UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

DÉVELOPPEMENT DE NOUVELLES RÉACTIONS DE CYCLOPROPYLATION ET ÉTUDE DE MÉTABOLISME D'ARYLCYCLOPROPYLÉTHERS

THÈSE PRÉSENTÉE COMME EXIGENCE PARTIELLE DU DOCTORAT EN CHIMIE

PAR EMELINE LORAINE BENOIT

NOVEMBRE 2019

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL Service des bibliothèques

<u>Avertissement</u>

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.07-2011). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Mon premier et plus grand merci s'adresse au Professeur Alexandre Gagnon qui m'a accueillie au sein de son groupe de recherche il y a maintenant 4 ans et m'a offert l'opportunité de réaliser cette thèse de doctorat à ses côtés. Je suis très reconnaissante que tu ai cru en moi dès le début de l'aventure Alex, et m'aies poussé à me dépasser pendant ces 4 années. Chacun de tes précieux conseils ainsi que les discussions stimulantes que nous avons pu avoir m'ont permis de grandir en tant que chimiste, mais également en tant que personne. Je ne serai jamais assez reconnaissante de tout ce que tu m'as apporté et tout ce que tu as fait pour moi pendant ce doctorat. On en a fait du chemin en 4 ans c'est certain, et si j'en suis là aujourd'hui, c'est en partie grâce à toi Alex. Milles mercis pour tout !

Je remercie ensuite Jeff Song de m'avoir offert l'opportunité d'effecuer un stage chez Boehringer-Ingelheimen durant ma thèse de doctorat, ainsi que le Docteur Nizar Haddad, mon superviseur chez BI, pour son accueil chaleureux au sein du groupe de catalyse et chacun de ses précieux conseils. Un grand merci à Diana Arciniegas pour son aide dans toutes mes démarches de visa. Je remercie également chacune des personnes avec qui j'ai eu la chance de travailler de près ou de loin pendant ces 4 mois de stage : Bo, Xiaowen, Eugene, Anjan, Joyce, Khoa, Thach, et plus particulièrement Ruoshi, pour sa bonnhe humeur quotidienne, son soutien sans faille et son aide précieuse, que ce soit au laboratoire ou à l'extérieur.

Je tiens également à remercier les Professeurs André Charette, Josh Byers et Nicolas Moitessier ainsi que leurs équipes de recherche pour les différents échanges que nous avons pu avoir et les collaborations que nous avons pu mener à bien ensemble. Je remercie également Paraza Pharma, et plus particuliérement Édith Bellavance pour les études de métabolisme.

Je pense chaleureusement à chacun de mes collègues au sein du groupe du Professeur Alexandre Gagnon en commençant par Maxime, mon acolyte pendant près de 3 ans. Toujours le coeur sur la main, tes conseils, tes encouragements ainsi que ta bonne humeur ont égayé chacune de mes journées au labo, même les plus nuageuses. Au delà d'un super collègue de labo, tu es un ami très cher à mon coeur, et ton soutien sans faille compte énormément pour moi. Je pense ensuite à Martin, mon acadien préféré (en même temps je n'en connais pas beaucoup, le choix est vite fait) qui, bien qu'un peu borné, a toujours été présent pour moi au labo. Ta bonne humeur et ton accent chantant m'ont réchauffé le coeur tout au long de ta maîtrise au sein du groupe. Adrien, il est clair que mon doctorat n'aurait pas été le même sans toi. On a partagé beaucoup de choses ensemble, et ce n'est pas fini. Je me rappelle mon premier jour au labo, où j'ai rencontré ce fameux trio ! Que de souvenirs ! Une pensée pour Julien avec qui j'ai partagé de chouettes moments depuis le début, et qui m'a aidé à compléter un de mes projets. Merci pour tout Julien ! H-C, ta bonne humeur inépuisable, ainsi que ton humour à toute épreuve ont clairement *pimpé* ma dernière année dans le groupe. Ahmed, on peut dire qu'il s'en est passée des choses depuis le jour où tu as rejoint le groupe. J'ai eu la chance de t'avoir comme stagiaire à ton arrivée et je te remercie de t'être impliqué avec coeur dans ce projet. Je remercie ensuite Catherine et Bianca, mes stagiaires, pour leur implication et leur bonne humeur. Mention spéciale aux moments de folie de Bianca, à nos danses épiques dans le labo et nos fous rires légendaires. Ton soutien sans faille durant ton stage a été pour moi une vraie source d'énergie. J'ai enfin une pensée tout particulière pour Léa, qui est devenue une de mes plus grandes amies, et ce presque même avant que tu n'arrives au Canada. Ta présence au labo a été un réel vent de fraîcheur. De plus, ta bonne humeur et ton énergie au quotidien (sans parler de nos discussions culinaires) m'ont permis de garder le cap et ne pas baisser les bras dans les jours difficiles. Ton soutien sans faille n'a pas de prix. Merci pour chaque moment en ta compagnie !

Mes prochains remerciements vont à tous mes collègues des autres laboratoires de l'UQÀM, et particulièrement Mathieu, Matthieu et Dany qui m'ont donné des coups de main avec la votammétrie cyclique, ainsi que Tao pour ses travaux. Mais aussi aux Canesi, et plus particulièrement Elsa, une amie très chère. Tes conseils et ton soutien infaillible, même lorsque je doutais de moi au plus haut point, ont énormément contribué à la réalisation de mon doctorat. On a traversé cette épreuve comme des grandes, je suis fière de nous mon amie.

Je tiens également à souligner le soutien de mes chères amies Anne-Sophie et Marine qui, malgré la distance ont toujours su trouver les mots justes pour me réconforter et m'encourager dans cette thèse de doctorat.

Je pense aussi à mon ami Stanley, d'un grand soutien au cours de ces derniers mois et plus particulièrement ces dernières semaines qui m'a notamment beaucoup aidé avec ses corrections d'orthographe, me permettant ainsi de gagner quelques minutes de sommeil par-ci par là. Merci pour tout Stan.

Enfin, je remercie ma famille, et particulièrement ma mère pour son soutien sans faille. Je te suis extrêmement reconnaissante de m'avoir toujours encouragée à réaliser mes rêves et de m'avoir appris à ne jamais baisser les bras face à l'adversité, car comme tu le dirais si bien, « à qui veut, rien n'est impossible ».

