography on silica gel using 100% EtOAc as a white solid. Yield: 64% (82 mg), diastereomeric ratio (>20:1) as determined by ^1H NMR analysis, enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak OD-H 25 cm, 5% *i*-PrOH, 3 mL/min, 35 $^{\circ}\text{C}$, 150 psi, t_r (major) 13.3 min, t_r (minor) 18.4 min); mp 89-92 $^{\circ}\text{C}$; R_f 0.45 (100% EtOAc); mp 122-125 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$ -30 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ (3:2 rotamer mixture, data of the major rotamer are reported) 7.36 (t, $J = 7$ Hz, 2H, *CH* Ar), 7.30 (t, $J = 7$ Hz, 1H, *CH* Ar), 7.21 (d,

$J = 7\text{ Hz}$, 2H, CH Ar), 4.68 (bs, 1H, $\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$), 3.67-3.52 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.88 (t, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1H, PhCH), 2.25-2.20 (m, 1H, $\text{CHCH}_2_{\text{trans}}$), 1.97-1.80 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.78 (s, 9H, $\text{NHCOC}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (t, $J = 7.4\text{ Hz}$, 1H, $\text{CHCH}_2_{\text{cis}}$); ^{13}C NMR (175 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 156.7, 134.8, 128.9 (4C), 127.4, 83.5, 47.8, 47.3, 41.3, 31.4, 28.4 (3C), 27.0; IR (film) 3274(br), 2952, 2878, 1713, 1614, 1522, 1436, 1256, 1088 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.2016, found 331.2016.

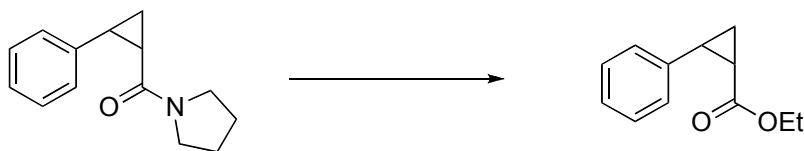


(2-Phenylcyclopropyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone (265).

General procedure for decarboxylation reaction. A 10-mL microwave vial was charged with cyclopropane **227f** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 equiv), a magnetic stir bar, *i*-PrOH (2 mL), and aqueous LiOH (1N, 540 μL , 1.5 equiv). The tube was sealed with a TeflonTM septum and heated to 120 $^\circ\text{C}$ under μ -wave irradiation for 30 min. The reaction medium was acidified to pH 3-4 with concentrated acetic acid and heated to 180 $^\circ\text{C}$ under μ -wave irradiation for an additional 30 min. The volatiles were removed under reduced pressure and the resulting slurry was partitioned between DCM and water. The organic phase was collected and the aqueous layer was back extracted twice with DCM. The organic layers were combined and washed once with aqueous 3N KOH. The DCM solution was dried with MgSO_4 , filtered over CeliteTM, and concentrated under vacuum. Flash chromatography on silica gel afforded the desired amide (Hexane/EtOAc 80/20). The two diastereomers were separated by flash chromatographic and the products were isolated as colourless oils. Yield: 76% (43 mg + 6 mg), diastereomeric ratio (6:1) as determined by ^1H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (88 and 88% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Major: Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 40 $^\circ\text{C}$, 150 psi, t_r (major) 10.3 min, t_r (minor) 14.4 min, Minor: Chiralpak AD-H 25 cm, 10% MeOH, 3

CIX

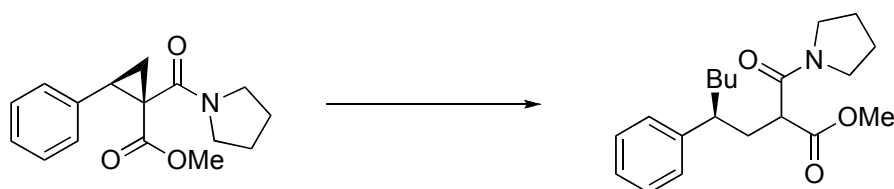
mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (major) 4.6 min, t_r (minor) 6.2 min); R_f 0.34 (major), 0.31 (minor) (100%, Et₂O); $[\alpha]_D^{20}$ (Major) 141 (c 1.56, CHCl₃), (Minor) 60 (c 2.86, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (minor) 7.34-7.28 (m, 2H, CH Ar), 7.24-7.7.21 (m, 1H, CH Ar), 7.16-7.13 (m, 2H, CH Ar), 3.66-3.55 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.55-3.48 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.57-2.51 (m, 1H, CHCON(CH₂CH₂)₂), 2.05-1.93 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.92-1.86 (m, 3H, PhCH + CON(CH₂CH₂)₂), 1.70-1.67 (m, 1H, CHCH₂), 1.33-1.27 (m, 1H, CHCH₂), (major) 7.31-7.23 (m, 2H, CH Ar), 7.17-7.14 (m, 3H, CH Ar), 3.53-3.45 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.43-3.38 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.13-3.05 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.47-2.43 (m, 1H, CHCON(CH₂CH₂)₂), 2.17-2.11 (m, 1H, PhCH), 1.95-1.83 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.79-1.60 (m, 3H, CHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂), 1.25-1.19 (m, 1H, CHCH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (minor) 170.7, 141.4, 128.6 (2C), 126.3 (2C), 126.2, 46.8, 46.3, 26.2, 25.7, 24.9, 24.6, 16.7, (major) 167.6, 137.6, 128.1, 128.0 (2C), 126.3 (2C), 46.5, 45.7, 26.1, 24.9, 24.5, 23.9, 10.3; IR (film) 2972, 2873, 1634, 1446, 1192, 870 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₄H₁₈N₁O₁ [M+H]⁺: 216.1388, found 216.1383.



Ethyl 2-phenylcyclopropanecarboxylate (270).

A dried 10-mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, cyclopropane \pm *cis*-**265** (30 mg, 0.14 mmol, 1.00 equiv) and DCM (2 mL). The solution was cooled to -40 °C (MeCN/dry ice) and stirred for 5 min. Tf₂O (28 μ L, 0.17 mmol, 1.2 equiv) was added drop wise and the solution was stirred for 30 min. Pyridine (34 μ L, 0.42 mmol, 3.0 equiv) was then added drop wise and the flask was warmed to 25 °C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2 h while the color changed from pale yellow to red. The flask was cooled to 0 °C and EtOH (3 mL) was added. The reaction was allowed to warm

to 25 °C overnight (16 h), and was then quenched with saturated aqueous NaHCO₃. The biphasic mixture was extracted with DCM (5x3 mL) and the combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered over CeliteTM, and concentrated under vacuum. The title compound was obtained following flash chromatography on silica gel (hexane/EtOAc 90/10). Yield: 85% (23 mg), diastereomeric ratio (>20:1) as determined by ¹H NMR analysis. The spectral data are identical to those of the commercially available product.

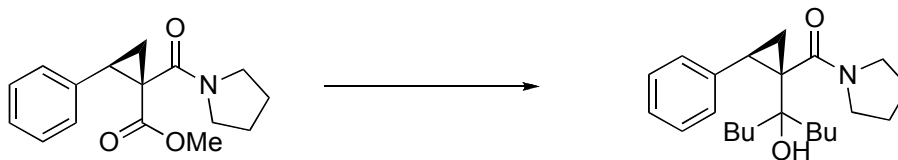


Methyl 4-phenyl-2-(pyrrolidine-1-carbonyl)octanoate (**278**).

General procedure for the reaction with organocopper reagents. A dried 50-mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, CuCN (108 mg, 1.2 mmol, 6 equiv) and Et₂O (12 mL). The mixture was cooled to -78 °C, stirred for 5 min, treated with 1.5 M *n*-BuLi in hexanes (666 μL, 1.00 mmol, 5.00 equiv) and warmed immediately in a water bath at 25 °C. After stirring for 5 min (all the CuCN was dissolved), the temperature was lowered to -78 °C (dry ice/acetone) and cyclopropane **227f** (50 mg, 0.18 mmol, 1.00 equiv) in Et₂O (2 mL) was added dropwise. The resulting solution was stirred at -78 °C for 10 min and then warmed to 25 °C. After 20 min at 25 °C, the color changed from brown to black. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl (20 mL) and stirred for 1 h. The two phases were separated and the aqueous phase was washed with DCM (15 mL). The combined organic layers were dried with MgSO₄, filtered through CeliteTM, and concentrated under vacuum. The title compound was then obtained after flash chromatography on silica gel using a gradient of pure hexane to hexane:Et₂O 50:50. Evaporation of the collected fractions gave an unseparable mixture of diastereomers as a colourless oil. Yield: 70% (41 mg), diastereomeric ratio (1:1) as determined by ¹H NMR

CXI

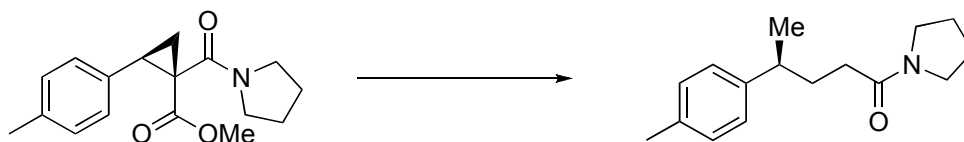
analysis, enantiomeric excesses (96.0% and 95.4% ee) were determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 3% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 225 psi, t_r (minor1) 11.9 min, t_r (major1) 14.0 min and t_r (major2) 16.9 min, t_r (minor2) 20.9 min); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (Major+Minor) 7.33-7.27 (m, 4H, CH Ar), 7.24-7.18 (m, 2H, CH Ar), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH Ar), 7.10 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH Ar), 3.74 (s, 3H, COOCH_3), 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 3.54-3.50 (m, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.41-3.35 (m, 1H, COCHCO), 3.33-3.26 (m, 1H, COCHCO), 3.21-3.10 (m, 3H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2 + \text{ArCHBu}$), 2.61-2.46 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.10-1.99 (m, 1H, ArCHBu), 1.97-1.89 (m, 1H, ArCHBu), 1.86-1.73 (m, 8H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.70-1.54 (m, 4H, CH_2 alkyle), 1.38-1.25 (m, 10H, CH_2 alkyle), 0.87-0.79 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (Major+Minor) 170.5, 170.3, 167.2, 166.4, 144.4, 144.3, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.7 (2C), 127.5 (2C), 126.2, 52.1, 48.8, 48.0, 46.3, 46.2, 45.8, 45.7, 44.2, 43.1, 37.4, 36.6, 35.8, 35.0, 30.2, 29.6, 29.5, 29.5, 25.7, 25.6, 24.2, 24.0, 22.3, 22.5, 13.8; IR (film) 3050, 2954, 2927, 2872, 1745, 1646, 1434, 1161 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.2202, found 332.2212.



((1*S*,2*R*)-1-(5-hydroxynonan-5-yl)-2-phenylcyclopropyl)(pyrrolidin-1-yl)methanone (266).

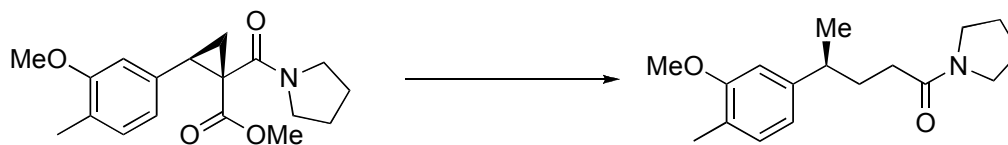
The general procedure for the reaction with organocopper reagents was followed using CuCN (2.4 equiv) and BuLi (4.8 equiv) to afford the title compound as a colourless oil. Yield: 77% (50 mg), enantiomeric excesses (96% ee) were determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak OD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 225 psi, t_r (minor) 11.7 min, t_r (major) 17.4 min and t_r (major) 6.5 min, t_r (minor) 9.4 min); R_f 0.34 (100%, Et_2O); $[\alpha]_D^{20}$ 29 (c 2.12, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.40 (m, 2H, CH Ar), 7.31-

7.25 (m, 3H, *CH* Ar), 3.90-3.54 (bs, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.52-3.45 (bs, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.38 (t app, $J = 9.0$ Hz, 1H, *PhCH*), 1.93-1.78 (m, 5H, $\text{PhCHCH}_2 + \text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.51-1.15 (m, 13H, $\text{PhCHCH}_2 + \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 137.5, 130.1 (2C), 128.6 (2C), 126.9, 76.6, 48.8, 47.1, 41.7, 39.8, 37.9, 27.5, 26.1, 25.9, 23.5 (2C), 14.3, 14.2, 13.7 (2C); IR (film) 3392, 2955, 2871, 1606, 1424, 911, 733 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_1\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358.2741, found 358.2732.



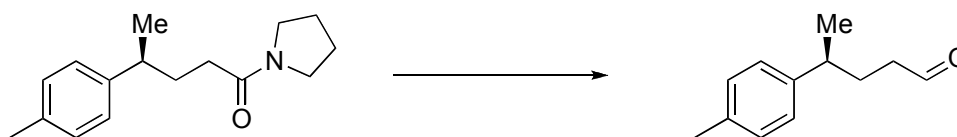
1-(Pyrrolidin-1-yl)-4-*p*-tolylpentan-1-one (**279**).

The general procedure for the addition of organocopper reagents was followed using **227e** (287 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv), MeLi (1.5 M, 4.67 mL, 7.0 mmol, 7.0 equiv) and CuCN (728 mg, 8.0 mmol, 8.0 equiv). Then, the general procedure for the decarboxylation reaction was followed to afford **279** as a brownish solid. Yield: 68% (167 mg), enantiomeric excesses (96% ee) were determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak OD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (major) 13.9 min, t_r (minor) 18.6 min); mp 80-84 °C; R_f 0.30 (100%, Et_2O); $[\alpha]_D^{20}$ 39 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (dd, $J = 8.4$ Hz, $J = 10.8$ Hz, 4H, *CH* Ar), 3.44 (td, $J = 2.6$ Hz, $J = 6.8$ Hz, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.22 (td, $J = 2.3$ Hz, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.68-2.78 (m, 1H, *ArCHCH}_3*), 2.43 (s, 3H, *ArCH}_3*), 2.20-1.79 (m, 8H, $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 171.8, 143.9, 135.6, 129.2 (2C), 127.1 (2C), 46.6, 45.7, 39.4, 33.2, 33.0, 26.2, 24.6, 22.9, 21.2; IR (film) 3050, 2955, 2873, 1627, 1444, 1256, 909, 730 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_1\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246.1852, found 246.1851.



4-(3-Methoxy-4-methylphenyl)-1-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one (281).

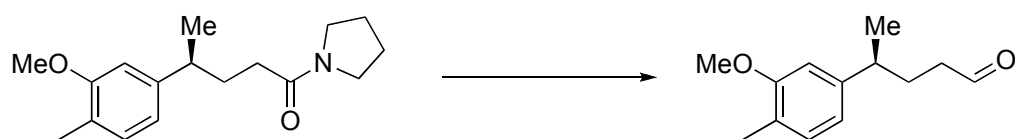
The procedure described above was followed using *rac*-**227r**. Isolated as a brownish oil. Yield: 65% (179 mg); R_f 0.38 (100%, Et₂O); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 6.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H, CH Ar), 6.63 (s, 1H, CH Ar), 3.78 (s, 3H, ArOCH₃), 3.42-3.36 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.22-3.14 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.72-2.60 (m, 1H, PhCHCH₃), 2.14 (s, 3H, ArCH₃), 2.12-1.65 (m, 8H, ArCH(CH₃)CH₂CH₂CON(CH₂CH₂)₂), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H, ArCHCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 157.8, 145.9, 130.5, 124.2, 118.8, 108.9, 60.5, 45.6, 45.7, 39.8, 33.1, 32.9, 26.2, 24.5, 22.9, 14.1; IR (film) 3050, 2955, 2873, 1627, 1444, 1256, 909, 730 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₆N₁O₂ [M+H]⁺: 276.1958, found 276.1964.



4-*p*-Tolylpentanal (280).

General procedure for the reduction with LiAlH(OEt)₃. A 10-mL oven dried round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, LAH (17 mg, 0.44 mmol, 1.1 equiv), Et₂O (4 mL) and cooled to 0 °C. To the stirred solution was added EtOH (77 μL, 1.32 mmol, 3.3 equiv) in Et₂O (2 mL) over 2 h using a syringe pump. In a second 10-mL dried round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, amide **279** (98 mg, 0.40 mmol, 1.0 equiv), Et₂O (2 mL) and cooled to 0 °C. To this solution was added the LiAlH(OEt)₃ over a period of 15 min. The flask containing the aluminum reagent was rinsed with Et₂O and added to the amide solution over 5 min. The mixture was stirred at 0 °C for 1 h. Aqueous 10% HCl (2 mL) was added and the biphasic mixture was stirred for 30 min. The layer were separated and the aqueous layer was extracted twice with DCM (2x2 mL) and

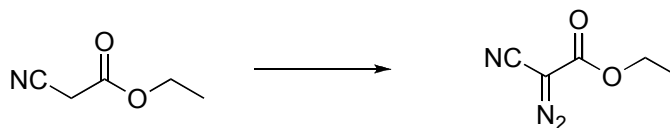
twice with Et₂O (2x2 mL). The organic layers were combined, dried with MgSO₄, filtered over CeliteTM, and concentrated under vacuum. Flash chromatography afforded **280** as a colourless oil. Yield: 55-67% (42 mg); R_f 0.51 (10%, Et₂O/Hexanes); [α]_D²⁰ 35 (*c* 0.7, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.69 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H, COH), 7.09 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 17.6 Hz, 4H, CH Ar), 2.75-2.63 (m, 1H, ArCHCH₃), 2.33 (s, 3H, ArCH₃), 2.37-2.30 (m, 2H, CH₂CH₂CHO), 1.97-1.83 (m, 2H, CH₂CH₂CHO), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, ArCHCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.7, 143.2, 136.0, 129.4 (2C), 127.1 (2C), 42.5, 39.1, 30.6, 22.6, 21.2; IR (film) 3043, 2956, 2923, 2854, 1726, 1456, 1376 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₂H₁₇O₁ [M+H]⁺: 177.1274, found 177.1274.



4-(3-Methoxy-4-methylphenyl)pentanal (**282**).

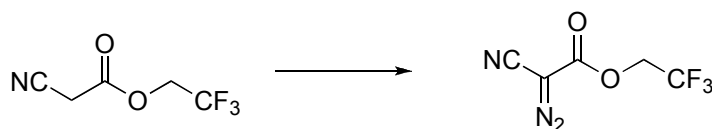
The procedure described above was followed to afford **282** as a colourless oil. Yield: 41-54% (37 mg); R_f 0.43 (10%, Et₂O/Hexanes); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.67 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H, CHO), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH Ar), 6.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, CH Ar), 6.60 (s, 1H, CH Ar), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 2.69-2.61 (m, 1H, ArCHCH₃), 2.36-2.27 (m, 2H, CH₂CH₂CHO), 2.16 (s, 3H, ArCH₃), 1.93-1.82 (m, 2H, CH₂CH₂CHO), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, ArCHCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 202.8, 158.0, 145.2, 130.8, 124.7, 118.8, 109.0, 55.5, 42.5, 39.6, 30.6, 22.7, 16.1; IR (film) 3050, 2979, 2850, 2252, 1703, 1627, 1452, 907 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₃H₁₉O₂ [M+H]⁺: 207.1380, found 207.1388.

Experimental Section of Chapter 7



Ethyl 2-cyano-2-diazoacetate (296a).

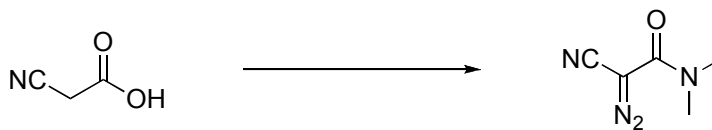
Prepared according to a previously reported procedure.²³ The product was isolated as a yellow liquid. All spectral data were identical to those reported.²³



2,2,2-Trifluoroethyl 2-cyano-2-diazoacetate (296b).

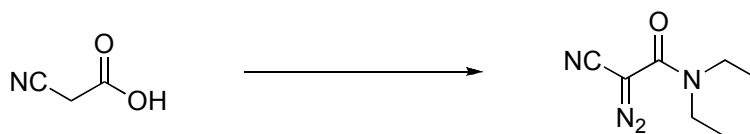
Prepared according to a previously reported procedure.²³ Yield: 80% (502 mg), R_f 0.56 (100% DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (q, $J = 9.2$ Hz, 2H, CH_2CF_3); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 160.2, 122.4 (q, $J = 372.2$ Hz), 106.4, 62.4 (q, $J = 46.6$ Hz), 52.1; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -75.3; IR (film) 2983, 2233, 2138, 1725 cm^{-1} . All physical data were identical to those reported.²³

23. Wurz, R. P.; Lin, W.; Charette, A. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8845



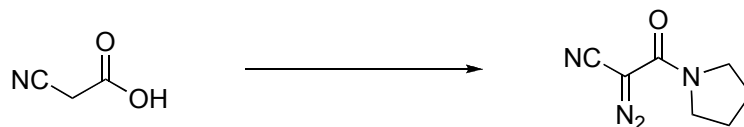
2-Cyano-2-diazo-*N,N*-dimethylacetamide (298a).

General procedure for the synthesis of diazo reagents 298. Commercially available cyanoacetic acid (2.12 g, 25 mmol, 1.00 equiv) was suspended in DCM (50 mL) at 0 °C under a positive pressure of Ar. Oxalyl chloride (2.53 mL, 30 mmol, 1.20 equiv) was then added dropwise over 5 min followed by the addition of DMF (5-10 drops). The resulting solution was stirred for 1 h at 0 °C then at rt for 1 h. The solvent was removed under reduced pressure and the solid was dissolved in 50 mL of DCM which was also removed under reduced pressure. The solid was dissolved in 50 mL of DCM and dimethylamine (2 M, 25 mL, 50 mmol, 2.00 equiv) was added dropwise at 0 °C. The reddish mixture was stirred for 1 h at 0 °C, then at rt for 1 h and treated with 10% HCl (50 mL). The organic phase was separated, dried over MgSO₄, filtered through CeliteTM, and concentrated under vacuum to afford quantitatively the corresponding α -cyanoacetamide. To this α -cyanoacetamide, acetonitrile (50 mL), triethylamine (4.15 mL, 30 mmol, 1.20 equiv), and triflic azide²³ (0.5 M) (60 mL, 30 mmol, 1.20 equiv) were added. The mixture was stirred at rt for 16 h. Following evaporation of the solvent, the product was purified by flash chromatography on silica gel using a gradient of hexane/ether (100:0 to 0:100). The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 71% (2.5 g), R_f 0.36 (80:20 Et₂O:Hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (bs, 6H, CON(CH₃)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 119.1, 53.8, 38.1 (2C); IR (film) 2980, 2938, 2215, 2132, 2112, 1626 cm⁻¹.



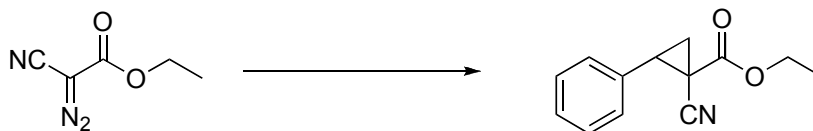
2-Cyano-2-diazo-*N,N*-diethylacetamide (298b).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 65% (2.7 g), R_f 0.36 (80:20 Et₂O:Hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.48 (q, J = 7.8 Hz, 4H, CON(CH₂CH₃)₂), 1.22 (t, J = 7.8 Hz, 6H, CON(CH₂CH₃)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 121.4, 51.9, 38.7 (2C), 21.1 (2C); IR (film) 2980, 2938, 2215, 2132, 2112, 1626 cm⁻¹.



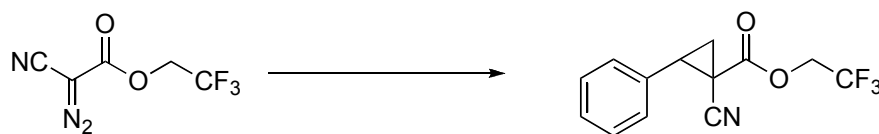
2-Diazo-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl)propanenitrile (298c).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a yellow liquid. Yield: 74% (3.03 g), R_f 0.37 (80:20 Et₂O:Hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.56 (bs, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.97 (bd, 4H, CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.5, 109.8, 48.2, 47.6, 26.5, 24.0; IR (film) 2978, 2885, 2217, 2123, 1615, 1417 cm⁻¹.



Ethyl 1-cyano-2-phenylcyclopropanecarboxylate (297a).

Prepared according to the general procedure (see p. LVIII). The product was isolated as a colourless oil and an inseparable mixture of diastereomers. Yield: 79% (34 mg); R_f 0.75 (80:20 Et₂O:Hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ Major 7.44-7.28 (m, 5H, CH Ar), 4.38-4.30 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 3.20 (t app, J = 8.9 Hz, 1H, PhCH), 2.18 (dd, J = 5.3 Hz, J = 9.2 Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 2.11 (dd, J = 5.3 Hz, J = 8.4 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H, COOCH₂CH₃), Minor 7.44-7.28 (m, 5H, CH Ar), 4.03-3.97 (m, 2H, COOCH₂CH₃), 3.32 (t app, J = 9.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 5.7 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.05 (dd, J = 5.7 Hz, J = 9.5 Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 163.9, 132.5, 131.7, 128.9 (2C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 125.7, 118.7, 116.0, 62.7, 62.2, 36.1, 35.0, 22.6, 22.4, 20.6, 19.6, 13.7, 13.5; IR (film) 3030, 2984, 2243, 1728, 1295, 1263, 1154 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₃H₁₄NO₂ [M+H]⁺: 216.1019, found 216.1018.



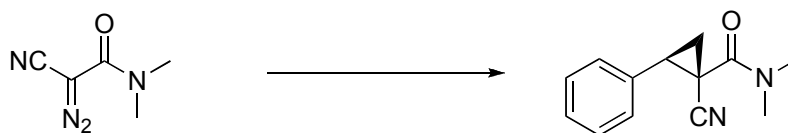
2,2,2-Trifluoroethyl 1-cyano-2-phenylcyclopropanecarboxylate (297b).

Prepared according to the general procedure (see p. LVIII). The product was isolated as a colourless oil and an inseparable mixture of diastereomers. Yield: 77% (41 mg); R_f 0.78 (80:20 Et₂O:Hexane); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (Major) 7.45-7.29 (m, 5H, CH Ar), 4.70-4.58 (m, 2H, COOCH₂CF₃), 3.29 (t app, J = 8.6 Hz, 1H, PhCH), 2.31-2.23 (m, 2H, CHCH_{2trans+cis}), (Minor) 7.45-7.29 (m, 5H, CH Ar), 4.44-4.35 (m, 1H, COOCH₂CF₃), 4.24-4.15 (m, 1 H, COOCH₂CF₃), 3.46 (t app, J = 9.2 Hz, 1H, PhCH), 2.47 (dd, J = 5.8 Hz, J =

CXX
9.0 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.17 (dd, $J = 5.8$ Hz, $J = 9.5$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 163.3, 132.3, 131.4, 129.4 (2C), 129.0 (2C), 128.9, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 127.5, 123.8 (d, $J = 16.7$ Hz), 120.0 (d, $J = 16.7$ Hz), 118.1, 115.4, 62.2 (m), 61.7 (m), 38.0, 36.8, 23.7, 22.8, 21.0, 20.9; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -79.3; IR (film) 3033, 2245, 1751, 1307, 1276, 1143 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₃H₁₁F₃NO₂ [M+H]⁺: 270.0736, found 270.0736.

General procedure for the optimization.

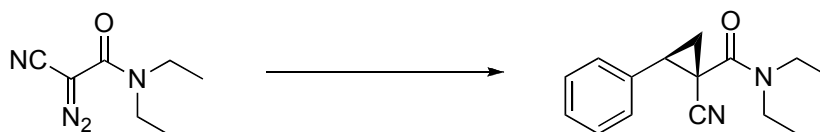
A 10-mL microwave vial was charged with Rh₂(L*)₄ (0.002 mmol, 1 mol %), the additive (10 mol %) and a magnetic stir bar. The tube was sealed with a TeflonTM septum and purged with argon. The Et₂O (1 mL) and styrene (116 μL, 1.00 mmol, 5.00 equiv) were added and stirred at the -40 °C for 10 min. A solution of the diazo compound (0.20 mmol, 1.00 equiv) in Et₂O (1 mL) was added to the reaction mixture over a period of 1 h using a syringe pump (Chemyx Fusion 200). After complete addition, the resulting mixture was stirred for an additional 16 h at -40 °C. Trimethoxybenzene (internal standard) was added and the solvent was then removed under reduced pressure. ¹H NMR analysis was performed to record both dr and ¹H NMR yield. Purification on silica gel (hexane:Et₂O 100:0 to 0:100) afforded the cyclopropane.



1-Cyano-N,N-dimethyl-2-phenylcyclopropanecarboxamide (299a).

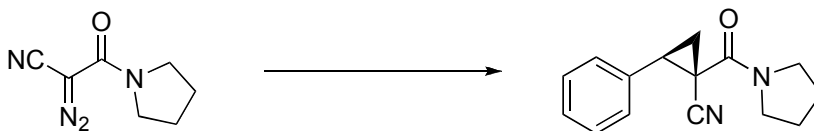
Prepared according to the general procedure using Rh₂(TCPTTL)₄. The product was isolated as a white solid. Yield: 69% (30 mg), diastereomeric ratio (97:3) as determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (59% ee) as determined by

SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 10 cm, 10% *i*PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 200 psi, t_r (major) 1.3 min, t_r (minor) 1.5 min); R_f 0.41 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 31 (*c* 1.12, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.28 (m, 5H, *CH* Ar), 3.26 (s, 3H, CON(CH₃)₂), 3.04 (s, 3H, CON(CH₃)₂), 2.93 (app t, $J = 9.1$ Hz, 1H, PhCH), 2.25 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 2.02 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, CHCH_{2trans}); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 133.1, 128.5 (2C), 127.9, 127.5 (2C), 117.1, 37.8, 36.4, 32.0, 22.8, 19.2; IR (film) 3039, 3008, 2946, 2884, 2234, 1639, 1416, 1341 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₃H₁₅N₂O₁ [M+H]⁺: 215.1106, found 215.1104.



1-Cyano-N,N-diethyl-2-phenylcyclopropanecarboxamide (299b).

Prepared according to the general procedure using Rh₂(TCPTTL)₄. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 49% (24 mg), diastereomeric ratio (91:9) as determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (30% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 10 cm, 6% *i*PrOH, 2 mL/min, 30 °C, 150 psi, t_r (minor) 2.2 min, t_r (major) 4.0 min); R_f 0.47 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -21 (*c* 1.51, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.26 (m, 5H, *CH* Ar), 3.62 (bs, 2H, CON(CH₂CH₃)₂), 3.41 (bs, 2H, CON(CH₂CH₃)₂), 2.89 (app t, $J = 9.1$ Hz, 1H, PhCH), 2.27 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 2.02 (dd, $J = 5.7$ Hz, $J = 8.0$ Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 1.34 (bs, 3H, CON(CH₂CH₃)₂), 1.17 (bs, 3H, CON(CH₂CH₃)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.5, 133.7, 128.9 (2C), 128.5, 127.9 (2C), 118.0, 41.4, 41.1, 32.5, 23.3, 19.8, 13.6, 12.6; IR (film) 3038, 3005, 2944, 2883, 2233, 1636, 1416, 1340 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₁₉N₂O₁ [M]⁺: 242.1419, found 242.1415.

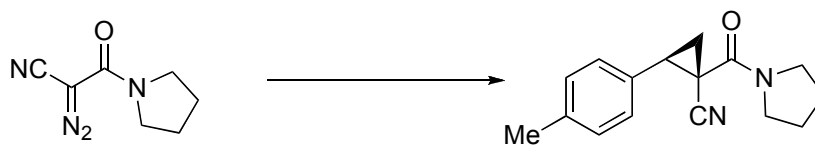


2-Phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (299c).

General optimized procedure for the synthesis of enantioenriched cyclopropanes. A 25-mL round bottom flask was charged with $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$ (5.4 mg, 0.004 mmol, 1 mol %), TfNH_2 (5.8 mg, 0.040 mmol, 10 mol %)²⁴, a magnetic stir bar and purged with argon. Toluene (4 mL) and styrene (231 μL , 2.00 mmol, 5.00 equiv) were added. The reaction mixture was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (acetone/dry ice) and stirred for 15 min. A solution of diazo compound **1d** (66.0 mg, 0.40 mmol, 1.00 equiv) in toluene (2 mL) was added to the reaction mixture over a period of 2 h using a syringe pump (Chemyx Fusion 200). Following complete addition, the resulting mixture was stirred for an additional 4 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and warmed to rt over a period of 16 h. After complete consumption of the diazo reagent, trimethoxybenzene (internal standard) was added and the solvent was then removed under reduced pressure. ^1H NMR analysis was performed to record both dr and ^1H NMR yield. Purification on silica gel (hexane: Et_2O 100:0 to 0:100) afforded the corresponding cyclopropane. In cases where the rhodium dimer is complexed to the product, the green mixture was dissolved in DCM and poly(4-vinylpyridine) (20 mg) was added. The color of the mixture turned from green to red and the mixture was then filtered through CeliteTM to afford a rhodium-free product following concentration under reduced pressure. The product was isolated as a white solid. Yield: 74% (71 mg), diastereomeric ratio (96:4) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralcel OJ-H 25 cm, 7% *i*PrOH, 3 mL/min, 35 $^\circ\text{C}$, 150 psi, t_r (minor) 3.9 min, t_r (major) 4.4 min,); mp 91-93 $^\circ\text{C}$; R_f 0.32 (80/20, Et_2O /hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 129 (*c* 2.2, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.24 (m, 5H, *CH* Ar), 3.88-3.50 (m, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.59-3.48 (m, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.03 (t app, $J = 8.9$ Hz, 1H, *PhCH*), 2.26 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H,

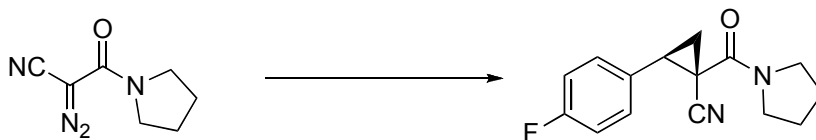
24. A **1e**/ TfNH_2 (10 mol %) mixture can be stored for more than 4 weeks at 0 $^\circ\text{C}$ and used without negative effect on yield or selectivity.

CHCH_{2cis}), 2.08-1.83 (m, 5H, CHCH_{2trans} + CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 133.8, 128.4 (2C), 127.2, 126.9 (2C), 117.4, 47.4, 47.3, 33.8, 26.1, 23.9, 23.1, 20.1; IR (film) 2973, 2880, 2234, 1639, 1416, 1341 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₁₇N₂O₁ [M+H]⁺: 241.1335, found 241.1338.



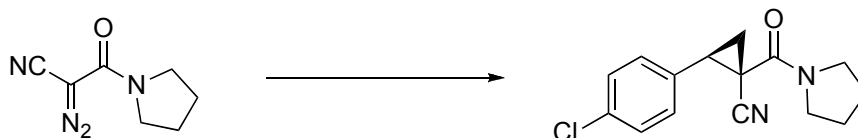
1-(Pyrrolidine-1-carbonyl)-2-*p*-tolylcyclopropanecarbonitrile (305a).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as white solid. Yield: 77% (78 mg), diastereomeric ratio (97:3) as determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (95% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 10 cm, 5% *i*PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 100 psi, *t_r* (major) 9.9 min, *t_r* (minor) 11.6 min); mp 111-113 °C; R_f 0.35 (80:20 Et₂O:Hexane); [α]_D²⁰ 92 (*c* 0.80, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.19 (m, 4H, CH Ar), 3.85-3.71 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.54 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.99 (t app, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArCH), 2.36 (s, 3H, ArCH₃), 2.24 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 9.1 Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 2.09-1.83 (m, 5H, CHCH_{2trans} + CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.8, 138.2, 130.9, 129.7 (2C), 128.1 (2C), 118.1, 48.0, 47.8, 33.1, 26.7, 24.2, 23.8, 21.4, 20.5; IR (film) 2976, 2880, 2235, 1642, 1511, 1417 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₁ [M+H]⁺: 255.1492, found 255.1500.



2-(4-Fluorophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305b).

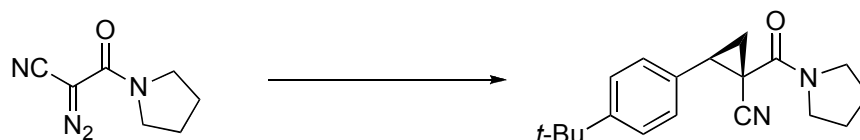
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as white solid. Yield: 73% (75 mg), diastereomeric ratio (97:3) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (95% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak ODH 10 cm, 5% *i*PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 100 psi, t_r (minor) 5.4 min, t_r (major) 6.1 min); mp 113-115 °C; R_f 0.33 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 104 (*c* 0.83, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.24 (m, 2H, CH Ar), 7.12-7.04 (m, 2H, CH Ar), 3.88-3.71 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.57-3.49 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.07 (t app, J = 8.4 Hz, 1H, ArCH), 2.22 (dd, J = 5.4 Hz, J = 8.9 Hz, 1H, CHCH₂*cis*), 2.08-1.87 (m, 5H, CHCH₂*trans* + CON(CH₂CH₂)₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.7 (d, J = 245.9 Hz), 162.5, 130.2 (d, J = 8.3 Hz, 2C), 129.8 (d, J = 3.2 Hz), 117.9, 115.9 (d, J = 21.7 Hz, 2C), 48.0, 47.9, 32.3, 26.7, 24.2, 23.6, 21.0; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -115.2; IR (film) 2975, 2882, 2235, 1642, 1513, 1420 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₁₆N₂O₁F₁ [M+H]⁺: 259.1241, found 259.1241.