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS
TABLE DES MATIÈRES vi
LISTE DES SCHÉMASxi
LISTE DES FIGURESxvii
LISTE DES TABLESxviii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMESxix
RÉSUMÉxxiii
ABSTRACT1
CHAPITRE I INTRODUCTION 1
1.1 Cyclopropane et chimie médicinale2
1.2 Synthèse et introduction du groupement cyclopropyle4
1.2.1 Réactions de cyclopropanation5
1.2.2 Réactions de cyclopropylation7
1.2.2.1 Réactions de C-cyclopropylation : Synthèse d'arylcyclopropanes 7
1.2.2.1.1 Réactions de couplage croisé entre halogénures aromatiques et dérivés métalliques cyclopropyles7
1.2.2.1.1.1 Couplage de Kumada-Corriu : Utilisation d'halogénures de cyclopropylmagnésium
1.2.2.1.1.2 Couplage de Negishi : Utilisation d'halogénures de cyclopropylzinc11
1.2.2.1.1.3 Couplage de Stille : Utilisation de tributyl(cyclopropyl)stannanes14

1.2.2.1.1.4 Couplage de Suzuki-Miyaura : Utilisation de dérivés de cyclopropylbore	15
1.2.2.1.1.5 Autres méthodes	17
1.2.2.1.1.5.1 Utilisation de tricyclopropylindium	17
1.2.2.1.1.5.2 Utilisation de tricyclopropylbismuth	18
1.2.2.1.1.5.3 Utilisation de cyclopropyllithium	19
1.2.2.1.2 Réactions de couplage croisé entre halogénures de cyclopropyle et dérivés métalliques aromatiques	e 20
1.2.2.1.2.1 Couplage de Suzuki-Miyaura : Utilisation de dérivés d'arylbore	20
1.2.2.1.2.2 Couplage de Negishi : Utilisation d'halogénures d'arylzinc	22
1.2.2.1.3 Autres méthodes	24
1.2.2.1.3.1 C-H Activation	24
1.2.2.1.3.2 Réaction de substitution nucléophile aromatique S _N Ar	25
1.2.2.2 Réactions de N-Cyclopropylation : Synthèse de composés	
(hétéro)aromatiques N-cyclopropylés	26
1.2.2.2.1 Amination réductrice	26
1.2.2.2.2 Utilisation de tricyclopropylbismuth	28
1.2.2.2.3 Couplage de Chan-Lam-Evans : Utilisation de dérivés de cyclopropylbore	28
1.2.2.2.4 Substitution formelle d'halogénocyclopropanes	33
1.2.2.2.5 Piégeage d'homoénolates de zinc	34
1.2.2.3 O-Cyclopropylation de phénols : Synthèse d'arylcyclopropyléthers	36
1.2.2.3.1 Substitution nucléophile d'ordre 2	36
1.2.2.3.2 Substitution nucléophile aromatique S _N Ar	38
1.2.2.3.3 Couplage de Chan-Lam-Evans : Utilisation de dérivés de cyclopropylbore	39
1.2.2.4 S-Cyclopropylation de thiophénols : Synthèse d'arylcyclopropylthioéthers	41
	41

viii

5.2 Proposition de mécanisme pour le métabolisme d'arylcyclopropyléthers par les cytochromes P45079
5.3 Objectifs et méthodes
5.4 Résultats
5.4.1 Résultats préliminaires de modélisation moléculaire
5.4.2 Synthèse d'aryléthers Ar–OR : Variation du substituant sur le noyau aryle
5.4.3 Détermination des potentiels d'oxydation d'arylméthyléthers Ar-OMe 85
5.4.4 Détermination des temps de demi-vie $t_{1/2}$ d'arylméthyléthers Ar–OMe. 87
5.4.5 Comparaison avec la littérature et choix du substituant sur le noyau aryle des aryléthers Ar-OR
5.4.6 Synthèse d'aryléthers Ar-OR : Variation du groupement alkyle R90
5.4.7 Détermination des temps de demi-vie t _{1/2} d'aryléthers Ar-OR91
5.5 Conclusion et perspectives
ANNEXE A « PALLADIUM-CATALYZED CARBONYLATIVE CROSS- COUPLING REACTION BETWEEN ARYL(HETEROARYL) IODIDES AND TRICYCLOPROPYLBISMUTH: EXPEDIENT ACCESS TO ARYL CYCLOPROPYLKETONES » - PARTIE EXPÉRIMENTALE
ANNEXE D RAPPORT COMPLET DES ÉTUDES PRÉLIMINAIRES DE MODÉLISATION MOLÉCULAIRE SUR LES COMPOSÉS 132 À 135 EFFECTUÉES PAR LE GROUPE DU PROFESSEUR NICOLAS MOITESSIER
ANNEXE E RAPPORT D'ANALYSE COMPLET DES ÉTUDES DE STABILITÉ MÉTABOLIQUE DES COMPOSÉS 136 À 140 EFFECTUÉES PAR PARAZA PHARMA

ANNEXE F	RAPPORT D'ANALYSE COMPLET DES ÉTUDE	S DE STABILITÉ
METABOLIC PARAZA PH	QUE DES COMPOSES 137, 145 A 148 E1 151 EFF ARMA	ECTUEES PAR
	,	202
ANNEXE G	PARTIE EXPERIMENTALE	
ANNEXE H	SPECTRES	
BIBLIOGRA	PHIE	

LISTE DES SCHÉMAS

Schéma 1.1 Exemples de médicaments approuvés par la FDA contenant un groupement cyclopropyle
Schéma 1.2 Exemples de médicaments contenant un groupement cyclopropyle parmi les plus vendus en 2016
Schéma 1.3 Rétrosynthèse générale de réaction de cyclopropanation vs cyclopropylation
Schéma 1.4 Schéma général de cyclopropanation de type Simmons-Smith et état de transition de « type papillon »
Schéma 1.5 Voies de rétrosynthèse principales d'arylcyclopropanes
Schéma 1.6 Synthèse d'arylcyclopropanes par couplage direct d'halogénures d'aryles et de dérivés métalliques cyclopropyles
Schéma 1.7 Réaction générale de couplage de Kumada-Corriu pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ d'halogénures d'aryles et d'halogénures de cyclopropylmagnésium
Schéma 1.8 Première application du couplage de Kumada-Corriu pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ de bromure de cyclopropylmagnésium et de dithioacétals aromatiques par Luh
Schéma 1.9 Travaux de Schoenebeck sur le couplage sélectif de Kumada-Corriu pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ de chlorure de cyclopropylmagnésium et d'halogénures d'aryles
Schéma 1.10 Réaction générale pour la synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Negishi au départ d'halogénures d'aryles et d'halogénures de cyclopropylzinc

Schéma 1.17 Exemples de molécules actives synthétisées par couplage de Suzuki-Miyaura au départ d'halogénures aromatiques et dérivés de cyclopropylbore17

Schéma 1.21 Synthèse d'arylcyclopropanes par couplage direct de dérivés d'aryles métalliques et d'halogénures de cyclopropyle......20

Schéma 1.25 Réaction générale de couplage de Negishi pour la synthèse d'arylcyclopropanes entre halogénures de zinc aromatiques et halogénures de cyclopropyle
Schéma 1.26 Premier exemple de synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Negishi entre un halogénure de zinc aromatique et un tosylate de cyclopropyle par de Meijere et Salaün
Schéma 1.27 Application du couplage de Negishi entre un halogénure de cyclopropyle et un bromure d'arylzinc pour la formation de la liaison C(sp ²)-cPr du MIV-150
Schéma 1.28 Synthèse d'arylcyclopropanes par réaction d'activation de liens C-H en présence de bromocyclopropylzinc
Schéma 1.29 Synthèse de l'arylcyclopropane 56 par réaction de S _N Ar telle que décrite par Caron et ses collaborateurs
Schéma 1.30 Structure du Milnacipran26
Schéma 1.31 Synthèse de N-cyclopropylanilines par amination réductrice27
Schéma 1.32 Exemples de molécules actives synthétisées par amination réductrice.27
Schéma 1.33 Premier exemple de N-cyclopropylation directe d'atomes d'azote sp ² impliquant le tricyclopropylbismuth par Gagnon