2-(4-Chlorophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305c).

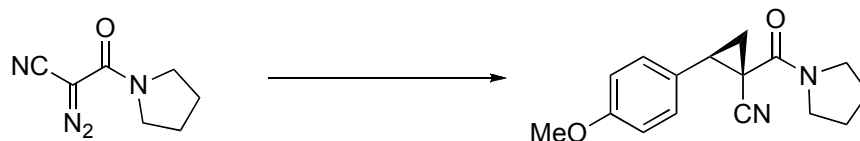
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as white solid. Yield: 75% (82 mg), diastereomeric ratio (98:2) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralcel ASH 10 cm, 10% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (major) 1.5 min, t_r

(minor) 2.5 min); mp 114-116 °C; R_f = 0.34 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 98 (*c* 1.01, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.32 (m, 2H, *CH* Ar), 7.27-7.23 (m, 2H, *CH* Ar), 3.88-3.79 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.77-3.71 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.58-3.52 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.07 (t app, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar*CH*), 2.24 (dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H, CHCH₂*cis*), 2.09-1.87 (m, 5H, CHCH₂*trans* + CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 134.3, 132.7, 129.7 (2C), 129.1 (2C), 117.9, 48.0, 47.9, 32.3, 26.7, 24.2, 23.7, 20.9; IR (film) 2973, 2880, 2235, 1645, 1422 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₁₆N₂O₁Cl₁ [M+H]⁺: 275.0946, found 275.0947.



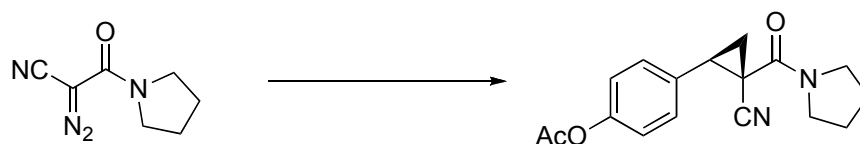
2-(4-*tert*-Butylphenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305d).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 70% (81 mg), diastereomeric ratio (96:4) as determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak ODH 10 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 100 psi, *t_r* (minor) 6.6 min, *t_r* (major) 8.2 min); mp 104-106 °C; R_f 0.34 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 121 (*c* 0.55, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, *CH* Ar), 7.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, *CH* Ar), 3.87-3.71 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.61-3.54 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.97 (t app, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar*CH*), 2.29 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 8.4 Hz, 1H, CHCH₂*cis*), 2.09-1.86 (m, 5H, CHCH₂*trans* + CON(CH₂CH₂)₂), 1.33 (s, 9H, C(CH₃)₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 151.3, 130.8, 127.8 (2C), 125.8 (2C), 118.0, 47.9, 47.7, 34.7, 32.9, 31.4 (3C), 26.6, 24.1, 23.6, 20.5; IR (film) 3038, 3009, 2956, 2239, 1644, 1432 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₂₅N₂O₁ [M+H]⁺: 297.1961, found 290.1972.



2-(4-Methoxyphenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305e).

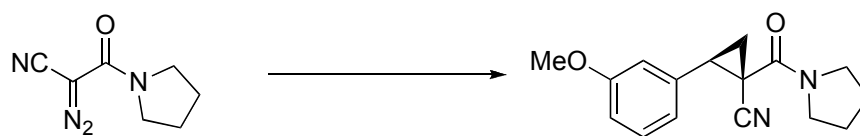
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 84% (91 mg), diastereomeric ratio (91:9) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (92% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AS-H 25 cm, 5% *i*PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 100 psi, t_r (major) 5.8 min, t_r (minor) 8.5 min); mp 100-103 °C; R_f 0.29 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 106 (*c* 0.83, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.17 (m, 2H, *CH* Ar), 6.94-6.87 (m, 2H, *CH* Ar), 3.80 (s, 3H, ArOCH₃), 3.82-3.72 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.52 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.99 (t, J = 8.5 Hz, 1H, ArCH), 2.23 (dd, J = 5.4 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, CHCH₂*cis*), 2.02-1.87 (m, 5H, CHCH₂*trans* + CON(CH₂CH₂)₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 159.6, 129.3 (2C), 125.8, 118.2, 114.3 (2C), 55.4, 47.9, 47.8, 32.9, 26.6, 24.1, 23.6, 20.7; IR (film) 2982, 2877, 2236, 1640, 1511, 1417 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₂ [M+H]⁺: 271.1441, found 271.1446.



4-(2-Cyano-2-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropyl)phenyl acetate (305f).

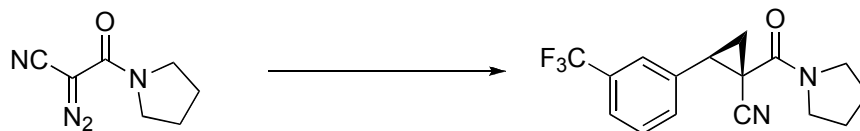
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 82% (97 mg), diastereomeric ratio (93:7) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (94% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralcel AS-H 25 cm, 10% *i*PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 psi, t_r (major) 3.0 min, t_r

(minor) 4.5 min); mp 90-92 °C; R_f 0.24 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 100 (c 0.42, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.27 (m, 2H, *CH* Ar), 7.11-7.08 (m, 2H, *CH* Ar), 3.83-3.65 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.54-3.42 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.99 (t app, J = 8.7 Hz, 1H, ArCH), 2.28 (s, 3H, CH₃COOAr), 2.22 (dd, J = 5.4 Hz, J = 9.3 Hz, 1H, CHCH₂*cis*), 2.03-1.82 (m, 5H, CHCH₂*trans* + CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 162.5, 150.7, 131.6, 129.3 (2C), 122.1 (2C), 117.9, 48.0, 47.9, 32.7, 26.7, 24.2, 23.7, 21.4, 21.0; IR (film) 2973, 2881, 2235, 1757, 1643, 1511, 1423, 1192 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺: 299.1390, found 299.1402.



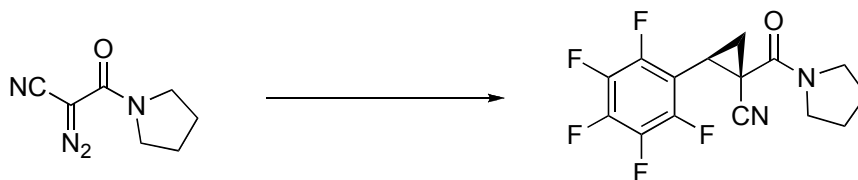
2-(3-Methoxyphenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305g).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 81% (95 mg), diastereomeric ratio (95:5) as determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (92% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralcel AS-H 25 cm, 10% *i*PrOH, 3 mL/min, 30 °C, 150 psi, t_r (major) 3.6 min, t_r (minor) 5.9 min); mp 96-99 °C; R_f 0.30 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 82 (c 0.74, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (t, J = 8.6 Hz, 1H, *CH* Ar), 6.91-6.84 (m, 3H, *CH* Ar), 3.84 (s, 3H, ArOCH₃), 3.82-3.72 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.53 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.02 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 5.4 Hz, J = 9.1 Hz, 1H, CHCH₂*cis*), 2.08-1.88 (m, 5H, CHCH₂*trans* + CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.6, 160.0, 135.6, 130.0, 120.5, 118.0, 114.3, 113.7, 55.5, 48.0, 48.9, 33.1, 26.7, 24.2, 23.7, 20.6; IR (film) 2972, 2881, 2235, 1645, 1419 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₈N₂O₂Na₁ [M+Na]⁺: 293.1261, found 293.1261.



1-(Pyrrolidine-1-carbonyl)-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)cyclopropanecarbonitrile (305h).

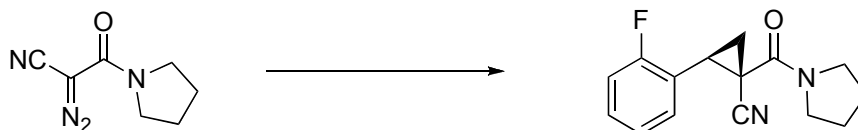
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 65% (80 mg), diastereomeric ratio (97:3) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (94% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Welk-O 25 cm, 3% MeOH, 4 mL/min, 40 °C, 200 psi, t_r (major) 10.0 min, t_r (minor) 11.1 min); mp 87-90 °C; R_f 0.39 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 84 (c 1.05, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.46 (m, 4H, CH Ar), 3.89-3.72 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.57 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H, ArCH), 2.26 (dd, J = 5.4 Hz, J = 9.3 Hz, 1H, CHCH₂_{cis}), 2.09-1.89 (m, 5H, CHCH₂_{trans} + CON(CH₂CH₂)₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.8, 134.7, 131.0 (d, J = 0.8 Hz), 130.9 (q, J = 24.2 Hz), 128.9, 125.5 (q, J = 2.9 Hz), 125.2 (q, J = 2.8 Hz), 122.1, 117.1, 47.5 (2C), 31.8, 26.1, 23.5, 23.1, 20.4; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -101.4; IR (film) 2972, 2884, 2236, 1644, 1420, 1325 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₆F₃N₂O₁ [M+H]⁺: 309.1209, found 309.1304.



2-(Perfluorophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305i).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 68% (90 mg), diastereomeric ratio (98:2) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (98% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 psi, t_r (minor) 5.0 min, t_r

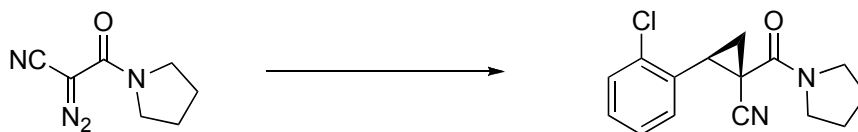
(major) 6.1 min); mp 64-67 °C; R_f 0.51 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 18 (*c* 1.39, CHCl₃); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 3.93-3.83 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.63-3.53 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, ArCH), 2.39 (dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 2.14 (dd, *J* = 4.9 Hz, *J* = 7.9 Hz, 1H, CHCH_{2trans}), 2.09-2.03 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.00-1.90 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 146.2 (dm, *J* = 108.0 Hz, 2C), 141.1 (dm, *J* = 109.0 Hz, 1C), 138.0 (dm, *J* = 107.5 Hz, 2C), 117.7, 108.9 (td, *J* = 1.7 Hz, *J* = 6.8 Hz, 1C), 48.4, 48.0, 26.9, 24.1, 22.6, 22.3, 22.2; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -141.9 (dd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 29.6 Hz, 1F), -153.9 (td, *J* = 1.7 Hz, *J* = 20.9, 2F), -162.3 (m, 2F); IR (film) 2959, 2240, 1649, 1525, 1501, 1423 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₁₁F₅N₂O₂Na₁ [M+Na]⁺: 353.0684, found 353.0674.



2-(2-Fluorophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305j).

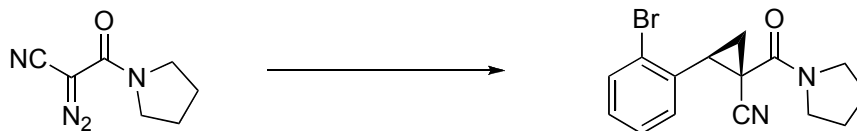
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 70% (72 mg), diastereomeric ratio (98:2) as determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralcel OK 25 cm, 5% *i*PrOH, 1 mL/min, 25 °C, 100 psi, *t_r* (minor) 20.4 min, *t_r* (major) 21.8 min); mp 100-101 °C; R_f 0.30 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 44 (*c* 1.60, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.33 (m, 1H, CH Ar), 7.24-7.11 (m, 3H, CH Ar), 3.88-3.75 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.61-3.52 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.07 (t app, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArCH), 2.39 (dd, *J* = 5.3 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H, CHCH_{2cis}), 2.10-1.83 (m, 5H, CHCH_{2trans} + CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.4 (d, *J* = 246.0 Hz), 162.2, 130.1 (d, *J* = 8.3 Hz), 128.8 (d, *J* = 3.1 Hz), 124.5 (d, *J* = 3.6 Hz), 121.7 (d, *J* = 14.1 Hz), 117.9, 115.6 (d, *J* = 21.2 Hz), 47.9, 47.8 (d, *J* = 2.9 Hz), 27.4 (d, *J* = 4.4 Hz), 26.7, 24.2, 22.7,

19.5; ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -117.9; IR (film) 2974, 2881, 2235, 1643, 1496, 1421, 1231 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_1\text{N}_2\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 259.1241, found 259.1242.



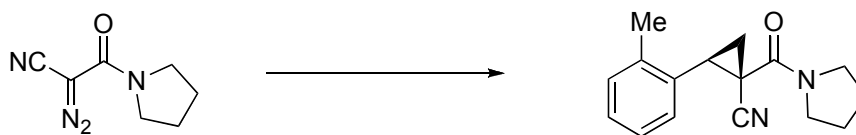
2-(2-Chlorophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305k).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 62% (68 mg), diastereomeric ratio (97:3) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (94% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AS-H 10 cm, 2% MeOH, 3 mL/min, 30 °C, 210 psi, t_r (major) 2.0 min, t_r (minor) 2.5 min); mp 112-114 °C; R_f 0.39 (80:20 Et_2O :Hexane); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -65 (c 0.86, CHCl_3); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52-7.46 (m, 1H, CH Ar), 7.35-7.31 (m, 2H, CH Ar), 7.25-7.21 (m, 1H, CH Ar), 4.01-3.92 (m, 1H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.85-3.76 (m, 1H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.66-3.52 (m, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.22 (app t, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArCH), 2.39 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{cis}}$), 2.10-1.83 (m, 5H, $\text{CHCH}_{2\text{trans}}$ + $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.4, 136.2, 132.4, 129.9, 129.8, 128.8, 127.3, 118.0, 48.3, 48.1, 32.1, 26.8, 24.2, 22.8, 20.7; IR (film) 2972, 2880, 2235, 1639, 1419 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_1\text{N}_2\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 275.0946, found 275.0944.



(1*S*,2*S*)-2-(2-Bromophenyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile

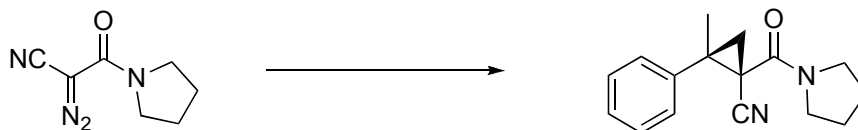
(305l). Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 64% (82 mg), diastereomeric ratio (98:2) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (91% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AS-H 10 cm, 5% *i*PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (major) 2.9 min, t_r (minor) 4.1 min); mp 123-126 °C; R_f 0.43 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -112 (*c* 0.43, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (dd, $J = 1.0$ Hz, $J = 7.9$ Hz, 1H, *CH* Ar), 7.36 (td, $J = 0.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, *CH* Ar), 7.37-7.16 (m, 2H, *CH* Ar), 4.08-3.94 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.84-3.72 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.68-3.49 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.20 (app t, $J = 8.6$ Hz, 1H, Ar*CH*), 2.38 (dd, $J = 5.3$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, CHCH₂*cis*), 2.13-1.81 (m, 5H, CHCH₂*trans* + CON(CH₂CH₂)₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 134.0, 133.3, 130.0, 129.0, 127.9, 126.7, 118.0, 48.4, 48.1, 34.8, 24.8, 24.2, 22.9, 21.3; IR (film) 2975, 2882, 2235, 1642, 1513, 1420 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₁₅BrN₂O₁Na₁ [M+Na]⁺: 341.0270, found 341.0260.



1-(Pyrrolidine-1-carbonyl)-2-*o*-tolylcyclopropanecarbonitrile (305m).

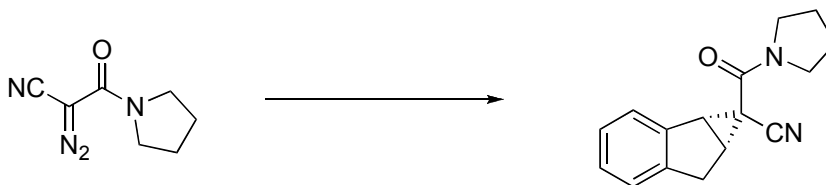
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 53% (52 mg), diastereomeric ratio (95:5) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (94% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 10 cm, 5% *i*PrOH, 3 mL/min, 40 °C, 100 psi, t_r (major) 6.8 min, t_r (minor) 8.8 min); mp 80-82 °C; R_f 0.39 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 85 (*c* 0.96, CHCl₃); ^1H

NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.19 (m, 3H, CH Ar), 7.17-7.12 (m, 1H, CH Ar), 3.94-3.82 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.76-3.62 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.28 (t app, J = 8.4 Hz, 1H, ArCH), 3.43 (s, 3H, ArCH₃), 2.11-1.92 (m, 6H, CHCH₂_{cis} + CHCH₂_{trans} + CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.8, 138.8, 132.7, 130.6, 128.5, 127.3, 126.3, 118.1, 48.1, 47.9, 31.2, 26.7, 24.1, 22.5, 21.5, 19.8; IR (film) 2973, 2880, 2234, 1645, 1421 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₁ [M+H]⁺: 255.1492, found 255.1501.



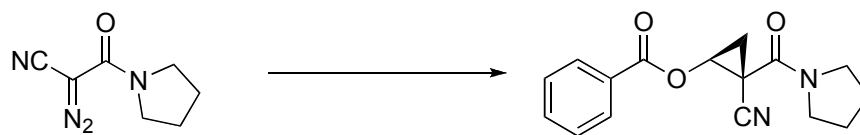
2-Methyl-2-phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305n).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 63% (52 mg), diastereomeric ratio (85:15) as determined by ¹H NMR of the crude mixture, enantiomeric excess (91% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralcel AS-H 25 cm, 10% *i*PrOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 psi, t_r (major) 3.3 min, t_r (minor) 4.9 min); mp 113-115 °C; R_f 0.41 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 68 (c 1.98, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.22 (m, 5H, CH Ar), 4.08-3.91 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.82-3.75 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.69-3.54 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.28-2.14 (m, 2H, CHCH₂), 2.13-1.96 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.47 (s, 3H, CCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.2, 137.1, 128.8 (2C), 128.1, 127.7 (2C), 118.8, 47.9, 47.0, 37.0, 28.1, 26.4, 25.4, 19.4, 19.3; IR (film) 2974, 2880, 2229, 1644, 1420 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₈N₂O₁Na₁ [M+Na]⁺: 277.1311, found 277.1318.



2-(pyrrolidine-1-carbonyl)-1, 6, 6a-tetrahydrocyclopropana[a]indenecarbonitrile (305o).