Schéma 1.34 Réaction générale pour la synthèse de dérivés <i>N</i> -cyclopropylés par couplage de type Chan-Lam-Evans
Schéma 1.35 Synthèse d'un analogue du Verapamil par N-cyclopropylation de type Chan-Lam-Evans
Schéma 1.36 Extension du couplage de Chan-Lam-Evans pour la N-cyclopropylation de dérivés azotés à l'utilisation de cyclopropyltrifluoroborate de potassium par McAlpine et Engle
Schéma 1.37 Schéma général de N-cyclopropylation de nucléophiles azotés par substitution formelle de bromocyclopropanes
Schéma 1.38 Exemples d'analogues de molécules biologiquement actives synthétisées par substitution formelle de bromocyclopropanes et d'hétérocycles azotés
Schéma 1.39 Synthèse de dérivés N-cyclopropylés par piégeage d'homoénolates de zinc au départ d'amines et de cyclopropanols par Rousseaux
Schéma 1.40 Synthèse du (±)-GSK2879552 par piégeage d'homoénolates de zinc36
Schéma 1.41 Réaction générale pour la synthèse d'arylcyclopropyléthers par $S_N 2$ au départ de phénol et de bromocyclopropane
Schéma 1.42 Exemples de molécules actives synthétisées par S_N^2 du phénol correspondant sur le bromocyclopropane
Schéma 1.43 Synthèse d'un complexe de ruthénium de type Hoveyda-Grubbs par S_N^2 entre le phénol correspondant et le bromocyclopropane
Schéma 1.44 Synthèse d'analogues d'inhibiteurs de ALK par S _N Ar entre un arène fluoré et le cyclopropanol
Schéma 1.45 Synthèse d'inhibiteur de LRRK2 par S _N Ar entre un arène fluoré et le 1-méthylcyclopropanol

Schéma 1.46 Première application du couplage de Chan-Lam-Evans pour la synthèse d'arylcyclopropyléthers par McAlpine et Engle à partir de phénols et de cyclopropyltrifluoroborate de potassium
Schéma 1.47 Réaction générale pour la synthèse d'arylcyclopropylthioéthers par $S_N 2$ au départ de thiophénols et de bromocyclopropane en présence d'une base forte41
Schéma 1.48 Exemple d'activateur de glucokinase synthétisé par $S_N 2$ au départ du thiophénol correspondant et de bromocyclopropane41
Schéma 1.49 Synthèse de BAY 1000394 par S_NAr entre un arène fluoré et le cyclopropanethiol
Schéma 1.50 Schéma général pour la synthèse d'organobismuthines44
Schéma 1.51 Réactivité des organobismuthines en catalyse au palladium et au cuivre
Schéma 1.52 Travaux de Gagnon pour la synthèse de benzophénones asymétriques par couplage carbonylatif pallado-catalysé au départ d'iodures d'aryles et de triarylbismuthines
Schéma 5.1 Exemples de médicaments contenant un éther d'aryle78
Schéma 5.2 Exemples de molécules actives contenant un groupement arylcyclopropyléther et analogues
Schéma 5.3 Comparaison des mécanismes de type HAT et SET envisagés pour le métabolisme d'arylcyclopropyléthers par les CYP
Schéma 5.4 Aryléthers sélectionnés pour les calculs préliminaires de modélisation moléculaire
Schéma 5.5 Synthèse des arylméthyléthers 136 à 14085
Schéma 5.6 Travaux de Wimalasena sur la N-déalkylation de <i>N</i> , <i>N</i> -dialkylanilines par incubation dans des RLM

.....

Schéma 5.7 Aryléthers sélectionnés pour les études de stabilité métabolique	89
Schéma 5.8 Synthèse des aryléthers 145 à 147 et 151	91
Schéma 5.9 Synthèse du 1-chloro-4-cyclopropoxybenzène 148	91

.

LISTE DES FIGURES

-

Figure 5.1 Potentiels d'oxydation des arylméthyléthers 136 à 140......86

LISTE DES TABLES

Table 1.1 Conditions de réaction pour la N-cyclopropylation de composés azotés par couplage de Chan-Lam-Evans impliquant un dérivé de cyclopropyl-bore **63**......31

Table 5.1 Énergies d'activation ΔG^{\neq} et énergies libres de Gibbs ΔG 132 à 135	des aryléthers
Table 5.2 Temps de demi-vie $t_{1/2}$ des aryléthers 136 à 140	87
Table 5.3 Temps de demi-vie $t_{1/2}$ des aryléthers 137, 145 à 148 et 151	92

.

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

 δ : Déplacement chimique

 ΔG^{\neq} : Énergie d'activation

 ΔG : Énergie libre de Gibbs

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ac : Acétyle

AcOEt : Acétate d'éthyle

Ar : Aryle

bipy : Bipyridine

Bu : Butyle

^{*t*}Bu : *tert*-Butyle

CDPK1 : Calcium-Dependant Protein Kinase 1

cPr : Cyclopropyle

Cy : Cyclohexyle

CYP: Cytochromes P450

d : Doublet

- dba : Dibenzylidèneacétone
- DCE : Dichloroéthane
- DCM : Dichlorométhane
- DMAc : Diméthylacétamide
- DMAP: 4-Diméthylaminopyridine
- DMF : Diméthylformamide
- D.O. : Degré d'oxydation
- dppe : 1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane
- dppf: 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocène
- Et : Éthyle
- équiv : Équivalent
- FDA : Food and Drug Administration
- **GK** : Glucokinase
- HAT : Hydrogen Atom Transfer
- Hz:Hertz
- Hex: Hexane
- HPLC : High Performance Liquid Chromatography
- IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane

*i*Pr : *iso*-Propyle

J: Constante de couplage

LRKK : Kinase à répétition riche en leucine, ou leucine rich-repeat en anglais

LSD1 : Déméthylase-1 spécifique de la lysine

m : Multiplet

Me : Méthyle

Mes : Mésityle

MetAP2 : Aminopeptidase méthionine 2

NMP : N-méthyl-2-pyrrolidone

OTf: Triflate

Ph : Phényle

phen: 1,10-Phénanthroline

Pin : Pinacol

ppm : Partie par million

n-Pr : *n*-Propyle

Pr: Propyle

quant. : Quantitatif

q : Quadruplet

s : Singulet

RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire

R_f: Rapport frontal

RLM : Rat Liver Microsome

sept : Septuplet

SET : Single Electron Transfer

sext : Sextuplet

 $S_N 2$: Subtitution nucléophile d'ordre 2

S_NAr : Substitution nucléophile aromatique

 $t_{1/2}$: Temps de demi-vie

t : Triplet

TBAP : Tétrabutylammonium phosphate

THF: Tétrahydrofurane

tp: Température pièce

URAT1 : Transporteur d'acide urique 1

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

vs : Versus

RÉSUMÉ

Une modification structurale telle que l'introduction d'un groupement cyclopropyle sur un composé organique biologiquement actif affecte peu sa lipophilie et sa perméabilité cellulaire, mais entraîne souvent une augmentation de sa stabilité métabolique, notamment vis-à-vis des cytochromes P450, enzymes impliquées dans de nombreux processus biosynthétiques chez l'être humain et responsables du métabolisme de phase I d'environ 90% des médicaments. Le développement de nouveaux médicaments efficaces pour le traitement de diverses maladies étant essentiel, combiné au grand intérêt du groupement cyclopropyle en chimie médicinale, mettent en évidence la nécessité de développer de nouvelles méthodes de cyclopropylation directes et efficaces afin de construire facilement des « blocs de construction cyclopropane » utiles en synthèse organique.

Dans ce contexte, les travaux de cette thèse de doctorat ont principalement portés sur le développement de nouvelles réactions de cyclopropylation métallo-catalysées impliquant notamment l'utilisation de tricyclopropylbismuth. La réactivité de ce dernier a été utilisée pour la synthèse d'arylcyclpropylcétones par couplage carbonylatif pallado-catalysé au départ d'iodures d'aryle et a également permis de reporter la première utilisation d'une espèce de type trialkylbismuth pour la formation de liaisons Csp³–S lors de la préparation d'arylcyclopropylthioéthers par S-cyclopropylation de thiophénols. En parallèle, une méthode complémentaire de de thiophénols impliquant l'utilisation d'acide S-cyclopropylation cyclopropylboronique a été développée. Enfin, des études de métabolisme d'aryléthers et plus particulièrement d'arylcyclopropyléthers ont été entreprises afin de mettre en lumière l'utilité du groupement cyclopropyle en chimie médicinale.

Mots clés : cyclopropane, cyclopropyle, cyclopropylation, métabolisme, stabilité métabolique, couplage carbonylatif, tricyclopropylbismuth, acide cyclopropylboronique, palladium, cuivre, iodure d'aryle, thiophénol, phénol, arylcyclopropylcétone, arylcyclopropylthioéther, arylcyclopropyléther.

ABSTRACT

A structural modification on a biological organic compound such as the introduction of a cyclopropyl group has minimal impact on its lipophilicity and cellular permeability, but often leads to an increase in its metabolic stability against cytochromes P450, enzymes that are involved in numerous biosynthetic processes in the human body and are responsible for the phase I metabolism of about 90% of drugs. The development of new drugs for the treatment of various diseases is essential. This, combined with the advantages of using the cyclopropyl group in medicinal chemistry, the development of new direct and effective cyclopropylation methods to easily build useful cyclopropyl building blocks in medicinal chemistry is highly needed.

In this context, the work of this thesis has mainly focused on the development of new cyclopropylation reactions involving the use metal-catalyzed of tricyclopropylbismuth. The reactivity of this species has been used for the synthesis of arylcyclopropylketones by pallado-catalyzed carbonylative cross-coupling from aryl iodides. We also reported the first use of a trialkybismuth species for the formation of Csp³-S bonds for the preparation of arylcyclopropylsulfides by S-cyclopropylation of thiophenols. In parallel, we developed a complementary method of S-cyclopropylation of thiophenols using cyclopropylboronic acid. Finally, we conducted metabolism studies of arylethers and arylcyclopropylethers compounds to prove the utility of cyclopropyl group in medicinal chemistry.

Keywords: cyclopropane, cyclopropyl, cyclopropylation, metabolism, metabolic stability, carbonylative cross-coupling, tricyclopropylbismuth, cyclopropylboronic acid, palladium, copper, aryl iodide, thiophenol, phenol, arylcyclopropylketone, arylcyclopropylsulfide, arylcyclopropylether.

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Ce chapitre traitera dans un premier temps l'intérêt du groupement cyclopropyle en chimie médicinale. La distinction entre les réactions de cyclopropanation et de cyclopropylation pour la synthèse de composés cyclopropylés sera ensuite effectuée et les différentes méthodes de cyclopropylation directe pour la formation de liaisons C-, N-, O- et S-cPr pour la synthèse d'arylcyclopropanes ArcPr, de composés (hétéro)aromatiques azotés *N*-cyclopropylés RR'NcPr, d'arylcyclopropyléthers ArOcPr et d'arycyclopropylthioéthers ArScPr respectivement seront passées en revue. Enfin, la chimie des organobismuthines sera brièvement introduite ainsi que leur utilisation dans des réactions métallo-catalysées de couplage direct pour la formation de liaisons C-C et C-hétéroatome ainsi que de couplage carbonylatif.

Le groupement cyclopropane est un cycloalcane de formule brute C_3H_6 constitué de trois atomes de carbone formant le plus petit des cycles aliphatiques qui puisse exister. La force de liaison entre les carbones du cyclopropane est plus faible que celle de liaisons Csp^3-Csp^3 linéaires habituelles. Par ailleurs, les angles de liaisons C-C-C du cyclopropane sont de 60,0°, soit bien inférieurs à la valeur de l'angle des liaisons tétraédriques préférentiellement adoptées par les atomes de carbones sp³, à savoir 109,5°. Cette modification a pour conséquence de générer une grande « tension de cycle » au sein du groupement cyclopropyle cPr, ce qui explique la grande réactivité de ce cycle. En effet, le cyclopropane est susceptible de s'ouvrir, mais ceci n'empêche pas pour autant l'existence de ce type de molécules. Cette tension de cycle a également une influence sur la chimie des cyclopropanes qui ressemble davantage à celle d'une double liaison de type Csp^2-Csp^2 qu'à celle d'un cyclobutane, par exemple.^{1,2}

1.1 Cyclopropane et chimie médicinale

L'utilisation du groupement cyclopropyle dans le développement de molécules biologiquement actives s'est répandue dans les années 1960 en partie grâce à ses propriétés physiques, biophysiques et chimiques uniques.³ En effet, l'introduction d'un groupement cyclopropyle sur une molécule biologiquement active présente plusieurs intérêts, comme l'ajout d'une certaine rigidité conformationnelle (en remplacement d'un "*linker*", par exemple) permettant ainsi d'augmenter le type d'activité biologique souhaitée.⁴ La substitution d'un groupement alkyle linéaire par un cyclopropane quant à elle permet d'augmenter la stabilité métabolique des structures cibles⁵ (augmentation du temps de demi-vie⁶ et du IC_{50}^{7}), menant ainsi à une meilleure efficacité de celles-ci tout en améliorant leur profil pharmaco-cinétique, permettant potentiellement de réduire la dose requise pour atteindre l'effet thérapeutique visé.

En 2014, le groupement cyclopropyle était présent dans 28 médicaments listés par la FDA⁸ contre 59 à ce jour,⁹ entre autres dans le Naltrexone, un antagoniste des opioïdes utilisé pour aider les personnes en état de dépendance aux produits addictifs (alcool, médicaments opiacés) à se libérer de leur accoutumance, le Pitavastatin, un hypocholestérolémiant utilisé pour traiter la dyslipidémie ou encore le Lesinurad, un inhibiteur du transporteur d'acide urique 1 (URAT1) prescrit pour le traitement de l'hyperucémie (Schéma 1.1), démontrant ainsi de l'intérêt grandissant pour le groupement cyclopropyle ces dernières années.