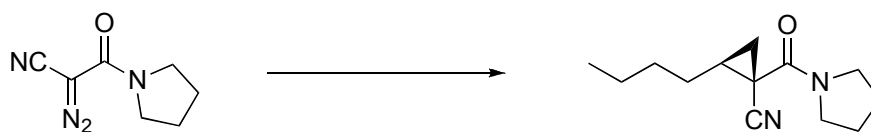
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a white solid. Yield: 71% (72 mg), diastereomeric ratio (99:1) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (89% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 10 cm, 10% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 100 psi, t_r (minor) 3.9 min, t_r (major) 4.4 min); mp 104-107 °C; R_f 0.37 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 158 (c 1.11, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.37 (m, 1H, CH Ar), 7.26-7.19 (m, 3H, CH Ar), 3.75 (t, J = 6.6 Hz, 2H, ArCH₂CH), 3.51-3.39 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.20 (d, J = 18 Hz, 1H, ArCH), 2.92 (t, J = 6.6 Hz, 1H, ArCH₂CHCH), 2.05-1.82 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 142.9, 138.6, 128.4, 127.3, 125.3, 125.2, 115.8, 47.8, 47.7, 40.2, 34.0, 31.4, 28.3, 26.6, 24.2; IR (film) 2971, 2880, 2232, 1642, 1418 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₇N₂O₁ [M+H]⁺: 253.1335, found 253.1343.



2-Cyano-2-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropyl benzoate (305p).

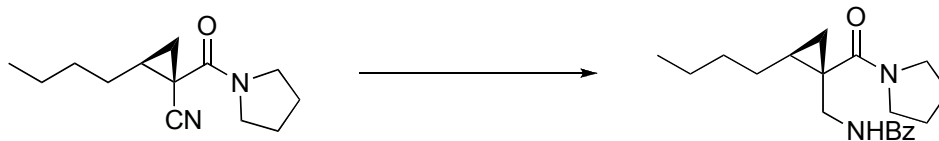
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as white solid. Yield: 68% (77 mg), diastereomeric ratio (97:3) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (86% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 10 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 100 psi, t_r (minor) 10.3 min,

t_r (major) 11.2 min); mp 84-87 °C; R_f 0.46 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ -21 (c 0.66, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.07 (m, 2H, CH Ar), 7.66-7.63 (m, 1H, CH Ar), 7.53-7.46 (m, 2H, CH Ar), 4.72 (dd, J = 3.9 Hz, J = 9.4 Hz, 1H, COOCH), 4.09-4.00 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.89-3.79 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.58-3.51 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.42 (dd, J = 5.0 Hz, J = 9.4 Hz, 1H, CHCH₂*cis*), 2.12-1.84 (m, 5H, CHCH₂*trans* + CON(CH₂CH₂)₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 160.5, 134.2, 130.2 (2C), 128.9 (2C), 128.5, 116.5, 57.5, 48.1, 47.9, 26.8, 24.2, 21.8, 20.8; IR (film) 2974, 2881, 2239, 1732, 1641, 1422, 1250 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺: 285.1234, found 285.1243.



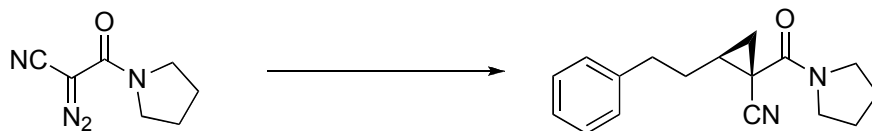
2-Butyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305q).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 68% (60 mg), diastereomeric ratio (93:7) as determined by ¹H NMR analysis of the crude mixture; R_f 0.44 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 17 (c 0.67, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.92-3.83 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.80-3.75 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.09-1.95 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.94-1.83 (m, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH + CON(CH₂CH₂)₂), 1.81-1.72 (m, 1H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH), 1.71-1.62 (m, 1H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH), 1.61-1.49 (m, 3H, CHCH₂ + CH₃CH₂CH₂CH₂CH), 1.45-1.37 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH), 1.21 (dd, J = 4.3 Hz, J = 8.4 Hz, 1H, CHCH₂), 0.91 (t, J = 4.7 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 119.1, 47.8, 47.7, 30.9, 30.3, 28.8, 26.6, 24.2, 23.1, 22.5, 19.9, 14.1; IR (film) 2959, 2930, 2874, 2231, 1644, 1418 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₃H₂₁N₂O₁ [M+H]⁺: 221.1641, found 221.1635.



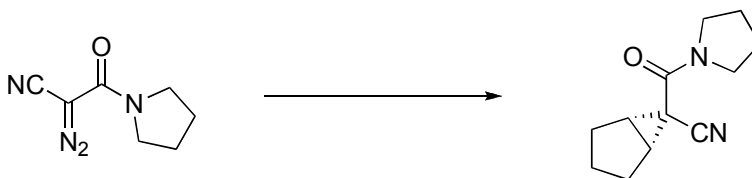
***N*-((2-butyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropyl)methyl)benzamide (S1).**

To a solution of cyclopropane **3u** (50 mg, 0.22 mmol, 1.00 equiv) in methanol (2 mL, 0.1 M) was added CoCl₂·6H₂O (108 mg, 0.44 mmol, 2.00 equiv). NaBH₄ (75 mg, 1.98 mmol, 9.00 equiv) was then added portion-wise over 5 min at 0 °C to avoid refluxing. Following complete consumption of the starting material by LC-MS (20 min), 10% HCl_(aq) (1 mL) was slowly added followed by saturated NH₄OH_(aq) (3 mL) until reaching a pH of 10. The mixture was extracted four times with DCM (4 x 5 mL). The resulting organic phase was dried with MgSO₄, filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure. The crude amine was dissolved in DCM (2 mL). To this solution was added BzCl (31 μL, 0.26 mmol, 1.20 equiv) and Et₃N (46 μL, 0.33 mmol, 1.50 equiv). After complete consumption of the starting material by TLC, 10% HCl_(aq) (4 mL) was added and the resulting mixture was extracted twice with DCM (2 x 5 mL). The organic layer was then dried with MgSO₄, filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure. The corresponding oil was purified on silica gel using 100% EtOAc. Yield: 56% (40 mg); enantiomeric excess (90% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralcel AS-H 25 cm, 10% *i*PrOH, 3 mL/min, 30 °C, 150 psi, *t_r* (minor) 3.8 min, *t_r* (major) 5.0 min); mp 85-86 °C; *R_f* 0.59 (100%, EtOAc); [α]_D²⁰ -28 (*c* 1.67, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, *CH* Ar), 7.53-7.35 (m, 3H, *CH* Ar), 6.98 (bs, 1H, PhCONH), 3.71 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂NHCOPh), 3.52 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂NHCOPh), 3.59-3.39 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.00-1.82 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.79-1.64 (m, 1H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH), 1.54-1.21 (m, 8H, CH₃CH₂CH₂CH₂CHCH₂), 0.91 (t, *J* = 8.9 Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 167.7, 134.4, 131.6, 128.7 (2C), 127.2 (2C), 46.9, 46.6, 41.4, 32.0, 29.9, 28.4, 26.5, 24.1, 23.3, 22.7, 17.4, 14.2; IR (film) 3317, 3062, 2954, 2871, 1602, 1532, 1434, 1291 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₀H₂₉N₁O₃ [M+H]⁺: 324.1594, found 324.1597.



2-Phenethyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305r).

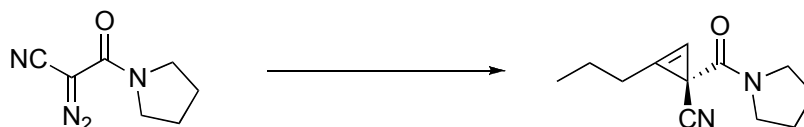
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 65% (70 mg), diastereomeric ratio (93:7) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (92% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 35 °C, 150 psi, t_r (minor) 11.1 min, t_r (major) 12.9 min); R_f 0.42 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 19 (c 0.66, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.12 (m, 5H, CH Ar), 3.90-3.81 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.78-3.66 (m, 1H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.93-2.76 (m, 2H, PhCH₂CH₂), 2.11-1.79 (m, 9H, PhCH₂CH₂CHCH₂ + CON(CH₂CH₂)₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 140.9, 128.7 (4C), 126.4, 119.0, 47.9, 47.8, 35.1, 32.6, 28.3, 26.7, 24.2, 23.1, 20.0; IR (film) 2930, 2133, 1645, 1424 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₇H₂₁N₂O₁ [M+H]⁺: 269.1648, found 269.1642.



6-(Pyrrolidine-1-carbonyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile (305s).

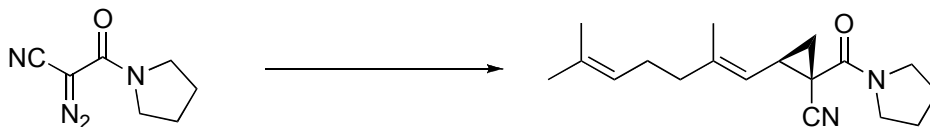
Prepared according to the general procedure using the alkene in a 10-fold excess. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 62% (51 mg), diastereomeric ratio (99:1) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, R_f 0.43 (80:20 Et₂O:Hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (t, J = 8.4 Hz, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.42 (t, J = 8.4 Hz, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.38-2.30 (m, 2H, CHCH), 2.21-1.63 (m, 10H, CH₂CH₂CH₂ + CON(CH₂CH₂)₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 117.6, 47.8, 47.4, 35.7 (2C), 26.7

(2C), 26.5, 25.5, 24.3, 23.1; IR (film) 2928, 2130, 1643, 1420 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 205.1341, found 205.1345.



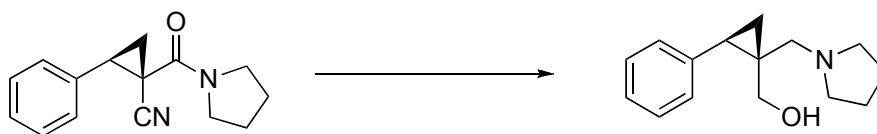
2-Propyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cycloprop-2-enecarbonitrile (305u).

Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 67% (72 mg), enantiomeric excess (62% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 2 mL/min, 40 °C, 200 psi, t_r (minor) 13.0 min, t_r (major) 15.9 min); R_f 0.44 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 12 (c 0.66, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.49 (t, J = 1.5 Hz, 1H, CH), 3.82-3.71 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.45-3.40 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.64-2.55 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.04-1.79 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.75-1.61 (sept, J = 7.2Hz, 2H, CH₃CH₂CH₂), 0.98 (t, J = 7.2Hz, 3H, CH₃CH₂CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 121.1, 114.9, 93.6, 47.6, 46.9, 30.2, 26.4, 25.9, 23.9, 19.7, 13.5; IR (film) 2129, 1640, 1423 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 269.1648, found 269.1642.



(*E*)-2-(2,6-Dimethylhepta-1,5-dienyl)-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropanecarbonitrile (305v).

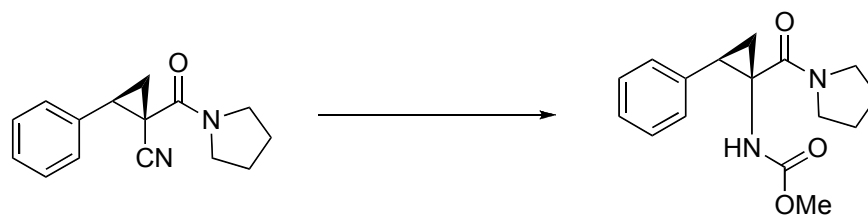
Prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colourless oil. Yield: 77% (88 mg), diastereomeric ratio (95:5) as determined by ^1H NMR analysis of the crude mixture, enantiomeric excess (79% ee) as determined by SFC analysis on chiral phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 5% MeOH, 2 mL/min, 35 °C, 200 psi, t_r (minor) 8.1 min, t_r (major) 9.8 min); R_f 0.48 (80:20 Et₂O:Hexane); $[\alpha]_D^{20}$ 21 (c 0.97, CHCl₃); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.09-5.01 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 4.93 (dd, J = 0.9 Hz, J = 9.0 Hz, 1H, CH₂C(CH₃)CH), 3.84-3.61 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.49-3.38 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 2.49-2.38 (m, 1H C(CH₃)CHCH₂), 2.13-1.83 (m, 9H, (CH₃)₂CHCH₂CH₂ + CON(CH₂CH₂)₂ + CHCH₂), 1.73 (s, 3H, (CH₃)₂CH), 1.65 (s, 3H, CH₂C(CH₃)CH), 1.57 (s, 3H, (CH₃)₂CH), 1.35 (dd, J = 4.8 Hz, J = 7.5 Hz, 1H, CHCH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 142.7, 131.8, 123.5, 119.4, 118.4, 47.6, 47.3, 39.3, 27.6, 26.3, 26.2, 25.5, 23.9, 22.7, 21.2, 17.6, 16.9; IR (film) 2910, 2130, 1642, 1421 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₈H₂₇N₂O₁ [M+H]⁺: 287.2118, found 287.2127.



(2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-ylmethyl)cyclopropyl)methanol (263).

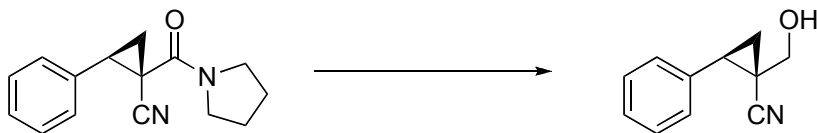
Cyclopropane **299c** (50 mg, 0.21 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in DCM (5 mL) and the resulting solution was cooled to -78 °C (acetone/dry ice). 1M DIBAL in toluene (840 μL , 0.84 mmol, 4.00 equiv) was slowly added and the resulting mixture was stirred for 5 h at -78 °C. MeOH (2 mL) was added and the reaction mixture was warmed to 25 °C. 10%

HCl_(aq) (2 mL) was added and extracted once with DCM (5 mL) (This organic phase was discarded). The aqueous layer was neutralized to pH 10 with 3N KOH and extracted five times with DCM (5 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered through CeliteTM, and concentrated under reduced pressure. The resulting aldehyde was dissolved in MeOH (2 mL) and NaBH₄ (8 mg, 0.21 mmol, 1.00 equiv) was added at 25 °C. After 15 min, 10% HCl_(aq) (1 mL) was added and the mixture was extracted once with DCM (5 mL). The aqueous layer pH was increased to 10 with 3N KOH and extracted five times with DCM (5 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered through CeliteTM, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel (DCM:MeOH) afforded the title compound as a white solid. Yield: 43% (21 mg), enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 10% *i*-PrOH+0.2%Et₃N, 3 mL/min, 30 °C, 150 psi, *t_r* (major) 4.9 min, *t_r* (minor) 5.9 min); mp: 85–87 °C; [α]_D²⁰ 47 (*c* 1.25, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.19 (m, 5H, *CH* Ar), 5.77 (s(br), 1H, CH₂OH), 3.45 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 18.8, 2H, CH₂OH), 2.86-2.70 (m, 6H, + CH₂N(CH₂CH₂)₂), 2.09 (dd, *J* = 6.2 Hz, *J* = 8.5, 1H, CHCH₂*cis*), 1.87-1.28 (m, 4H, CH₂N(CH₂CH₂)₂), 1.04 (app. t, *J* = 5.5 Hz, 1H, PhCH), 0.85 (dd, *J* = 5.2 Hz, *J* = 8.6 Hz, 1H, CHCH₂*trans*); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 129.2 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 67.4, 66.0, 55.0 (2C), 27.7, 26.5, 23.6 (2C), 14.2; IR (film) 3110 (br), 3050, 3010, 2945, 2876, 1144, 721 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₅H₂₂N₁O₁ [M+H]⁺: 232.1696, found 232.1698.



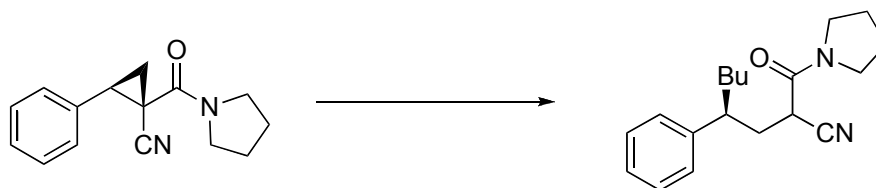
Methyl 2-phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropylcarbamate (306).

Cyclopropane **299c** (100 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in *t*-BuOH (5 mL) and KOH (140 mg, 2.50 mmol, 6.00 equiv) was added. The mixture was refluxed for 30 min, then poured in a saturated NaCl solution (5 mL), and extracted five times with DCM (5 x 10 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO₄, filtered through Celite™, and concentrated under reduced pressure. The resulting bis-amide was dissolved in MeOH (2 mL) and the temperature was decreased to 0 °C. PhI(OAc)₂ (135 mg, 0.42 mmol, 1.00 equiv) and KOH (68 mg, 1.20 mmol, 2.50 equiv) were then added and the reaction was stirred for 10 min at 0 °C then for 40 min at 25 °C. Water (3 mL) was added and the aqueous layer was extracted five times with DCM (5 x 10 mL). The organic phases were combined, dried with MgSO₄, filtered through Celite™, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel using 100% EtOAc afforded the title compound as a white solid. Yield: 51% for two steps (61 mg), enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OD-H 25 cm, 5% MeOH, 3 mL/min, 40 °C, 180 psi, *t_r* (major) 7.3 min, *t_r* (minor) 8.7 min); mp 65–68 °C; mp 106–109 °C; *R_f* 0.45 (100% EtOAc); [α]_D²⁰ -20 (*c* 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ (3:2 rotamer mixture, data of the major rotamer are reported) 7.36 (t, *J* = 7 Hz, 2H, *CH* Ar), 7.30 (t, *J* = 7 Hz, 1H, *CH* Ar), 7.21 (d, *J* = 7 Hz, 2H, *CH* Ar), 4.68 (bs, 1H, NHCOONCH₃), 3.67–3.52 (m, 7H, CON(CH₂CH₂)₂ + NHCOOCH₃), 2.88 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H, PhCH), 2.25–2.20 (m, 1H, CHCH₂), 1.97–1.80 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.45 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CHCH₂); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) δ 169.2, 156.7, 134.8, 128.9 (4C), 127.4, 52.5, 47.8, 47.3, 41.3, 31.4, 27.0, 23.8, 19.5; IR (film) 3274(br), 2952, 2878, 1713, 1614, 1522, 1436, 1256, 1088 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₆H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺: 289.1547, found 289.1547.



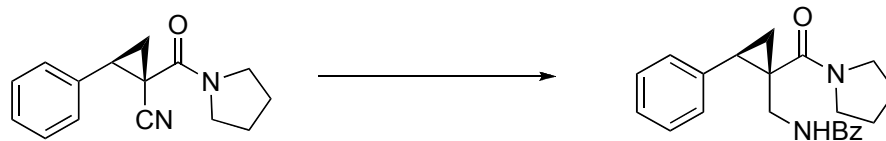
1-(Hydroxymethyl)-2-phenylcyclopropanecarbonitrile (307).