Schéma 1.1 Exemples de médicaments approuvés par la FDA contenant un groupement cyclopropyle

En 2016, 10 des 200 médicaments les plus vendus sur le marché contenaient un cyclopropane,¹⁰ comme par exemple le Sustiva (\$ 1 065 millions), un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH commercialisé par Bristol-Myers Squibb et le Montelukast (\$ 915 millions), un antagoniste des récepteurs des leucotriènes utilisé dans le traitement de l'asthme et dévelopé par Merck à Montréal. Ce dernier faisait également partie des 3 médicaments contenant un groupement cyclopropyle parmi les 200 plus prescrits en 2016¹¹ avec pas moins de 3 6902 000 prescriptions. On recense également la Ciprofloxacine (20 759 000 prescriptions), un antibiotique à large spectre inhibiteur des enzymes topoisomérases II et IV nécessaires à la réplication de l'ADN bactérien commercialisé par Bayer et souvent utilisé pour soigner des infections de la peau, des sinus, des os, du poumon,

de l'abdomen, du rein, de la prostate et de la vessie et le Suboxone (7 598 000 prescriptions), composé de buprénorphine, un analgésique puissant dérivé de la thébaïne, un alcaloïde opioïde, auquel est associé le naloxone, un antagoniste des opioïdes, afin d'éviter le surdosage de ceux-ci, qui agit comme anti-narcotique dans le but de traiter les troubles liés à la consommation d'opiacés, et notamment les symptômes de dépendance (Schéma 1.2).



Schéma 1.2 Exemples de médicaments contenant un groupement cyclopropyle parmi les plus vendus en 2016

1.2 Synthèse et introduction du groupement cyclopropyle

Il existe deux façons d'introduire un groupement cyclopropyle sur une molécule : par réaction de cyclopropanation, qui consiste à construire le cycle cyclopropane à partir de la double liaison correspondante déjà présente sur la molécule cible *via* une réaction de cyclopropanation de type Simmons-Smith, ou par réaction de

cyclopropylation, qui consiste à transférer de manière directe le groupement cyclopropyle sur la molécule visée (Schéma 1.3).



Schéma 1.3 Rétrosynthèse générale de réaction de cyclopropanation vs cyclopropylation

1.2.1 Réactions de cyclopropanation

Les méthodes de cyclopropanation ne permettent pas l'installation de manière directe d'un groupement cyclopropyle puisqu'il est nécessaire de préparer l'alcène correspondant au cyclopropane désiré avant la construction de ce dernier. Néanmoins, elles sont parmi les réactions les plus utilisées pour l'introduction d'un cyclopropane sur une molécule. Simmons et Smith¹² furent les premiers à rapporter l'utilisation de dihalogènométhane dans une réaction métallo-assistée au départ d'oléfines **1** impliquant un carbénoïde de zinc de type ICH₂ZnI (préparé *in situ* à partir de diiodométhane et du couple Zn/Cu) pour la synthèse de cyclopropanes **3**. Ce type de réaction, compatible avec de nombreux groupements fonctionnels, est stéréospécifique et passe par un état de transition de « type papillon » **2** (Schéma 1.4).¹³



Schéma 1.4 Schéma général de cyclopropanation de type Simmons-Smith et état de transition de « type papillon »

Quelques années plus tard, Furukawa et ses collaborateurs,¹⁴ puis Denmark,¹⁵ démontrèrent que l'utilisation de diéthylzinc Et_2Zn permet la formation d'espèces réactives de zinc de type $EtZnCH_2I$ pour le premier et $Zn(CH_2X)_2$ (X = I ou Cl) pour le second, conduisant à la formation de carbénoïdes de zinc plus réactifs. Par la suite, Shi et son équipe¹⁶ ont prouvé l'efficacité du trifluoroacétate d'iodométhylzinc $CF_3CO_2ZnCH_2I$ comme espèce réactive pour la cyclopropanation d'alcènes. Dans les années qui suivirent, de nombreux systèmes furent développés pour augmenter la réactivité des carbénoïdes de zinc dont on peut notamment citer les phénoxydes d'idodométhylzinc $ArOZnCH_2I$ développés par Charette et ses collaborateurs,¹⁷ très efficaces pour la synthèse de cyclopropanes au départ d'alcènes non fonctionnalisés.

Il est également possible d'effectuer la cyclopropanation d'une double liaison en utilisant des composés de type diazos dans des réactions métallo-catalysées. On retrouve en effet différents systèmes diazo/catalyseur selon le type de réaction visée (inter- vs intramoléculaire). On peut, par exemple, citer l'utilisation de diazométhane notamment en présence de sels de palladium(II),¹⁸ de divers diazoalkanes portant un ou deux groupements électro-attracteurs¹⁹ ou encore de vinyldiazoesters.²⁰

Les réactions de cyclopropanation n'étant pas le sujet de cette thèse de doctorat, la littérature de ce type de réaction ne sera pas présentée en détails.

1.2.2 Réactions de cyclopropylation

Les réactions de cyclopropylation permettent l'introduction directe d'un groupement cyclopropyle à partir de différents agents cyclopropylant. Les différentes méthodes de C-, N-, O- et S-cyclopropylation pour la synthèse d'arylcyclopropanes ArcPr, de composés (hétéro)aromatiques *N*-cyclopropylés RR'NcPr, d'arylcyclopropyléthers ArOcPr et d'arylcyclopropylthioéthers ArScPr présentes dans la littérature seront décrites dans les sections 1.2.2.1, 1.2.2.2, 1.2.2.3 et 1.2.2.4.

1.2.2.1 Réactions de C-cyclopropylation : Synthèse d'arylcyclopropanes

D'un point de vue rétrosynthétique, la synthèse d'arylcyclopropanes 6 par réaction de C-cyclopropylation implique inévitablement le bris de la liaison Csp^2 -cPr (Schéma 1.5). De ce fait, deux stratégies de synthèse majeures apparaissent : le couplage direct entre un halogénure aromatique 4 et une espèce métallique cyclopropyle 5 (Schéma 1.5, Voie A), ou le couplage direct entre une espèce métallique aryle 7 et un halogénure de cyclopropyle 8 (Schéma 1.5, Voie B). Ces deux approches seront présentées en détail dans les sections 1.2.2.1.1 et 1.2.2.1.2.



Schéma 1.5 Voies de rétrosynthèse principales d'arylcyclopropanes

1.2.2.1.1 Réactions de couplage croisé entre halogénures aromatiques et dérivés métalliques cyclopropyles

Le couplage direct entre un halogénure d'aryle 4 et un dérivé métallique cyclopropyle 5 est l'une des approches synthétiques de C-cyclopropylation les plus simples et les plus répandues pour la synthèse d'arylcyclopropanes 6 (Schéma 1.6).



Schéma 1.6 Synthèse d'arylcyclopropanes par couplage direct d'halogénures d'aryles et de dérivés métalliques cyclopropyles

Dans cette transformation, la « partie aryle » joue le rôle d'électrophile et la « partie cyclopropyle » celle de nucléophile.

1.2.2.1.1.1 Couplage de Kumada-Corriu : Utilisation d'halogénures de cyclopropylmagnésium

Dans un premier temps, il est possible d'accéder aux arylcyclopropanes 6 par réaction de couplage croisé de Kumada-Corriu. Découverte en 1971,²¹ cette réaction implique le couplage entre un halogénure aromatique 4 et un réactif de Grignard de type halogénure de cyclopropylmagnésium 7 et est généralement catalysée au palladium ou au nickel (Schéma 1.7).