Cyclopropane **299c** (50 mg, 0.21 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in toluene (20 mL) and the resulting solution was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (acetone/dry ice). 1M DIBAL in toluene (210 μL , 0.21 mmol, 1.00 equiv) was slowly added and the resulting reaction mixture was stirred for 5 h at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. MeOH (2 mL) was added and the mixture was warmed to $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. 10% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (2 mL) was added and extracted twice with DCM (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO_4 , filtered through CeliteTM, and concentrated under reduced pressure. The resulting unstable aldehyde was dissolved in MeOH (2 mL) and NaBH_4 (8 mg, 0.21 mmol, 1.00 equiv) was added at $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 15 min, 10% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (2 mL) was added and the mixture was extracted five times with DCM (5 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO_4 , filtered through CeliteTM, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel using hexane:Et₂O afforded the title compound as a colourless oil. Yield: 61% (22 mg), enantiomeric excess (96% ee) as determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 3% MeOH, 5 mL/min, $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, 150 psi, t_r (major) 8.9 min, t_r (minor) 9.8 min); R_f 0.34 (80:20 Et₂O, Hexane); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.21 (m, 5H, CH Ar), 3.84 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.71 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H, CH_2OH), 2.49 (app t, $J = 8.8$ Hz, 1H, PhCH), 2.11 (bs, 1H, CH_2OH), 1.73 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 7.2$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{trans}}$), 1.48 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{cis}}$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 135.1, 128.8 (2C), 128.2 (2C), 127.9, 120.1, 66.1, 28.6, 22.7, 17.2; IR (film) 3350, 2954, 2927, 2872, 2235, 1161 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_1\text{Ag}_1$ $[\text{M}+\text{Ag}]^+$: 279.9886, found 279.9891.



4-Phenyl-2-(pyrrolidine-1-carbonyl)octanenitrile (**308**).

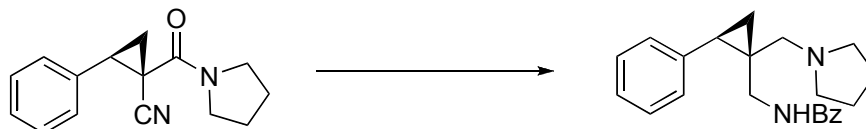
A 10-mL round bottom flask was charged with a magnetic stir bar, CuCN (112 mg, 1.26 mmol, 6.00 equiv) and Et₂O (2 mL). The resulting solution was cooled to -78 °C (acetone/dry ice) and stirred for 5 min. 2.6 M *n*-BuLi in hexanes (400 μ L, 1.05 mmol, 5.00 equiv) was added and the flask was immediately removed from the -78 °C bath and placed in a water bath at 25 °C. After stirring for 5 min (all the CuCN was dissolved), the temperature was lowered to -78 °C and a solution of cyclopropane **299c** (50 mg, 0.21 mmol, 1.00 equiv) in Et₂O (1 mL) was added drops wise. The resulting solution was stirred at this temperature for 10 min before being warmed to 25 °C and the color changed from brown to black. The reaction was then quenched with saturated NH₄Cl (20 mL) and stirred for 1 h. The two phases were separated and the aqueous phase was washed with DCM (15 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered through CeliteTM, and concentrated under reduced pressure. The titled compound was then obtained after flash chromatography on silica gel using hexane to hexane:Et₂O. Isolated as a colourless oil and an inseparable mixture of diastereomers. Yield: 81% (51 mg), diastereomeric ratio (1:1) as determined by ¹H NMR analysis, enantiomeric excesses (95% and 96% ee) were determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralcel OD-H 25 cm, 5% *i*PrOH, 1 mL/min, 40 °C, 180 psi, *t_r* (major) 16.9 min, *t_r* (minor1) 20.9 min and *t_r* (major2) 11.9 min, *t_r* (minor2) 13.1 min); ¹H NMR (700 MHz, CDCl₃) δ 7.32–7.17 (m, 3H, CH Ar), 7.09–7.01 (m, 2H, CH Ar), 3.49–3.44 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.28–3.23 (m, 2H, CON(CH₂CH₂)₂), 3.04 (dd, *J* = 4.2 Hz, *J* = 10.2 Hz, 1H, COCHCO), 2.69–2.53 (m, 1H, ArCHBu), 2.02–1.79 (m, 2H, CH₂COCHCO), 1.68–1.43 (m, 4H, CON(CH₂CH₂)₂), 1.30–0.99 (m, 6H, CH₂ alkyle), 0.79 (t, *J* = 9.1 Hz, 3H, CH₃CH₂); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 143.2, 128.9 (2C), 127.6 (2C), 127.0, 117.4, 46.6, 46.5, 43.2, 36.6, 36.2, 32.9, 29.6, 25.9, 24.2, 22.6, 14.0; IR (film) 3050, 2954, 2927, 2872, 2230, 1646, 1434, 1161 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₁₉H₂₇N₂O₁ [M+H]⁺: 299.2123, found 299.2122.



***N*-((2-phenyl-1-(pyrrolidine-1-carbonyl)cyclopropyl)methyl)benzamide (309).**

To a solution of cyclopropane **299c** (50 mg, 0.21 mmol, 1.00 equiv) in methanol (2 mL) was added $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (100 mg, 0.42 mmol, 2.00 equiv) and the resulting solution was cooled to $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (acetone/dry ice). NaBH_4 (75 mg, 1.98 mmol, 9.00 equiv) was then added portion wise. The reaction mixture is stirred for 4 h and led to warm to $25\text{ }^\circ\text{C}$ over 16 h. 10% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (1 mL) was then slowly added followed by saturated $\text{NH}_4\text{OH}_{(\text{aq})}$ (3 mL) until reaching a pH of 10. The mixture was extracted four times with DCM (4 x 5 mL). The resulting organic phases were combined, dried with MgSO_4 , filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure. The crude amine was dissolved in DCM (2 mL). To this solution was added BzCl (31 μL , 0.25 mmol, 1.20 equiv) and Et_3N (46 μL , 0.32 mmol, 1.50 equiv). After complete consumption of the starting material by TLC, 10% $\text{HCl}_{(\text{aq})}$ (4 mL) was added and the resulting mixture was extracted twice with DCM (2 x 5 mL). The organic layer was then dried with MgSO_4 , filtered through CeliteTM and concentrated under reduced pressure. The title compound was isolated as a colourless oil after purification on silica gel using 100% EtOAc. Yield: 78% (57 mg); enantiomeric excess (94% ee) as determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 20% *i*-PrOH, 3 mL/min, $38\text{ }^\circ\text{C}$, 150 psi, t_r (major) 4.0 min, t_r (minor) 4.8 min); R_f 0.52 (100%, EtOAc); $[\alpha]_D^{20}$ 41 (c 0.33, CHCl_3); ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ 7.69–7.65 (m, 2H, *CH* Ar), 7.51–7.47 (m, 1H, *CH* Ar), 7.43–7.39 (m, 2H, *CH* Ar), 7.36–7.33 (m, 4H, *CH* Ar), 7.26–7.23 (m, 1H, *CH* Ar), 6.53 (bs, 1H, CH_2NHCOPh), 3.84 (bs, 1H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.73 (bs, 1H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.59 (dd, $J = 5.6\text{ Hz}$, $J = 14.7\text{ Hz}$, 1H, CH_2NHCOPh), 3.49 (bs, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 3.29 (dd, $J = 5.6\text{ Hz}$, $J = 14.7\text{ Hz}$, 1H, CH_2NHCOPh), 2.75 (dd, $J = 7.0\text{ Hz}$, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1H, *PhCH*), 2.01 (bs, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.91 (bs, 2H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.56 (dd, $J = 5.6\text{ Hz}$, $J = 9.1\text{ Hz}$, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{trans}}$), 1.45 (app t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{cis}}$); ^{13}C NMR (175 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 167.9, 136.1, 134.2, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.1, 126.9 (2C), 126.8, 47.1, 46.6, 40.6, 32.9, 27.2, 26.4, 23.6,

14.6; IR (film) 3310, 3030, 2933, 2881, 1645, 1633, 1410, 1341 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 349.1911, found 349.1920.

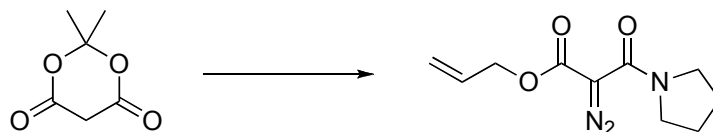


***N*-((2-phenyl-1-(pyrrolidin-1-ylmethyl) cyclopropyl)methyl)benzamide (310).**

Cyclopropane **299c** (50 mg, 0.21 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in Et_2O (2 mL, 0.1 M) and the temperature was lowered to 0 °C. LAH (32 mg, 0.84 mmol, 4.00 equiv) was added in one portion and the resulting mixture was stirred for 20 min after which the excess of LAH was quenched with $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ until the evolution of H_2 had ceased. The mixture was filtered through CeliteTM and eluted with DCM (20 mL). The solution was concentrated under reduced pressure. The crude oil was dissolved in DCM (2 mL, 0.1 M) and BzCl (31 μL , 0.26 mmol, 1.20 equiv) followed by the addition of K_2CO_3 (290 mg, 2.1 mmol, 10.0 equiv). Following complete consumption of starting material, water was added and the aqueous phase was extracted twice with DCM (2 x 5 mL). The organic phases were combined, dried over MgSO_4 , filtered through CeliteTM, and concentrated under reduced pressure. Purification on silica gel using 2-5% $\text{MeOH}:\text{DCM}$ afforded the title compound as a white solid. Yield: 84% (58 mg), enantiomeric excess (96% ee) determined by SFC analysis on chiral stationary phase (Chiralpak AD-H 25 cm, 3% MeOH , 5 mL/min, 40 °C, 150 psi, t_r (major) 8.9 min, t_r (minor) 9.8 min); 189–192 °C; R_f 0.20 (5%, $\text{MeOH}:\text{DCM}$); $[\alpha]_D^{20}$ -13 (c 0.21, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (700 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (bs, 1H, CH_2NHCOPh), 7.84–7.81 (m, 2H, CH Ar), 7.51–7.47 (m, 1H, CH Ar), 7.44–7.41 (m, 2H, CH Ar), 7.33–7.27 (m, 4H, CH Ar), 7.25–7.22 (m, 1H, CH Ar), 3.42 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 14$ Hz, 1H, CH_2NHCOPh), 3.18 (dd, $J = 5.6$ Hz, $J = 14$ Hz, 1H, CH_2NHCOPh), 3.02 (bs, 1H, PhCH), 2.92 (bs, 4H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.76 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.17 (dd, $J = 6.3$ Hz, $J = 8.4$ Hz, 1H, $\text{CHCH}_{2\text{trans}}$), 1.97 (bs, 4H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 0.95 (dd, $J = 6.3$ Hz,

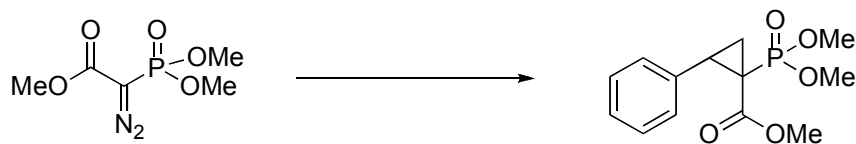
$J = 9.1$ Hz, 1H, CHCH_{2cis}); ¹³C NMR (175 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 131.8, 130.9, 128.9 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 126.8 (2C), 126.2, 64.7, 54.5 (2C), 43.4, 28.3 (2C), 25.1, 23.4, 14.9; IR (film) 3300, 3030, 2937, 2880, 1639, 1416, 1341 cm⁻¹; HRMS (ES, Pos) Calcd for C₂₂H₂₇N₂O₁ [M+H]⁺: 335.2118, found 335.2129.

Experimental Section of Chapter 8



Allyl 2-diazo-3-oxo-3-(pyrrolidin-1-yl) propanoate (318).

Meldrum's acid (245 mg, 0.5 mmol, 1.0 equiv) was weighted in a opened sealed tube and allyl alcohol (1.1 mL, 5.0 mmol, 10.0 equiv) was added. The tube was sealed and the mixture was heated at 80 °C for 16 h. The reaction temperature was then decreased to 25 °C at the excess allyl alcohol was removed under vacuum. The diazo transfert procedure was followed to afford the title compound as a yellow oil. Yield: 35%, R_f 0.30 (100% DCM); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.01-5.87 (m, 1H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.39-5.24 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.71-4.60 (m, 2H, $\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.59-3.46 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 1.97-1.87 (m, 4H, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 160.3, 132.6, 119.5, 67.7, 66.4, 48.5, 48.4, 27.4, 27.2; IR (film) 2983, 2138, 1725, 1634 cm^{-1} ; HRMS (ES, Pos) Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.1030, found 224.1025.

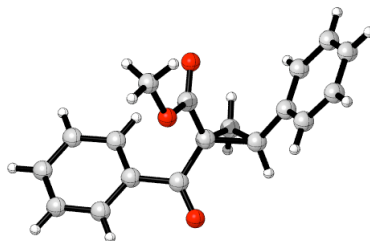


Methyl 1-(dimethoxyphosphoryl)-2-phenylcyclopropanecarboxylate (328).

The diazo reagent has been synthesized according to literature procedure.²⁵ The cyclopropane was prepared according to the general procedure. The product was isolated as a colorless oil and a separable mixture of diastereomers (75:25 dr). Yield: 79%; R_f 0.25 + 0.23 (EtOAc); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (Major) 7.35-7.21 (m, 5H, CH Ar), 3.89 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$), 3.84 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$), 3.41 (s, 3H, COOCH_3), 3.19-3.03 (m, 1H, PhCH), 2.27-2.15 (m, 1H, PhCHCH₂), 1.98-1.84 (m, 1H, PhCHCH₂), (Minor) 7.44-7.21 (m, 5H, CH Ar), 3.86 (s, 3H, COOCH_3), 3.47 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$), 3.29 (d, $J = 16.5$ Hz, 3H, $\text{PO}(\text{OCH}_3)_2$), 3.11-3.03 (m, 1H, PhCH), 2.15-2.10 (m, 1H, PhCHCH₂), 2.05-1.98 (m, 1H, PhCHCH₂); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (Major) 167.9 (d, $J = 7.7$ Hz, 1C), 135.2 (d, $J = 2.3$ Hz, 1C), 129.6 (d, $J = 0.8$ Hz, 2C), 129.0 (s, 2C), 128.3 (s, 1C), 54.3 (dd, $J = 4.6$ Hz, $J = 6.2$ Hz, 1C), 53.2 (s, 1C), 31.5 (d, $J = 3.2$ Hz, 1C), 30.3 (s, 1C), 27.8 (s, 1C), 17.2 (d, $J = 3.0$ Hz, 1C); IR (film) 3005, 2981, 2931, 1700, 1244, 1026, 961 cm^{-1} .

25. a) Maas, G.; Regitz, M. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 2039. b) Pollex, A.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5705.

Annexe 2 : Crystal and Molecular Structure of molecule 181c



**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C18 H16 O3 COMPOUND (cha187)**

Equipe Charette

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray
diffraction Université de Montréal by Francine Bélanger.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C18 H16 O3.

Identification code	cha187
Empirical formula	C18 H16 O3
Formula weight	280.31
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/n
Unit cell dimensions	a = 14.1950(2) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 5.9546(1) Å $\beta = 95.036(1)^\circ$ c = 17.0522(3) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1435.78(4) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.297 g/cm ³
Absorption coefficient	0.708 mm ⁻¹
F(000)	592
Crystal size	0.10 x 0.06 x 0.03 mm
Theta range for data collection	3.89 to 67.83°
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 15, -7 ≤ k ≤ 7, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	22947
Independent reflections	2484 [R _{int} = 0.041]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9790 and 0.7492
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2484 / 0 / 191
Goodness-of-fit on F ²	1.033
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0355, wR ₂ = 0.0977
R indices (all data)	R ₁ = 0.0410, wR ₂ = 0.1010
Largest diff. peak and hole	0.176 and -0.185 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H16 O3.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	2038(1)	706(2)	9918(1)	31(1)
C(2)	1900(1)	1743(2)	9093(1)	34(1)
C(3)	1691(1)	3098(2)	9792(1)	37(1)
O(11)	750(1)	-1883(2)	9691(1)	42(1)
C(11)	1309(1)	-943(2)	10165(1)	33(1)
C(12)	1283(1)	-1280(2)	11032(1)	34(1)
C(13)	1664(1)	303(2)	11574(1)	36(1)
C(14)	1628(1)	-30(2)	12375(1)	42(1)
C(15)	1226(1)	-1967(3)	12642(1)	45(1)
C(16)	857(1)	-3555(2)	12110(1)	45(1)
C(17)	869(1)	-3214(2)	11309(1)	40(1)
C(18)	3034(1)	330(2)	10230(1)	30(1)
O(18)	3617(1)	1766(1)	10397(1)	37(1)
O(19)	3214(1)	-1880(1)	10277(1)	35(1)
C(19)	4174(1)	-2502(2)	10553(1)	46(1)
C(21)	2727(1)	2240(2)	8636(1)	32(1)
C(22)	2998(1)	654(2)	8097(1)	35(1)
C(23)	3717(1)	1108(2)	7626(1)	38(1)
C(24)	4193(1)	3149(2)	7685(1)	38(1)
C(25)	3941(1)	4718(2)	8228(1)	38(1)
C(26)	3212(1)	4268(2)	8696(1)	36(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H16 O3.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	1327	1197	8766	41
H(3A)	1020	3413	9865	44
H(3B)	2134	4327	9959	44
H(13)	1952	1623	11392	44
H(14)	1878	1070	12740	50
H(15)	1202	-2206	13190	54
H(16)	592	-4897	12297	54
H(17)	595	-4296	10948	48
H(19A)	4608	-1979	10176	69
H(19B)	4218	-4140	10602	69
H(19C)	4344	-1810	11067	69
H(22)	2684	-755	8054	42
H(23)	3888	16	7258	46
H(24)	4684	3463	7357	45
H(25)	4268	6108	8281	45
H(26)	3042	5364	9063	43

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C18 H16 O3.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	33(1)	28(1)	32(1)	1(1)	2(1)	2(1)
C(2)	35(1)	32(1)	34(1)	4(1)	-1(1)	3(1)
C(3)	37(1)	30(1)	44(1)	2(1)	6(1)	5(1)
O(11)	40(1)	39(1)	48(1)	-3(1)	-1(1)	-5(1)
C(11)	30(1)	29(1)	42(1)	0(1)	3(1)	3(1)
C(12)	28(1)	35(1)	41(1)	4(1)	6(1)	3(1)
C(13)	34(1)	36(1)	40(1)	4(1)	8(1)	1(1)
C(14)	36(1)	51(1)	39(1)	2(1)	7(1)	5(1)
C(15)	36(1)	57(1)	44(1)	14(1)	11(1)	10(1)
C(16)	36(1)	44(1)	58(1)	18(1)	15(1)	3(1)
C(17)	31(1)	37(1)	54(1)	3(1)	8(1)	2(1)
C(18)	35(1)	29(1)	27(1)	1(1)	4(1)	0(1)
O(18)	37(1)	33(1)	41(1)	0(1)	-1(1)	-5(1)
O(19)	32(1)	28(1)	45(1)	2(1)	-2(1)	3(1)
C(19)	34(1)	38(1)	64(1)	4(1)	-6(1)	6(1)
C(21)	32(1)	32(1)	30(1)	4(1)	-3(1)	3(1)
C(22)	32(1)	31(1)	42(1)	-1(1)	-1(1)	1(1)
C(23)	33(1)	38(1)	44(1)	-6(1)	2(1)	3(1)
C(24)	29(1)	41(1)	43(1)	3(1)	2(1)	2(1)
C(25)	38(1)	31(1)	44(1)	3(1)	-2(1)	-2(1)
C(26)	41(1)	33(1)	34(1)	0(1)	-1(1)	2(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C18 H16 O3