Schéma 1.7 Réaction générale de couplage de Kumada-Corriu pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ d'halogénures d'aryles et d'halogénures de cyclopropylmagnésium

La première application du couplage de Kumada-Corriu à la synthèse directe d'arylcyclopropanes a été rapportée en 1989 par le groupe de Luh²² pour la synthèse d'arylbutadiènes **10** au départ de dithioacétals aromatiques **8** et d'un large excès de bromocyclopropylmagnésium **9** en présence d'une quantité catalytique de dichlorobis(triphenylphosphine)nickel(II) avec de bons rendements compris entre 63 et 70% (Schéma 1.8). En parallèle du couplage de Kumada-Corriu permettant la formation de la liaison Csp²-cPr a lieu le clivage du groupement dithioacétal qui mène à la formation de la partie butadiène du produit de couplage **10**. En effet, l'intermédiaire résultant du clivage d'une des liaisons C–S du thioacétal par le complexe de nickel(II) va réagir avec une molécule du réactif de Grignard **9** pour former un intermédiaire cyclopropylmétallique de nickel(II).²³ Le réarrangement de ce dernier permettrait ainsi de générer l'intermédiaire homoallylique de nickel(II)



Schéma 1.8 Première application du couplage de Kumada-Corriu pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ de bromure de cyclopropylmagnésium et de dithioacétals aromatiques par Luh

Depuis, de nombreux exemples de couplage croisé de Kumada-Corriu entre des halogénures, triflates ou tosylates d'aryles ArX (X = I, Br, Cl, OTf, ou OTs) et des halogénures de cyclopropylmagnésium cPrMgX' (X' = Br ou Cl) promu par des

catalyseurs de palladium, nickel, fer ou chrome ont été développés pour la synthèse directe et efficace d'arylcyclopropanes.²⁴

On peut notamment citer les travaux de Schoenebeck et ses collaborateurs qui ont rapporté en 2017 le premier exemple d'alkylation pallado-catalysée chimiosélective de liaison Csp^2 –Br *vs* Csp^2 –Cl et Csp^2 –OTf. L'utilisation du dimère de palladium(I) **13** permet en effet le couplage entre le bromure d'aryle **11** et le chlorure de cyclopropylmagnésium **12** pour la synthèse de l'arylcyclopropane correspondant **14** avec un rendement de 74% et ce de manière tout à fait sélective de la liaison C–Br (Schéma 1.9, équation 1).²⁵ Deux années plus tard, le même groupe de recherche a décrit l'utilisation du trimère cationique de palladium **16** comme catalyseur pour le couplage croisé sélectif de liaison C–I *vs* C–Br. Le couplage entre l'iodure d'aryle **15** et le réactif de Grignard **12** en présence du trimère de palladium **16** permet effectivement la formation sélective de l'arylcyclopropane **17** avec un très bon rendement de 78% (Schéma 1.9, équation 2).²⁶



Schéma 1.9 Travaux de Schoenebeck sur le couplage sélectif de Kumada-Corriu pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ de chlorure de cyclopropylmagnésium et d'halogénures d'aryles

Des études computationnelles ont permis de mettre en évidence que la sélectivité de la réaction de couplage aurait lieu lors de l'étape d'addition oxydante. En effet, les calculs d'énergies d'activation lors de l'étape d'addition oxydante montrent que celle-ci est nettement plus facile dans la liaison Csp²–Br en comparaison aux liaisons Csp²–Cl et Csp²–OTf avec une différence d'énergie d'activation $\Delta\Delta G^{\neq}$ de 5,8 et 2,8 kcal.mol⁻¹ respectivement. De plus, ces calculs ont mis en lumière que la barrière d'activation pour effectuer l'addition oxydante d'un halogénure de phényle en présence du trimère de palladium **16** augmenterait avec l'énergie de dissociation de la liaison Ph–X ($\Delta G^{\neq} = 30,7$ kcal.mol⁻¹ pour X = I, 38,8 pour X = Br et 45,3 pour X = Cl), ce qui expliquerait la grande sélectivité du couplage.

Bien que permettant la synthèse d'arylcyclopropanes directe et efficace, et ce avec de bons rendements de réaction, le couplage de Kumada-Corriu présente un champ d'application restreint, dû à l'utilisation de réactifs de Grignard limitant ainsi la présence de certains groupements fonctionnels comme des groupements carbonyles qui seraient susceptibles de réagir dans les conditions de réaction de couplage.

1.2.2.1.1.2 Couplage de Negishi : Utilisation d'halogénures de cyclopropylzinc

Historiquement, c'est en 1977 que Negishi décrit le premier exemple de couplage du même nom impliquant une espèce organozincique pour la synthèse d'ènynes conjugués au départ de dérivés alcynylzinciques et d'halogénures d'alcènes.²⁷

Appliquée au couplage entre un halogénure aromatique 4 et un dérivé cyclopropylzincique 18, la réaction de Negishi permet la formation de

l'arylcyclopropane correspondant 6 par catalyse au palladium ou au nickel (Schéma 1.10).



Schéma 1.10 Réaction générale pour la synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Negishi au départ d'halogénures d'aryles et d'halogénures de cyclopropylzinc

Le premier exemple de couplage de Negishi pour la synthèse d'arylcyclopropanes a été rapporté en 1989 par Campbell et ses collaborateurs²⁸ pour la préparation du 2-amino-3-cyclopropylbenzonitrile **21** au départ du bromure d'aryle **19** et 2.0 équivalents du bromocyclopropylzinc **20** avec un excellent rendement de 98% (Schéma 1.11). Il est intéressant de constater que cette réaction a été effectuée en présence d'un groupement amine en position *ortho*- de l'atome de brome qui réagit probablement avec un premier équivalent de bromure de cyclopropylzinc désactivant ainsi le substrat par résonance de la charge négative dans le cycle aromatique.



Schéma 1.11 Première application du couplage de Negishi pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ de bromure de cyclopropylzinc et de bromures d'aryles par Campbell

Quelques exemples de couplage de Negishi catalysés au palladium ou au nickel pour la synthèse efficace d'arylcyclopropanes ont été développés ces dernières décennies
entre des halogénures et triflates d'aryles ArX (X = I, Br, Cl ou OTf) et des halogénures de cyclopropylzinc cPrZnX' (X' = Br ou Cl).²⁹

Par exemple, le groupe de Greszler a décrit en 2017 la synthèse de 1-arylcyclopropane carboxylates 23 par couplage croisé catalysé au palladium(0) de Negishi entre les halogénures d'aryles 4 et les dérivés de bromocyclopropylzinc 22 avec de très bons rendements compris entre 72 et 93% (Schéma 1.12).³⁰ Les conditions douces du couplage combinées à la nature des dérivés organozincinques 22 dérivés qui sont en réalité des réactifs de Reformatsky des 1-bromocyclopropanecarboxylates correspondants, offrent une grande compatibilité de fonctionnalités pour la synthèse de 1,1'-cyclopropanecarboxylates disubstitués 23, une unité structurelle couramment rencontrée dans des composés bioactifs.³¹ Il s'agit d'ailleurs du seul exemple de couplage de Negishi pour la synthèse d'arylcyclopropanes rapporté qui possède un large champ d'application.