C(1)-C(18)	1.4832(18)	C(3)-C(2)-C(21)	122.04(11)
C(1)-C(11)	1.5119(18)	C(3)-C(2)-C(1)	60.13(8)
C(1)-C(3)	1.5160(17)	C(21)-C(2)-C(1)	121.07(11)
C(1)-C(2)	1.5342(16)	C(2)-C(3)-C(1)	61.34(8)
C(2)-C(3)	1.4911(18)	O(11)-C(11)-C(12)	121.53(12)
C(2)-C(21)	1.4948(19)	O(11)-C(11)-C(1)	122.41(11)
O(11)-C(11)	1.2172(16)	C(12)-C(11)-C(1)	116.01(11)
C(11)-C(12)	1.4953(17)	C(17)-C(12)-C(13)	118.90(12)
C(12)-C(17)	1.3947(19)	C(17)-C(12)-C(11)	119.60(12)
C(12)-C(13)	1.3960(19)	C(13)-C(12)-C(11)	121.50(12)
C(13)-C(14)	1.3864(18)	C(14)-C(13)-C(12)	120.69(13)
C(14)-C(15)	1.381(2)	C(15)-C(14)-C(13)	119.73(14)
C(15)-C(16)	1.381(2)	C(16)-C(15)-C(14)	119.99(13)
C(16)-C(17)	1.382(2)	C(15)-C(16)-C(17)	120.75(13)
C(18)-O(18)	1.2071(15)	C(16)-C(17)-C(12)	119.91(14)
C(18)-O(19)	1.3415(14)	O(18)-C(18)-O(19)	123.83(12)
O(19)-C(19)	1.4494(16)	O(18)-C(18)-C(1)	126.21(11)
C(21)-C(26)	1.3897(18)	O(19)-C(18)-C(1)	109.92(10)
C(21)-C(22)	1.3944(18)	C(18)-O(19)-C(19)	116.09(10)
C(22)-C(23)	1.380(2)	C(26)-C(21)-C(22)	118.30(12)
C(23)-C(24)	1.3896(19)	C(26)-C(21)-C(2)	122.71(12)
C(24)-C(25)	1.3847(19)	C(22)-C(21)-C(2)	118.92(12)
C(25)-C(26)	1.385(2)	C(23)-C(22)-C(21)	120.71(12)
		C(22)-C(23)-C(24)	120.62(12)
C(18)-C(1)-C(11)	117.12(10)	C(25)-C(24)-C(23)	119.06(13)
C(18)-C(1)-C(3)	118.66(11)	C(24)-C(25)-C(26)	120.28(12)
C(11)-C(1)-C(3)	115.38(11)	C(25)-C(26)-C(21)	121.02(12)
C(18)-C(1)-C(2)	115.48(11)		
C(11)-C(1)-C(2)	118.80(11)		
C(3)-C(1)-C(2)	58.53(8)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C18 H16 O3.

C(18)-C(1)-C(2)-C(3)	-109.34 (12)	C(13)-C(12)-C(17)-C(16)	-1.2 (2)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	103.71 (13)	C(11)-C(12)-C(17)-C(16)	178.89 (12)
C(18)-C(1)-C(2)-C(21)	2.27 (16)	C(11)-C(1)-C(18)-O(18)	-146.32 (12)
C(11)-C(1)-C(2)-C(21)	-144.68 (12)	C(3)-C(1)-C(18)-O(18)	-0.35 (18)
C(3)-C(1)-C(2)-C(21)	111.61 (14)	C(2)-C(1)-C(18)-O(18)	66.16 (16)
C(21)-C(2)-C(3)-C(1)	-110.03 (13)	C(11)-C(1)-C(18)-O(19)	36.01 (14)
C(18)-C(1)-C(3)-C(2)	103.91 (13)	C(3)-C(1)-C(18)-O(19)	-178.02 (10)
C(11)-C(1)-C(3)-C(2)	-109.55 (12)	C(2)-C(1)-C(18)-O(19)	-111.51 (11)
C(18)-C(1)-C(11)-O(11)	-128.67 (13)	O(18)-C(18)-O(19)-C(19)	0.53 (17)
C(3)-C(1)-C(11)-O(11)	84.26 (15)	C(1)-C(18)-O(19)-C(19)	178.27 (10)
C(2)-C(1)-C(11)-O(11)	17.75 (18)	C(3)-C(2)-C(21)-C(26)	-16.51 (18)
C(18)-C(1)-C(11)-C(12)	54.06 (15)	C(1)-C(2)-C(21)-C(26)	-88.52 (15)
C(3)-C(1)-C(11)-C(12)	-93.01 (13)	C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	166.74 (11)
C(2)-C(1)-C(11)-C(12)	-159.52 (11)	C(1)-C(2)-C(21)-C(22)	94.74 (14)
O(11)-C(11)-C(12)-C(17)	22.96 (19)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-1.21 (18)
C(1)-C(11)-C(12)-C(17)	-159.74 (12)	C(2)-C(21)-C(22)-C(23)	175.68 (11)
O(11)-C(11)-C(12)-C(13)	-156.93 (13)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.67 (19)
C(1)-C(11)-C(12)-C(13)	20.37 (18)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.51 (19)
C(17)-C(12)-C(13)-C(14)	-0.4 (2)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-1.13 (19)
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	179.51 (12)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.58 (19)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	1.2 (2)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	0.59 (18)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.4 (2)	C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	-176.18 (11)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.2 (2)		
C(15)-C(16)-C(17)-C(12)	2.0 (2)		

ORTEP view of the C₁₈ H₁₆ O₃ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

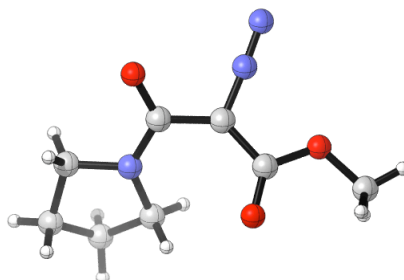
APEX2 (2006) version 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2005) Version 2005/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Annexe 3 : Crystal and Molecular Structure of molecule 226f



**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C8 H11 N3 O3 COMPOUND (cha180)**

Equipe Charette

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray
diffraction Université de Montréal by Francine Bélanger.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₈ H₁₁ N₃ O₃.

Identification code	cha180
Empirical formula	C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₃
Formula weight	197.20
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 5.9235(4) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 7.8242(5) Å $\beta = 90^\circ$ c = 20.2823(14) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	940.02(11) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.393 g/cm ³
Absorption coefficient	0.918 mm ⁻¹
F(000)	416
Crystal size	0.20 x 0.08 x 0.08 mm
Theta range for data collection	4.36 to 72.15°
Index ranges	-6 ≤ h ≤ 5, -9 ≤ k ≤ 9, -24 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	12128
Independent reflections	1800 [R _{int} = 0.063]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9292 and 0.6996
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1800 / 0 / 129
Goodness-of-fit on F ²	0.997
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0435, wR ₂ = 0.1183
R indices (all data)	R ₁ = 0.0456, wR ₂ = 0.1226
Absolute structure parameter	0.1(3)
Extinction coefficient	0.015(2)
Largest diff. peak and hole	0.269 and -0.309 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C8 H11 N3 O3.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
O(1)	4588(3)	1404(2)	7762(1)	52(1)
O(2)	1826(2)	3387(2)	7833(1)	42(1)
O(3)	8184(2)	4780(2)	9039(1)	40(1)
N(1)	4098(3)	5285(2)	8592(1)	36(1)
N(2)	3430(3)	6600(2)	8685(1)	51(1)
C(1)	3818(3)	2699(2)	7998(1)	35(1)
C(2)	4961(3)	3723(2)	8505(1)	32(1)
C(3)	7109(3)	3507(2)	8867(1)	30(1)
N(4)	7788(3)	1908(2)	9021(1)	33(1)
C(5)	9871(3)	1711(2)	9414(1)	38(1)
C(6)	10056(4)	-207(2)	9503(1)	47(1)
C(7)	7591(4)	-772(2)	9542(1)	48(1)
C(8)	6463(3)	312(2)	9012(1)	38(1)
C(9)	478(4)	2460(3)	7362(1)	50(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C8 H11 N3 O3.

	x	y	z	U_{eq}
H(5A)	9735	2298	9845	45
H(5B)	11196	2171	9176	45
H(6A)	10879	-496	9913	56
H(6B)	10832	-744	9124	56
H(7A)	7435	-2007	9445	58
H(7B)	6945	-532	9983	58
H(8A)	6550	-252	8576	46
H(8B)	4860	532	9121	46
H(9A)	-136	1430	7570	75
H(9B)	1419	2133	6985	75
H(9C)	-766	3186	7210	75

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C8 H11 N3 O3.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	65(1)	46(1)	45(1)	-16(1)	-13(1)	16(1)
O(2)	36(1)	41(1)	47(1)	-5(1)	-10(1)	1(1)
O(3)	40(1)	32(1)	48(1)	-1(1)	-6(1)	-4(1)
N(1)	37(1)	32(1)	38(1)	-1(1)	-6(1)	4(1)
N(2)	56(1)	39(1)	58(1)	-11(1)	-16(1)	15(1)
C(1)	38(1)	34(1)	31(1)	-1(1)	-2(1)	1(1)
C(2)	33(1)	28(1)	35(1)	-1(1)	-2(1)	3(1)
C(3)	31(1)	31(1)	30(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
N(4)	31(1)	30(1)	38(1)	2(1)	-5(1)	2(1)
C(5)	33(1)	41(1)	40(1)	1(1)	-6(1)	4(1)
C(6)	50(1)	39(1)	51(1)	-2(1)	-14(1)	13(1)
C(7)	59(1)	32(1)	53(1)	6(1)	-9(1)	-1(1)
C(8)	38(1)	28(1)	49(1)	0(1)	-5(1)	-1(1)
C(9)	49(1)	54(1)	48(1)	-5(1)	-13(1)	-10(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C8 H11 N3 O3

O(1)-C(1)	1.211(2)	O(1)-C(1)-C(2)	124.09(19)
O(2)-C(1)	1.339(2)	O(2)-C(1)-C(2)	111.24(15)
O(2)-C(9)	1.442(2)	N(1)-C(2)-C(1)	114.52(16)
O(3)-C(3)	1.233(2)	N(1)-C(2)-C(3)	111.60(15)
N(1)-N(2)	1.119(2)	C(1)-C(2)-C(3)	132.99(16)
N(1)-C(2)	1.337(2)	O(3)-C(3)-N(4)	121.91(16)
C(1)-C(2)	1.468(2)	O(3)-C(3)-C(2)	119.53(15)
C(2)-C(3)	1.479(2)	N(4)-C(3)-C(2)	118.50(15)
C(3)-N(4)	1.350(2)	C(3)-N(4)-C(8)	128.53(14)
N(4)-C(8)	1.475(2)	C(3)-N(4)-C(5)	118.06(14)
N(4)-C(5)	1.477(2)	C(8)-N(4)-C(5)	111.25(13)
C(5)-C(6)	1.516(3)	N(4)-C(5)-C(6)	103.19(15)
C(6)-C(7)	1.527(3)	C(5)-C(6)-C(7)	102.91(16)
C(7)-C(8)	1.524(2)	C(8)-C(7)-C(6)	102.81(16)
		N(4)-C(8)-C(7)	103.25(15)
C(1)-O(2)-C(9)	116.88(15)		
N(2)-N(1)-C(2)	177.28(19)		
O(1)-C(1)-O(2)	124.66(18)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C8 H11 N3 O3.

C(9)-O(2)-C(1)-O(1)	3.0(3)	C(2)-C(3)-N(4)-C(8)	-15.0(2)
C(9)-O(2)-C(1)-C(2)	-177.15(16)	O(3)-C(3)-N(4)-C(5)	0.7(2)
N(2)-N(1)-C(2)-C(1)	173(10)	C(2)-C(3)-N(4)-C(5)	-176.69(14)
N(2)-N(1)-C(2)-C(3)	-16(4)	C(3)-N(4)-C(5)-C(6)	178.55(16)
O(1)-C(1)-C(2)-N(1)	165.49(17)	C(8)-N(4)-C(5)-C(6)	13.84(19)
O(2)-C(1)-C(2)-N(1)	-14.3(2)	N(4)-C(5)-C(6)-C(7)	-33.5(2)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-2.6(3)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	41.1(2)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	177.58(16)	C(3)-N(4)-C(8)-C(7)	-151.09(18)
N(1)-C(2)-C(3)-O(3)	-20.0(2)	C(5)-N(4)-C(8)-C(7)	11.62(19)
C(1)-C(2)-C(3)-O(3)	148.33(19)	C(6)-C(7)-C(8)-N(4)	-32.15(18)
N(1)-C(2)-C(3)-N(4)	157.42(15)		
C(1)-C(2)-C(3)-N(4)	-34.2(3)		
O(3)-C(3)-N(4)-C(8)	162.39(16)		

ORTEP view of the C8 H11 N3 O3 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2007). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

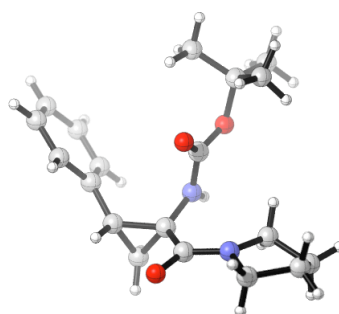
APEX2 (2006) version 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2005) Version 2005/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Annexe 4 : Crystal and Molecular Structure of molecule 264



**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C19 H26 N2 O3 COMPOUND (cha193)**

Equipe Charette

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray
diffraction Université de Montréal by Francine Bélanger.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₉ H₂₆ N₂ O₃.

Identification code	cha193
Empirical formula	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃
Formula weight	330.42
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pna21
Unit cell dimensions	a = 11.1535(6) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 15.5488(8) Å $\beta = 90^\circ$ c = 10.3661(6) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1797.73(17) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.221 g/cm ³
Absorption coefficient	0.664 mm ⁻¹
F(000)	712
Crystal size	0.30 x 0.10 x 0.08 mm
Theta range for data collection	4.88 to 67.49°
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 13, -18 ≤ k ≤ 18, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	6801
Independent reflections	3225 [R _{int} = 0.052]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9483 and 0.8871
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3225 / 1 / 220
Goodness-of-fit on F ²	1.056
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0295, wR ₂ = 0.0820
R indices (all data)	R ₁ = 0.0296, wR ₂ = 0.0820
Absolute structure parameter	0.07(15)
Largest diff. peak and hole	0.168 and -0.159 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C19 H26 N2 O3.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	9696(1)	7958(1)	7999(1)	27(1)
C(2)	9932(1)	8073(1)	9448(1)	31(1)
C(3)	9857(1)	7192(1)	8876(1)	32(1)
O(11)	11764(1)	8244(1)	7624(1)	34(1)
C(11)	10754(1)	8145(1)	7133(1)	28(1)
N(11)	10607(1)	8193(1)	5850(1)	32(1)
C(12)	9568(1)	7934(1)	5062(1)	37(1)
C(13)	10121(2)	7748(1)	3747(2)	42(1)
C(14)	11149(2)	8387(1)	3678(2)	45(1)
C(15)	11663(1)	8366(1)	5033(2)	41(1)
N(16)	8513(1)	8112(1)	7544(1)	27(1)
C(17)	8138(1)	8928(1)	7334(1)	27(1)
O(17)	8747(1)	9564(1)	7479(1)	37(1)
O(18)	6985(1)	8907(1)	6904(1)	34(1)
C(19)	6356(1)	9706(1)	6637(2)	38(1)
C(191)	6148(2)	10184(1)	7895(2)	56(1)
C(192)	5157(2)	9381(1)	6104(2)	52(1)
C(193)	7005(2)	10242(1)	5641(2)	64(1)
C(21)	8998(1)	8430(1)	10321(1)	30(1)
C(22)	9263(1)	9165(1)	11034(1)	36(1)
C(23)	8448(2)	9507(1)	11896(2)	43(1)
C(24)	7327(1)	9124(1)	12050(2)	44(1)
C(25)	7043(1)	8403(1)	11335(2)	41(1)
C(26)	7868(1)	8057(1)	10483(2)	35(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C19 H26 N2 O3.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	10766	8262	9659	37
H(3A)	9139	6843	9078	39
H(3B)	10610	6860	8797	39
H(12A)	8970	8403	5007	44
H(12B)	9177	7414	5421	44
H(13A)	10417	7149	3695	51
H(13B)	9536	7848	3044	51
H(14A)	10857	8969	3454	53
H(14B)	11754	8206	3034	53
H(15A)	12269	7905	5122	50
H(15B)	12035	8924	5260	50
H(16)	8025	7678	7399	32
H(19A)	6922	10318	8295	83
H(19B)	5676	9823	8480	83
H(19C)	5713	10719	7721	83
H(19D)	4759	9023	6754	78
H(19E)	5300	9039	5324	78
H(19F)	4644	9873	5891	78
H(19G)	7238	9876	4913	95
H(19H)	7724	10495	6029	95
H(19I)	6475	10701	5334	95
H(22)	10019	9437	10925	44
H(23)	8651	10004	12384	51
H(24)	6764	9357	12642	53
H(25)	6277	8143	11428	50
H(26)	7662	7558	10001	42

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C19 H26 N2 O3.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	25(1)	26(1)	31(1)	2(1)	-2(1)	0(1)
C(2)	27(1)	34(1)	31(1)	3(1)	-4(1)	2(1)
C(3)	34(1)	30(1)	33(1)	6(1)	1(1)	5(1)
O(11)	25(1)	35(1)	41(1)	3(1)	-2(1)	1(1)
C(11)	25(1)	25(1)	35(1)	2(1)	1(1)	3(1)
N(11)	27(1)	37(1)	33(1)	4(1)	3(1)	1(1)
C(12)	33(1)	45(1)	33(1)	2(1)	-2(1)	0(1)
C(13)	49(1)	46(1)	32(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
C(14)	53(1)	45(1)	36(1)	4(1)	10(1)	-2(1)
C(15)	34(1)	49(1)	41(1)	6(1)	10(1)	-2(1)
N(16)	24(1)	27(1)	30(1)	2(1)	-2(1)	-3(1)
C(17)	27(1)	30(1)	26(1)	3(1)	1(1)	0(1)
O(17)	34(1)	29(1)	47(1)	3(1)	-1(1)	-2(1)
O(18)	30(1)	32(1)	40(1)	2(1)	-6(1)	4(1)
C(19)	39(1)	33(1)	42(1)	2(1)	-5(1)	12(1)
C(191)	49(1)	54(1)	64(1)	-20(1)	-2(1)	8(1)
C(192)	49(1)	50(1)	57(1)	-5(1)	-19(1)	13(1)
C(193)	70(1)	59(1)	61(1)	25(1)	-8(1)	8(1)
C(21)	31(1)	33(1)	26(1)	4(1)	-5(1)	3(1)
C(22)	37(1)	35(1)	37(1)	1(1)	-3(1)	-3(1)
C(23)	51(1)	37(1)	41(1)	-6(1)	-2(1)	2(1)
C(24)	44(1)	54(1)	34(1)	-4(1)	3(1)	6(1)
C(25)	35(1)	56(1)	33(1)	-1(1)	2(1)	-4(1)
C(26)	36(1)	40(1)	30(1)	-3(1)	-1(1)	-6(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C19 H26 N2 O3

C(1)-N(16)	1.4215(16)	C(21)-C(2)-C(1)	121.26(11)
C(1)-C(3)	1.5079(17)	C(3)-C(2)-C(1)	59.67(8)
C(1)-C(11)	1.5113(18)	C(2)-C(3)-C(1)	61.50(9)
C(1)-C(2)	1.5352(19)	O(11)-C(11)-N(11)	120.57(12)
C(2)-C(21)	1.4871(19)	O(11)-C(11)-C(1)	119.16(12)
C(2)-C(3)	1.4948(19)	N(11)-C(11)-C(1)	120.27(12)
O(11)-C(11)	1.2459(16)	C(11)-N(11)-C(12)	129.06(12)
C(11)-N(11)	1.3419(18)	C(11)-N(11)-C(15)	118.80(12)
N(11)-C(12)	1.4745(18)	C(12)-N(11)-C(15)	111.06(11)
N(11)-C(15)	1.4750(18)	N(11)-C(12)-C(13)	103.22(11)
C(12)-C(13)	1.524(2)	C(14)-C(13)-C(12)	102.98(12)
C(13)-C(14)	1.518(2)	C(13)-C(14)-C(15)	103.14(12)
C(14)-C(15)	1.518(2)	N(11)-C(15)-C(14)	103.54(12)
N(16)-C(17)	1.3530(16)	C(17)-N(16)-C(1)	119.93(10)
C(17)-O(17)	1.2101(15)	O(17)-C(17)-N(16)	124.94(11)
C(17)-O(18)	1.3610(15)	O(17)-C(17)-O(18)	126.23(11)
O(18)-C(19)	1.4537(16)	N(16)-C(17)-O(18)	108.8(1)
C(19)-C(193)	1.512(3)	C(17)-O(18)-C(19)	119.87(10)
C(19)-C(191)	1.519(2)	O(18)-C(19)-C(193)	111.68(13)
C(19)-C(192)	1.533(2)	O(18)-C(19)-C(191)	109.18(13)
C(21)-C(22)	1.394(2)	C(193)-C(19)-C(191)	112.94(15)
C(21)-C(26)	1.3983(19)	O(18)-C(19)-C(192)	102.01(11)
C(22)-C(23)	1.381(2)	C(193)-C(19)-C(192)	110.70(15)
C(23)-C(24)	1.393(2)	C(191)-C(19)-C(192)	109.77(14)
C(24)-C(25)	1.381(2)	C(22)-C(21)-C(26)	117.88(13)
C(25)-C(26)	1.385(2)	C(22)-C(21)-C(2)	118.73(12)
		C(26)-C(21)-C(2)	123.38(12)
N(16)-C(1)-C(3)	116.37(11)	C(23)-C(22)-C(21)	121.32(14)
N(16)-C(1)-C(11)	119.68(11)	C(22)-C(23)-C(24)	120.00(14)
C(3)-C(1)-C(11)	114.66(10)	C(25)-C(24)-C(23)	119.44(14)
N(16)-C(1)-C(2)	117.65(11)	C(24)-C(25)-C(26)	120.37(14)
C(3)-C(1)-C(2)	58.83(9)	C(25)-C(26)-C(21)	120.97(13)
C(11)-C(1)-C(2)	115.09(11)		
C(21)-C(2)-C(3)	122.93(12)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C19 H26 N2 O3.

N(16)-C(1)-C(2)-C(21)	-6.82(18)	C(3)-C(1)-N(16)-C(17)	147.09(12)
C(3)-C(1)-C(2)-C(21)	-112.43(14)	C(11)-C(1)-N(16)-C(17)	-67.98(16)
C(11)-C(1)-C(2)-C(21)	142.78(12)	C(2)-C(1)-N(16)-C(17)	80.19(15)
N(16)-C(1)-C(2)-C(3)	105.61(13)	C(1)-N(16)-C(17)-O(17)	1.6(2)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-104.78(11)	C(1)-N(16)-C(17)-O(18)	179.93(11)
C(21)-C(2)-C(3)-C(1)	109.71(13)	O(17)-C(17)-O(18)-C(19)	-3.33(19)
N(16)-C(1)-C(3)-C(2)	-107.79(13)	N(16)-C(17)-O(18)-C(19)	178.35(11)
C(11)-C(1)-C(3)-C(2)	105.52(12)	C(17)-O(18)-C(19)-C(193)	58.07(18)
N(16)-C(1)-C(11)-O(11)	160.01(11)	C(17)-O(18)-C(19)-C(191)	-67.55(17)
C(3)-C(1)-C(11)-O(11)	-54.49(15)	C(17)-O(18)-C(19)-C(192)	176.34(12)
C(2)-C(1)-C(11)-O(11)	11.06(16)	C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	165.66(12)
N(16)-C(1)-C(11)-N(11)	-21.01(17)	C(1)-C(2)-C(21)-C(22)	-122.43(13)
C(3)-C(1)-C(11)-N(11)	124.50(13)	C(3)-C(2)-C(21)-C(26)	-13.3(2)
C(2)-C(1)-C(11)-N(11)	-169.95(11)	C(1)-C(2)-C(21)-C(26)	58.61(18)
O(11)-C(11)-N(11)-C(12)	166.71(12)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	1.4(2)
C(1)-C(11)-N(11)-C(12)	-12.3(2)	C(2)-C(21)-C(22)-C(23)	-177.60(13)
O(11)-C(11)-N(11)-C(15)	-0.26(19)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-1.1(2)
C(1)-C(11)-N(11)-C(15)	-179.22(11)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	0.0(2)
C(11)-N(11)-C(12)-C(13)	-154.59(13)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.7(2)
C(15)-N(11)-C(12)-C(13)	13.19(15)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	-0.4(2)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-32.79(15)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-0.7(2)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	40.44(15)	C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	178.31(13)
C(11)-N(11)-C(15)-C(14)	-179.05(12)		
C(12)-N(11)-C(15)-C(14)	11.76(15)		
C(13)-C(14)-C(15)-N(11)	-32.03(15)		

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C19 H26 N2 O3.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
N(16)-H(16)	O(11)#1	0.88	2.02	2.8731(13)	162.6

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x-1/2, -y+3/2, z$

ORTEP view of the C19 H26 N2 O3 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). Acta Cryst. A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). Acta Cryst. A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data.
Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections.
Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc.,
Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2009) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool.
Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool,
Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space
Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C13 H14 N2 O COMPOUND (cha179)**

Equipe Charette

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray
diffraction Université de Montréal by Francine Bélanger.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C13 H14 N2 O.

Identification code	cha179
Empirical formula	C13 H14 N2 O
Formula weight	214.26
Temperature	200K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	Pna21
Unit cell dimensions	a = 11.9186(4) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 12.1518(4) Å $\beta = 90^\circ$ c = 8.0852(3) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1171.00(7) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.215 g/cm ³
Absorption coefficient	0.624 mm ⁻¹
F(000)	456
Crystal size	0.22 x 0.20 x 0.10 mm
Theta range for data collection	5.20 to 72.34°
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -14 ≤ k ≤ 14, -9 ≤ l ≤ 9
Reflections collected	15011
Independent reflections	2286 [R _{int} = 0.038]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9395 and 0.8578
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	2286 / 1 / 148
Goodness-of-fit on F ²	1.077
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0394, wR ₂ = 0.0977
R indices (all data)	R ₁ = 0.0404, wR ₂ = 0.0997
Absolute structure parameter	0.0(3)
Extinction coefficient	0.055(3)
Largest diff. peak and hole	0.179 and -0.254 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C13 H14 N2 O.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	8779(1)	4223(1)	10409(2)	40(1)
C(2)	8376(1)	3724(1)	8748(2)	45(1)
C(3)	9431(1)	4370(2)	8826(2)	63(1)
C(11)	9286(1)	3455(1)	11687(2)	38(1)
O(11)	10268(1)	3165(1)	11540(2)	51(1)
N(11)	8641(1)	3152(1)	12969(2)	41(1)
C(12)	7417(1)	3245(1)	13021(2)	52(1)
C(13)	9159(1)	2531(1)	14312(2)	56(1)
C(14)	8190(1)	5177(1)	11040(2)	48(1)
N(14)	7739(1)	5929(1)	11580(2)	70(1)
C(21)	7338(1)	4146(1)	7933(2)	40(1)
C(22)	7344(1)	5075(1)	6923(2)	50(1)
C(23)	6354(1)	5439(1)	6192(2)	59(1)
C(24)	5361(1)	4890(1)	6442(2)	55(1)
C(25)	5349(1)	3958(1)	7436(2)	54(1)
C(26)	6330(1)	3586(1)	8174(2)	48(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C13 H14 N2 O.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	8487	2911	8651	53
H(3A)	9430	5110	8313	75
H(3B)	10146	3963	8714	75
H(12A)	7203	3834	13788	77
H(12B)	7094	2547	13399	77
H(12C)	7134	3416	11913	77
H(13A)	9168	1747	14028	83
H(13B)	8727	2639	15330	83
H(13C)	9930	2790	14478	83
H(22)	8025	5460	6732	60
H(23)	6364	6076	5512	70
H(24)	4689	5145	5940	66
H(25)	4665	3572	7611	65
H(26)	6315	2946	8849	58

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C13 H14 N2 O.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	32(1)	40(1)	48(1)	6(1)	-3(1)	-3(1)
C(2)	49(1)	48(1)	37(1)	5(1)	5(1)	11(1)
C(3)	39(1)	85(1)	64(1)	34(1)	9(1)	6(1)
C(11)	33(1)	38(1)	43(1)	1(1)	-6(1)	-2(1)
O(11)	34(1)	62(1)	56(1)	11(1)	-1(1)	7(1)
N(11)	36(1)	47(1)	41(1)	5(1)	-4(1)	-3(1)
C(12)	37(1)	65(1)	52(1)	1(1)	4(1)	-6(1)
C(13)	59(1)	64(1)	44(1)	12(1)	-9(1)	-7(1)
C(14)	48(1)	38(1)	57(1)	0(1)	-19(1)	-1(1)
N(14)	80(1)	49(1)	82(1)	-14(1)	-34(1)	15(1)
C(21)	48(1)	40(1)	32(1)	-4(1)	-2(1)	5(1)
C(22)	57(1)	42(1)	51(1)	5(1)	-11(1)	-3(1)
C(23)	73(1)	43(1)	61(1)	5(1)	-21(1)	4(1)
C(24)	56(1)	59(1)	49(1)	-8(1)	-14(1)	9(1)
C(25)	50(1)	70(1)	42(1)	-5(1)	-3(1)	-4(1)
C(26)	56(1)	50(1)	39(1)	1(1)	-1(1)	-4(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C13 H14 N2 O

C(1)-C(14)	1.4484(18)	C(11)-C(1)-C(2)	118.21(10)
C(1)-C(3)	1.508(2)	C(3)-C(2)-C(21)	122.66(12)
C(1)-C(11)	1.5185(17)	C(3)-C(2)-C(1)	59.61(10)
C(1)-C(2)	1.5487(19)	C(21)-C(2)-C(1)	120.33(11)
C(2)-C(3)	1.482(2)	C(2)-C(3)-C(1)	62.38(9)
C(2)-C(21)	1.4933(17)	O(11)-C(11)-N(11)	122.89(11)
C(11)-O(11)	1.2274(14)	O(11)-C(11)-C(1)	119.35(11)
C(11)-N(11)	1.3425(17)	N(11)-C(11)-C(1)	117.72(10)
N(11)-C(13)	1.4597(18)	C(11)-N(11)-C(13)	118.23(10)
N(11)-C(12)	1.4632(16)	C(11)-N(11)-C(12)	124.95(11)
C(14)-N(14)	1.147(2)	C(13)-N(11)-C(12)	116.12(12)
C(21)-C(22)	1.3931(19)	N(14)-C(14)-C(1)	178.14(16)
C(21)-C(26)	1.3938(19)	C(22)-C(21)-C(26)	118.83(12)
C(22)-C(23)	1.392(2)	C(22)-C(21)-C(2)	122.18(12)
C(23)-C(24)	1.373(2)	C(26)-C(21)-C(2)	118.99(12)
C(24)-C(25)	1.388(2)	C(23)-C(22)-C(21)	120.11(13)
C(25)-C(26)	1.389(2)	C(24)-C(23)-C(22)	120.91(14)
		C(23)-C(24)-C(25)	119.37(13)
C(14)-C(1)-C(3)	117.03(13)	C(24)-C(25)-C(26)	120.34(13)
C(14)-C(1)-C(11)	116.43(12)	C(25)-C(26)-C(21)	120.43(13)
C(3)-C(1)-C(11)	116.41(10)		
C(14)-C(1)-C(2)	117.97(11)		
C(3)-C(1)-C(2)	58.0(1)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C13 H14 N2 O.

C(14)-C(1)-C(2)-C(3)	105.96(14)	C(3)-C(1)-C(14)-N(14)	-123(5)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-105.07(12)	C(11)-C(1)-C(14)-N(14)	21(5)
C(14)-C(1)-C(2)-C(21)	-6.48(17)	C(2)-C(1)-C(14)-N(14)	170(5)
C(3)-C(1)-C(2)-C(21)	-112.44(15)	C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	12.5(2)
C(11)-C(1)-C(2)-C(21)	142.48(12)	C(1)-C(2)-C(21)-C(22)	83.75(17)
C(21)-C(2)-C(3)-C(1)	108.63(14)	C(3)-C(2)-C(21)-C(26)	-168.22(14)
C(14)-C(1)-C(3)-C(2)	-107.58(13)	C(1)-C(2)-C(21)-C(26)	-96.95(15)
C(11)-C(1)-C(3)-C(2)	108.19(11)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	0.9(2)
C(14)-C(1)-C(11)-O(11)	-130.51(12)	C(2)-C(21)-C(22)-C(23)	-179.83(14)
C(3)-C(1)-C(11)-O(11)	13.93(18)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	-0.4(2)
C(2)-C(1)-C(11)-O(11)	80.05(14)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	-0.1(2)
C(14)-C(1)-C(11)-N(11)	47.24(15)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	0.2(2)
C(3)-C(1)-C(11)-N(11)	-168.31(12)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.3(2)
C(2)-C(1)-C(11)-N(11)	-102.20(14)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-0.8(2)
O(11)-C(11)-N(11)-C(13)	5.35(19)	C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	179.90(13)
C(1)-C(11)-N(11)-C(13)	-172.32(11)		
O(11)-C(11)-N(11)-C(12)	-164.66(13)		
C(1)-C(11)-N(11)-C(12)	17.68(18)		

ORTEP view of the C13 H14 N2 O compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2007). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

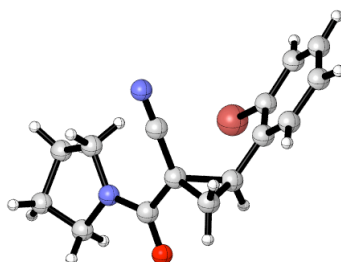
APEX2 (2006) version 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2005) Version 2005/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Annexe 6 : Crystal and Molecular Structure of molecule 3051



**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C15 H15 Br N2 O COMPOUND (cha186)**

Equipe Charette

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray
diffraction Université de Montréal by Francine Bélanger.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₅ H₁₅ Br N₂ O.

Identification code	cha186
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₅ Br N ₂ O
Formula weight	319.20
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Orthorhombic
Space group	P212121
Unit cell dimensions	a = 6.3077(4) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 8.1776(5) Å $\beta = 90^\circ$ c = 26.3866(15) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	1361.07(14) Å ³
Z	4
Density (calculated)	1.558 g/cm ³
Absorption coefficient	4.058 mm ⁻¹
F(000)	648
Crystal size	0.16 x 0.03 x 0.03 mm
Theta range for data collection	3.35 to 58.34°
Index ranges	-4 ≤ h ≤ 6, -9 ≤ k ≤ 9, -28 ≤ l ≤ 29
Reflections collected	21299
Independent reflections	1787 [R _{int} = 0.063]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.8854 and 0.6037
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1787 / 0 / 172
Goodness-of-fit on F ²	1.044
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0633, wR ₂ = 0.1765
R indices (all data)	R ₁ = 0.0637, wR ₂ = 0.1768
Absolute structure parameter	0.15(7)
Largest diff. peak and hole	1.389 and -0.678 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C15 H15 Br N2 O.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Br	3562 (2)	7456 (1)	8640 (1)	50 (1)
C (1)	-132 (15)	4333 (11)	8911 (3)	30 (2)
C (2)	-602 (16)	5529 (11)	8477 (3)	32 (2)
C (3)	-2063 (16)	4185 (12)	8567 (3)	36 (2)
O (11)	-2200 (11)	5759 (9)	9501 (2)	42 (2)
C (11)	-559 (19)	5006 (12)	9436 (4)	41 (3)
N (11)	891 (13)	4777 (9)	9805 (3)	30 (2)
C (12)	3039 (15)	4168 (12)	9782 (3)	34 (2)
C (13)	4040 (20)	4819 (14)	10274 (4)	47 (3)
C (14)	2097 (17)	4826 (14)	10639 (3)	40 (3)
C (15)	380 (20)	5411 (14)	10319 (3)	46 (3)
C (16)	1537 (16)	3129 (10)	8796 (3)	27 (2)
N (17)	2828 (15)	2187 (9)	8711 (3)	41 (2)
C (21)	768 (17)	5596 (11)	8023 (3)	36 (2)
C (22)	2732 (17)	6389 (11)	8041 (3)	34 (2)
C (23)	4071 (17)	6410 (12)	7621 (4)	40 (3)
C (24)	3547 (19)	5682 (12)	7187 (4)	43 (3)
C (25)	1520 (20)	4906 (12)	7152 (4)	53 (3)
C (26)	220 (20)	4839 (13)	7578 (3)	38 (3)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C15 H15 Br N2 O.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	-1141	6619	8590	38
H(3A)	-2078	3280	8318	43
H(3B)	-3465	4453	8714	43
H(12A)	3789	4598	9480	41
H(12B)	3064	2958	9772	41
H(13A)	4623	5932	10228	56
H(13B)	5173	4084	10399	56
H(14A)	1796	3714	10769	48
H(14B)	2336	5571	10929	48
H(15A)	328	6621	10319	55
H(15B)	-999	4983	10438	55
H(23)	5395	6959	7644	48
H(24)	4496	5679	6908	51
H(25)	1069	4438	6841	63
H(26)	-1085	4256	7560	46