Schéma 1.12 Travaux de Grezler pour la synthèse d'arylcyclopropanes à partir d'halogénures d'aryles et de bromures de cyclopropylzinc

Enfin, Alcázar et ses collaborateurs ont récemment rapporté la synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Negishi catalysé au palladium³² ou au nickel³³ entre des bromures d'aryles et des bromures de cyclopropylzinc en chimie de flux avec des rendements modérés à excellents.

Malgré les bons rendements de synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Negishi, cette méthode montre souvent un champ d'application restreint, ce qui en limite l'utilisation.

1.2.2.1.1.3 Couplage de Stille : Utilisation de tributyl(cyclopropyl)stannanes

Bien que très peu décrite dans la littérature, la formation de liaison C–cPr pour la synthèse d'arylcyclopropanes est également possible par réaction de couplage pallado-catalysée de Stille entre des halogénures aromatiques ArX (X = I ou OTf) 4 et des tributyl(cyclopropyl)stannanes³⁴ 24 (Schéma 1.13).³⁵



Schéma 1.13 Réaction générale de couplage de Stille pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ d'halogénures d'aryles et de tributyl(cyclopropyl)stannanes

Cette stratégie a notamment été utilisée pour la formation de l'intermédiaire 27 lors de la synthèse d'analogues 28 d'inhibiteurs de l'aminopeptidase 2 de méthionine MetAP2 à partir du bromure d'aryle 25 et du tributyl(cyclopropyl)stannane 26 avec un rendement moyen de 53% (Schéma 1.14).³⁶



Schéma 1.14 Application du couplage de Stille entre bromoaryles et tributyl(cyclopropyl)stannanes pour la synthèse d'analogues d'inhibiteurs de MetAP2

La toxicité avérée des dérivés d'étain et l'utilisation (sub)stoechiométrique de ceux-ci combinées aux faibles rendements de réaction pour la synthèse d'arylcyclopropanes rendent la réaction de couplage croisé de Stille peu attrayante pour la synthèse de ce type de composés.

1.2.2.1.1.4 Couplage de Suzuki-Miyaura : Utilisation de dérivés de cyclopropylbore

Le premier exemple de couplage catalysé au palladium impliquant des dérivés de bore a été rapporté en 1979 par Suzuki et Miyaura pour la synthèse de diènes conjugués au départ de (*E*)-alcènyles de bore et de bromures d'(*E*)-alcènes en présence d'une quantité catalytique de palladium(0)(tetrakis)(triphenylphosphine) $Pd(PPh_3)_4$ et d'une base dans le THF.³⁷ La liaison C–B n'étant pas polaire, la présence d'une base lors du couplage de Suzuki-Miyaura est requise afin de former un complexe -ate et ainsi favoriser l'étape de transmétallation.

Appliquée à la synthèse d'arylcyclopropanes 6, la réaction de Suzuki-Miyaura implique le couplage d'un halogénure ou triflate d'aryle ArX (X = I, Br, Cl ou OTf) 4 avec un dérivé de cyclopropylbore 29 en présence d'un catalyseur de palladium(0) et d'une base (Schéma 1.15).



Schéma 1.15 Réaction générale pour la synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Suzuki-Miyaura

Le premier exemple de couplage croisé de Suzuki-Miyaura appliqué à la synthèse d'arylcyclopropanes a été décrit en 1996 par Marsden à partir d'halogénures aromatiques 4 et de *trans*-cyclopropylboronates **30** pour la synthèse stéréospécifique de *trans*-cyclopropanes disubstitués **31** avec un rendement variant entre 22 et 80% (Schéma 1.16).³⁸ Contrairement aux autres méthodes disponibles de cyclopropanation à cette époque, cette réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura ne nécessitait pas la présence d'un groupement directeur pour la formation de cyclopropanes polysubstitués.





De par la stabilité des dérivés de bore, leur facilité d'accès et leur faible toxicité, de nombreux systèmes ont depuis été développés pour la synthèse d'arylcyclopropanes à

partir d'halogénures ou triflates aromatiques ArX (X = I, Br, Cl ou OTf) et de dérivés d'acides ³⁹ ou d'esters ⁴⁰ cyclopropylboroniques, $cPrB(OH)_2$ et $cPrB(OR)_2$ respectivement, ou encore de cyclopropyltrifluoroborate de potassium $cPrBF_3K$.⁴¹

La réaction de Suzuki-Miyaura étant l'une des réactions les plus utilisées en synthèse organique pour la synthèse de liaisons C–C et représentant près de 50% des réactions pallado-catalysées pour le développement et la synthèse de nouveaux médicaments,⁴² plusieurs exemples d'application ont également été rapportés pour la synthèse et l'étude de molécules biologiquement actives contenant un groupement arylcyclopropane.⁴³ L'inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton, RN486, utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde⁴⁴ et l'inhibiteur de polymérase NS5B du virus de l'hépatite C, GSK852A,⁴⁵ en sont deux exemples (Schéma 1.17).



Schéma 1.17 Exemples de molécules actives synthétisées par couplage de Suzuki-Miyaura au départ d'halogénures aromatiques et dérivés de cyclopropylbore

1.2.2.1.1.5 Autres méthodes

1.2.2.1.1.5.1 Utilisation de tricyclopropylindium

En 1999, Sarandeses et ses collaborateurs ont rapporté l'utilisation du tricyclopropylindium 33 dans des couplages catalysé au palladium(0) avec des halogénures ou triflates d'aryles *para*-substitués 32 pour la synthèse d'arylcyclopropanes correspondants 34 (Schéma 1.18).⁴⁶



Schéma 1.18 Travaux de Sarandeses pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ d'halogénures d'aryle et de tricyclopropylindium

Bien que présentant d'excellents rendements, seuls trois exemples de synthèse d'arylcyclopropanes **34** impliquant l'utilisation de tricyclopropylindium ont été décrits dans la littérature.

1.2.2.1.1.5.2 Utilisation de tricyclopropylbismuth

En 2008, Gagnon et son groupe⁴⁷ ont décrit l'utilisation du tricyclopropylbismuth **35** dans une réaction de couplage croisé catalysée au palladium(0) avec des halogénures et triflates aromatiques **4** pour la synthèse d'arylcyclopropanes **6** (Schéma 1.19). Bien que présentant la synthèse de ces derniers avec des rendements intéressants entre 52 et 85%, cette méthode nécessite néanmoins l'utilisation d'un excès de tricyclopropylbismuth **35**.