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C15 H15 Br N2 O.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br	50 (1)	57 (1)	42 (1)	-6 (1)	-3 (1)	-16 (1)
C (1)	28 (6)	33 (5)	31 (5)	-4 (4)	4 (4)	-5 (4)
C (2)	34 (6)	27 (4)	34 (5)	-3 (4)	-1 (4)	-8 (4)
C (3)	26 (6)	46 (5)	35 (5)	-3 (4)	-2 (4)	-2 (4)
O (11)	28 (4)	59 (4)	37 (3)	-4 (3)	4 (3)	14 (4)
C (11)	51 (8)	38 (5)	33 (5)	0 (5)	5 (5)	3 (5)
N (11)	23 (5)	34 (4)	32 (4)	-4 (3)	3 (3)	1 (3)
C (12)	23 (6)	44 (6)	34 (5)	-2 (4)	7 (4)	-2 (5)
C (13)	51 (9)	50 (6)	39 (6)	0 (5)	2 (5)	-2 (6)
C (14)	42 (7)	52 (6)	27 (5)	3 (4)	3 (4)	4 (5)
C (15)	60 (8)	56 (6)	21 (5)	-10 (4)	9 (5)	15 (6)
C (16)	27 (6)	26 (4)	27 (4)	-1 (3)	1 (4)	2 (4)
N (17)	47 (6)	32 (5)	44 (5)	-4 (4)	2 (4)	-13 (4)
C (21)	38 (7)	35 (5)	35 (5)	0 (4)	-2 (4)	11 (5)
C (22)	37 (7)	23 (5)	41 (5)	0 (4)	-4 (4)	-11 (4)
C (23)	26 (6)	45 (6)	48 (6)	14 (5)	9 (5)	7 (5)
C (24)	50 (8)	40 (5)	38 (5)	8 (4)	17 (5)	3 (5)
C (25)	85 (10)	31 (5)	42 (6)	-3 (4)	14 (6)	18 (6)
C (26)	45 (7)	46 (6)	24 (5)	5 (4)	-7 (5)	3 (5)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C15 H15 Br N2 O

Br-C(22)	1.880(9)	C(3)-C(2)-C(21)	122.1(8)
C(1)-C(16)	1.472(13)	C(3)-C(2)-C(1)	61.2(6)
C(1)-C(11)	1.514(13)	C(21)-C(2)-C(1)	121.0(8)
C(1)-C(3)	1.525(13)	C(2)-C(3)-C(1)	62.0(6)
C(1)-C(2)	1.536(12)	O(11)-C(11)-N(11)	123.0(9)
C(2)-C(3)	1.454(13)	O(11)-C(11)-C(1)	117.7(9)
C(2)-C(21)	1.476(13)	N(11)-C(11)-C(1)	119.3(9)
O(11)-C(11)	1.217(13)	C(11)-N(11)-C(12)	130.7(8)
C(11)-N(11)	1.351(14)	C(11)-N(11)-C(15)	117.7(8)
N(11)-C(12)	1.445(13)	C(12)-N(11)-C(15)	111.2(8)
N(11)-C(15)	1.486(11)	N(11)-C(12)-C(13)	103.2(8)
C(12)-C(13)	1.539(15)	C(12)-C(13)-C(14)	101.6(9)
C(13)-C(14)	1.558(15)	C(15)-C(14)-C(13)	103.2(8)
C(14)-C(15)	1.453(15)	C(14)-C(15)-N(11)	104.7(8)
C(16)-N(17)	1.144(11)	N(17)-C(16)-C(1)	179.3(9)
C(21)-C(26)	1.373(14)	C(26)-C(21)-C(22)	117.5(1)
C(21)-C(22)	1.399(15)	C(26)-C(21)-C(2)	121.9(1)
C(22)-C(23)	1.395(14)	C(22)-C(21)-C(2)	120.5(8)
C(23)-C(24)	1.331(15)	C(23)-C(22)-C(21)	121.0(9)
C(24)-C(25)	1.429(18)	C(23)-C(22)-BR	119.7(8)
C(25)-C(26)	1.395(16)	C(21)-C(22)-BR	119.3(7)
		C(24)-C(23)-C(22)	121.9(11)
C(16)-C(1)-C(11)	124.0(8)	C(23)-C(24)-C(25)	118.4(9)
C(16)-C(1)-C(3)	113.3(7)	C(26)-C(25)-C(24)	119.5(1)
C(11)-C(1)-C(3)	115.6(8)	C(21)-C(26)-C(25)	121.5(12)
C(16)-C(1)-C(2)	114.2(7)		
C(11)-C(1)-C(2)	114.6(7)		
C(3)-C(1)-C(2)	56.7(6)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C15 H15 Br N2 O.

C(16)-C(1)-C(2)-C(3)	102.9(9)	C(11)-N(11)-C(15)-C(14)	173.8(1)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-105.5(9)	C(12)-N(11)-C(15)-C(14)	-13(11)
C(16)-C(1)-C(2)-C(21)	-9.3(12)	C(11)-C(1)-C(16)-N(17)	39(10)
C(11)-C(1)-C(2)-C(21)	142.4(9)	C(3)-C(1)-C(16)-N(17)	-110(10)
C(3)-C(1)-C(2)-C(21)	-112.2(1)	C(2)-C(1)-C(16)-N(17)	-173(10)
C(21)-C(2)-C(3)-C(1)	110.5(1)	C(3)-C(2)-C(21)-C(26)	26.8(14)
C(16)-C(1)-C(3)-C(2)	-104.6(8)	C(1)-C(2)-C(21)-C(26)	100.1(11)
C(11)-C(1)-C(3)-C(2)	103.8(9)	C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	-150.7(9)
C(16)-C(1)-C(11)-O(11)	-167.1(9)	C(1)-C(2)-C(21)-C(22)	-77.3(11)
C(3)-C(1)-C(11)-O(11)	-18.9(13)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	0.2(14)
C(2)-C(1)-C(11)-O(11)	44.4(13)	C(2)-C(21)-C(22)-C(23)	177.7(9)
C(16)-C(1)-C(11)-N(11)	14.1(14)	C(26)-C(21)-C(22)-BR	179.7(7)
C(3)-C(1)-C(11)-N(11)	162.3(9)	C(2)-C(21)-C(22)-BR	-2.8(12)
C(2)-C(1)-C(11)-N(11)	-134.4(9)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0(15)
O(11)-C(11)-N(11)-C(12)	-168.5(9)	BR-C(22)-C(23)-C(24)	-179.5(8)
C(1)-C(11)-N(11)-C(12)	10.2(16)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	2(15)
O(11)-C(11)-N(11)-C(15)	3.2(15)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-4.1(15)
C(1)-C(11)-N(11)-C(15)	-178.1(8)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	-2.4(14)
C(11)-N(11)-C(12)-C(13)	159.2(1)	C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	-179.9(9)
C(15)-N(11)-C(12)-C(13)	-12.8(1)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	4.3(15)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	31.7(1)		
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-40.3(11)		
C(13)-C(14)-C(15)-N(11)	32.7(11)		

ORTEP view of the C15 H15 Br N2 O compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2007). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

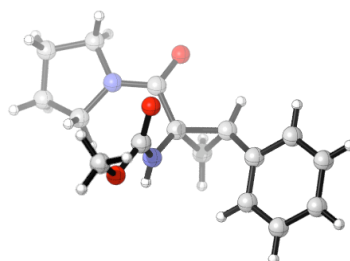
APEX2 (2006) version 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2005) Version 2005/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Annexe 7 : Crystal and Molecular Structure of molecule 306



**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C16 H20 N2 O3 COMPOUND (cha191)**

Equipe Charette

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray
diffraction Université de Montréal by Francine Bélanger.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₁₆ H₂₀ N₂ O₃.

Identification code	cha191
Empirical formula	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃
Formula weight	288.34
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21
Unit cell dimensions	a = 8.0377(1) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 11.2436(1) Å $\beta = 113.284^\circ$ c = 8.8288(1) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	732.900(14) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.307 g/cm ³
Absorption coefficient	0.739 mm ⁻¹
F(000)	308
Crystal size	0.25 x 0.05 x 0.03 mm
Theta range for data collection	5.45 to 68.02°
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -10 ≤ k ≤ 11, -10 ≤ l ≤ 10
Reflections collected	11813
Independent reflections	1306 [R _{int} = 0.043]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9781 and 0.7984
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1306 / 1 / 195
Goodness-of-fit on F ²	1.050
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0285, wR ₂ = 0.0787
R indices (all data)	R ₁ = 0.0287, wR ₂ = 0.0789

Data do not support the determination of the absolute structure : In the last cycles, the Friedel pairs were merged (MERG 3)

Largest diff. peak and hole	0.155 and -0.177 e/Å ³
-----------------------------	-----------------------------------

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H20 N2 O3.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	9564(2)	6840(2)	5236(2)	24(1)
C(2)	10690(2)	7512(2)	6815(2)	26(1)
C(3)	11602(2)	6909(2)	5816(2)	27(1)
C(11)	8529(2)	7630(2)	3770(2)	24(1)
N(11)	7560(2)	7121(2)	2309(2)	28(1)
O(11)	8650(2)	8720(1)	3912(2)	30(1)
C(12)	7541(3)	5873(2)	1809(2)	33(1)
C(13)	7029(3)	5954(2)	-55(2)	41(1)
C(14)	5901(3)	7059(3)	-566(3)	45(1)
C(15)	6681(3)	7897(2)	870(2)	40(1)
N(16)	8815(2)	5713(2)	5352(2)	24(1)
C(17)	7182(2)	5633(2)	5446(2)	24(1)
O(17)	6229(2)	6461(1)	5463(2)	34(1)
O(18)	6728(2)	4477(1)	5475(2)	30(1)
C(19)	4990(3)	4264(2)	5543(3)	35(1)
C(21)	10999(2)	7086(2)	8506(2)	27(1)
C(22)	11546(3)	5948(2)	9073(2)	30(1)
C(23)	12049(3)	5665(2)	10736(2)	33(1)
C(24)	11984(3)	6516(2)	11837(2)	35(1)
C(25)	11376(3)	7649(2)	11277(2)	35(1)
C(26)	10896(2)	7931(2)	9624(2)	30(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H20 N2 O3.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	10616	8397	6693	32
H(3A)	12309	6178	6276	32
H(3B)	12101	7422	5185	32
H(12A)	6633	5408	2056	40
H(12B)	8747	5502	2374	40
H(13A)	8124	6019	-303	49
H(13B)	6326	5247	-627	49
H(14A)	4617	6882	-796	54
H(14B)	5976	7407	-1567	54
H(15A)	7574	8439	718	48
H(15B)	5714	8379	999	48
H(16)	9370(30)	5130(30)	5410(30)	32(7)
H(19A)	4967	4624	6545	53
H(19B)	4786	3405	5556	53
H(19C)	4035	4618	4573	53
H(22)	11580	5351	8324	36
H(23)	12438	4881	11111	40
H(24)	12353	6325	12972	43
H(25)	11289	8233	12020	42
H(26)	10490	8712	9249	36

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C16 H20 N2 O3.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	26(1)	21(1)	24(1)	0(1)	11(1)	0(1)
C(2)	31(1)	23(1)	26(1)	-1(1)	12(1)	-2(1)
C(3)	25(1)	32(1)	24(1)	1(1)	10(1)	-1(1)
C(11)	24(1)	23(2)	28(1)	0(1)	12(1)	-1(1)
N(11)	32(1)	26(1)	25(1)	1(1)	9(1)	-1(1)
O(11)	35(1)	20(1)	33(1)	1(1)	12(1)	0(1)
C(12)	42(1)	29(1)	27(1)	-4(1)	12(1)	-6(1)
C(13)	55(1)	36(2)	27(1)	-6(1)	10(1)	-10(1)
C(14)	40(1)	57(2)	29(1)	4(1)	5(1)	0(1)
C(15)	45(1)	42(2)	28(1)	6(1)	9(1)	6(1)
N(16)	27(1)	18(1)	28(1)	3(1)	11(1)	2(1)
C(17)	28(1)	22(1)	22(1)	2(1)	9(1)	-1(1)
O(17)	33(1)	26(1)	46(1)	4(1)	19(1)	3(1)
O(18)	30(1)	23(1)	41(1)	2(1)	17(1)	-2(1)
C(19)	30(1)	33(1)	45(1)	3(1)	16(1)	-5(1)
C(21)	26(1)	30(1)	24(1)	-3(1)	9(1)	-3(1)
C(22)	37(1)	29(1)	25(1)	-3(1)	13(1)	1(1)
C(23)	40(1)	33(2)	26(1)	3(1)	13(1)	2(1)
C(24)	39(1)	45(2)	22(1)	1(1)	11(1)	0(1)
C(25)	38(1)	40(2)	28(1)	-10(1)	14(1)	-3(1)
C(26)	31(1)	27(1)	30(1)	-3(1)	12(1)	0(1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C16 H20 N2 O3

C(1)-N(16)	1.423(3)	C(21)-C(2)-C(3)	120.81(18)
C(1)-C(3)	1.513(2)	C(21)-C(2)-C(1)	123.93(17)
C(1)-C(11)	1.519(2)	C(3)-C(2)-C(1)	59.70(11)
C(1)-C(2)	1.528(2)	C(2)-C(3)-C(1)	60.69(11)
C(2)-C(21)	1.493(2)	O(11)-C(11)-N(11)	120.92(17)
C(2)-C(3)	1.512(3)	O(11)-C(11)-C(1)	120.08(17)
C(11)-O(11)	1.232(3)	N(11)-C(11)-C(1)	118.92(19)
C(11)-N(11)	1.343(2)	C(11)-N(11)-C(12)	128.96(17)
N(11)-C(12)	1.470(3)	C(11)-N(11)-C(15)	118.37(19)
N(11)-C(15)	1.472(3)	C(12)-N(11)-C(15)	111.23(16)
C(12)-C(13)	1.533(3)	N(11)-C(12)-C(13)	103.47(18)
C(13)-C(14)	1.499(4)	C(14)-C(13)-C(12)	104.20(19)
C(14)-C(15)	1.503(3)	C(13)-C(14)-C(15)	105.39(17)
N(16)-C(17)	1.351(2)	N(11)-C(15)-C(14)	104.7(2)
C(17)-O(17)	1.209(2)	C(17)-N(16)-C(1)	120.82(18)
C(17)-O(18)	1.353(3)	O(17)-C(17)-N(16)	125.80(19)
O(18)-C(19)	1.442(2)	O(17)-C(17)-O(18)	124.22(16)
C(21)-C(22)	1.381(3)	N(16)-C(17)-O(18)	109.95(17)
C(21)-C(26)	1.396(3)	C(17)-O(18)-C(19)	115.68(16)
C(22)-C(23)	1.397(3)	C(22)-C(21)-C(26)	118.28(17)
C(23)-C(24)	1.380(3)	C(22)-C(21)-C(2)	124.27(18)
C(24)-C(25)	1.385(3)	C(26)-C(21)-C(2)	117.1(2)
C(25)-C(26)	1.391(3)	C(21)-C(22)-C(23)	120.68(19)
		C(24)-C(23)-C(22)	120.5(2)
N(16)-C(1)-C(3)	116.97(17)	C(23)-C(24)-C(25)	119.53(17)
N(16)-C(1)-C(11)	118.50(15)	C(24)-C(25)-C(26)	119.8(2)
C(3)-C(1)-C(11)	114.41(15)	C(25)-C(26)-C(21)	121.2(2)
N(16)-C(1)-C(2)	119.34(15)		
C(3)-C(1)-C(2)	59.61(12)		
C(11)-C(1)-C(2)	114.53(17)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C16 H20 N2 O3.

N(16)-C(1)-C(2)-C(21)	-2.9(3)	C(12)-N(11)-C(15)-C(14)	6.5(2)
C(3)-C(1)-C(2)-C(21)	-108.8(2)	C(13)-C(14)-C(15)-N(11)	-24.9(2)
C(11)-C(1)-C(2)-C(21)	146.21(17)	C(3)-C(1)-N(16)-C(17)	155.92(15)
N(16)-C(1)-C(2)-C(3)	105.9(2)	C(11)-C(1)-N(16)-C(17)	-60.6(2)
C(11)-C(1)-C(2)-C(3)	-105.01(17)	C(2)-C(1)-N(16)-C(17)	87.3(2)
C(21)-C(2)-C(3)-C(1)	113.8(2)	C(1)-N(16)-C(17)-O(17)	-0.9(3)
N(16)-C(1)-C(3)-C(2)	-109.81(17)	C(1)-N(16)-C(17)-O(18)	177.44(14)
C(11)-C(1)-C(3)-C(2)	105.22(19)	O(17)-C(17)-O(18)-C(19)	-0.5(2)
N(16)-C(1)-C(11)-O(11)	149.87(17)	N(16)-C(17)-O(18)-C(19)	-178.83(14)
C(3)-C(1)-C(11)-O(11)	-65.7(2)	C(3)-C(2)-C(21)-C(22)	-23.5(3)
C(2)-C(1)-C(11)-O(11)	0.5(2)	C(1)-C(2)-C(21)-C(22)	48.6(3)
N(16)-C(1)-C(11)-N(11)	-33.3(2)	C(3)-C(2)-C(21)-C(26)	150.01(18)
C(3)-C(1)-C(11)-N(11)	111.06(19)	C(1)-C(2)-C(21)-C(26)	-137.85(18)
C(2)-C(1)-C(11)-N(11)	177.27(15)	C(26)-C(21)-C(22)-C(23)	-2.5(3)
O(11)-C(11)-N(11)-C(12)	166.47(18)	C(2)-C(21)-C(22)-C(23)	171.00(17)
C(1)-C(11)-N(11)-C(12)	-10.3(3)	C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.9(3)
O(11)-C(11)-N(11)-C(15)	1.5(3)	C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	1.4(3)
C(1)-C(11)-N(11)-C(15)	-175.27(16)	C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-2.1(3)
C(11)-N(11)-C(12)-C(13)	-151.90(18)	C(24)-C(25)-C(26)-C(21)	0.5(3)
C(15)-N(11)-C(12)-C(13)	13.9(2)	C(22)-C(21)-C(26)-C(25)	1.8(3)
N(11)-C(12)-C(13)-C(14)	-28.9(2)	C(2)-C(21)-C(26)-C(25)	-172.17(17)
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	33.6(2)		
C(11)-N(11)-C(15)-C(14)	174.03(17)		

Table 7. Bond lengths [Å] and angles [°] related to the hydrogen bonding for C16 H20 N2 O3.

D-H	..A	d(D-H)	d(H..A)	d(D..A)	<DHA
N(16)-H(16)	O(11)#1	0.79(3)	2.15(3)	2.923(2)	167(3)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $-x+2, y-1/2, -z+1$

ORTEP view of the C16 H20 N2 O3 compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

Flack, H.D. (1983). *Acta Cryst.* A39, 876-881.

Flack, H.D. and Schwarzenbach, D. (1988). *Acta Cryst.* A44, 499-506.

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64, 112-122.

SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2006) version 2.1-0; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

XPREP (2005) Version 2005/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