Schéma 1.19 Travaux de Gagnon pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ d'halogénures d'aryles et de tricyclopropylbismuth

1.2.2.1.1.5.3 Utilisation de cyclopropyllithium

Enfin, récemment Feringa et ses collaborateurs⁴⁸ ont développé une réaction de couplage croisé palladado-catalysée impliquant des espèces d'alkyllithiums secondaires et ont rapporté la synthèse du 1-cyclopropyl-3-méthoxybenzène et du correspondant de 1-cyclopropylnaphtalène au départ des bromure et cyclopropyllithium 37 des rendements de 55 et 80% respectivement. Ils ont par la suite élargi l'utilisation de cette stratégie de synthèse dans une séquence d'addition-1,2 combinée à un couplage croisé d'amides de Weinreb 36 impliquant deux espèces organolithiées distinctes en présence d'un catalyseur de palladium(0) pour la synthèse de cétones fonctionnalisées 38 (Schéma 1.20).49



Schéma 1.20 Travaux de Feringa sur l'utilisation de cyclopropyllithium pour la synthèse d'arylcyclopropanes

Bien que permettant la synthèse de nombreuses cétones fonctionnalisées, seuls deux exemples impliquant l'utilisation de cyclopropyllihitum **37**, et donc la synthèse d'arylcyclopropanes **38** ont été décrits et ce avec des rendements modestes d'environ 20%. Les faibles rendements ajoutés au champ d'application très restreint de ce couplage mettent ainsi en évidence les limitations de l'utilisation de cyclopropyllihitum pour la synthèse d'arylcyclopropanes.

1.2.2.1.2 Réactions de couplage croisé entre halogénures de cyclopropyle et dérivés métalliques aromatiques

La seconde stratégie disponible pour la synthèse directe d'arylcyclopropanes 6 par réaction de cyclopropylation consiste à effectuer le couplage d'un dérivé métallique aromatique 7 avec un halogénure de cyclopropyle 8 tel qu'illustré au Schéma 1.21.



Schéma 1.21 Synthèse d'arylcyclopropanes par couplage direct de dérivés d'aryles métalliques et d'halogénures de cyclopropyle

Dans ce cas-ci, c'est la partie « cyclopropyle » qui joue le rôle d'électrophile tandis que la partie « aryle » joue le rôle de nucléophile. L'échange de rôle des partenaires de réaction fournit donc une approche complémentaire à celle décrite précédemment pour la synthèse d'arylcyclopropanes.

1.2.2.1.2.1 Couplage de Suzuki-Miyaura : Utilisation de dérivés d'arylbore

La disponibilité commerciale de nombreux acides boroniques aromatiques **39** ajoutée aux nombreuses méthodes disponibles pour la synthèse d'halogénures de cyclopropyle **8** rendent le couplage croisé direct de Suzuki-Miyaura entre ces derniers très attrayant pour la synthèse d'arylcyclopropanes **6** (Schéma 1.22).



Schéma 1.22 Réaction générale de couplage de Suzuki-Miyaura pour la synthèse d'arylcyclopropanes à partir d'acides boroniques aromatiques et d'halogénures de cyclopropyle

C'est en 1996 que Charette et ses collaborateurs⁵⁰ décrivent le premier exemple de couplage croisé pallado-catalysé entre des acides boroniques aromatiques **40** et des iodocyclopropanes **41** pour la synthèse d'arylcyclopropanes **42** en présence d'une quantité catalytique d'acétate de palladium(II) (Schéma 1.23) avec des rendements compris entre 78 et 85%. Seul le couplage entre l'acide *ortho*-tolylboronique et le *trans*-iodocyclopropane **41** présente un faible rendement de 15%. Cependant, l'utilisation de 4.5 équivalents de fluorure de césium dans le DMF à la place du carbonate de potassium et du chlorure de tetrabutylammonium dans un mélange DMF:H₂O (4:1) permet l'obtention du produit de couplage correspondant **42** avec un rendement de 80%. De plus, il est à noter que cette réaction rapporte la première insertion de palladium(0) dans une liaison cPr–X.



Schéma 1.23 Première application du couplage de Suzuki-Miyaura à la synthèse d'arylcyclopropanes au départ d'acides boroniques aromatiques par Charette

Pietruszka et ses collaborateurs⁵¹ ont également utilisé une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura pour la formation de liaison C-cPr pour la synthèse d'esters cyclopropylboroniques fonctionnalisés avec des rendements modestes à très bons entre 30 et 87%.

Finalement, Arisawa, Shuto et leurs collaborateurs⁵² ont rapporté le premier couplage métallo-catalysé entre une espèce alkyle tertiaire électrophile et une espèce aromatique nucléophile. En effet, le couplage de Suzuki-Miyaura catalysé au nickel entre un acide boronique aromatique **40** et l'iodocyclopropane **43** mène au produit de couplage correspondant **44** avec des rendements de 60 à 88% permettant ainsi la préparation de cyclopropanes trisubstitués (Schéma 1.24).



Schéma 1.24 Couplage de Suzuki-Miyaura pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ d'idocyclopropanes tertiaires et d'acides boroniques aromatiques

Malgré l'efficacité évidente du couplage de Suzuki-Miyaura entre un acide boronique aromatique et un halogénure de cyclopropyle pour la synthèse d'arylcyclopropanes de manière directe avec de bons rendements, on ne recense que très peu d'exemples de cette transformation dans la littérature.

1.2.2.1.2.2 Couplage de Negishi : Utilisation d'halogénures d'arylzinc

La préparation d'arylcyclopropanes 6 par réaction de couplage croisé pallado-catalysée de Negishi est également possible entre un halogénure de zinc aromatique 45 et un halogénure de cyclopropyle 8 tel qu'illustré au Schéma 1.25.



Schéma 1.25 Réaction générale de couplage de Negishi pour la synthèse d'arylcyclopropanes entre halogénures de zinc aromatiques et halogénures de cyclopropyle

C'est en 1991 que de Meijere et Salaün⁵³ en ont fait la première démonstration au départ de chlorure de phénylzinc **46** et de 1-vinylcyclopropyl 4-méthylbenzènesulfonate **47** pour la synthèse du (1-vinylcyclopropyl)benzène correspondant **48** avec 66% de rendement (Schéma 1.26).



Schéma 1.26 Premier exemple de synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Negishi entre un halogénure de zinc aromatique et un tosylate de cyclopropyle par de Meijere et Salaün

L'année suivante ils ont rapporté une réaction de couplage similaire à partir du 1-chloro-1-éthynylcyclopropane et du chlorure de phénylzinc **46** pour la formation de l'arylcyclopropane correspondant avec un rendement de 62%.⁵⁴

En 2004, le groupe de Shang⁵⁵ a décrit la synthèse du MIV-150, un puissant inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse du HIV, impliquant notamment une réaction de couplage croisé de Negishi pour la formation de la liaison C-cPr de l'intermédiaire **50** au départ du fluorure d'aryle **48** et de l'iodocyclopropane **49** correspondant avec un rendement de 85% (Schéma 1.27).



Schéma 1.27 Application du couplage de Negishi entre un halogénure de cyclopropyle et un bromure d'arylzinc pour la formation de la liaison C(sp²)–cPr du MIV-150

Cette séquence débute par une *ortho*-lithiation de l'anisole **48** dirigée par le groupement méthoxy suivie d'une transmétallation du lithien généré sur le bromure de zinc. L'arylzinc ainsi obtenu est ensuite couplé à l'iodocyclopropane **49** en présence d'acétate de palladium(II) et d'une triarylphosphite. À noter que cette réaction mène à un produit hautement fonctionnalisé et encombré, ce qui démontre l'efficacité de la réaction.

1.2.2.1.3 Autres méthodes

1.2.2.1.3.1 C-H Activation

Quelques exemples de réaction d'activation de liens C–H pour la synthèse d'arylcyclopropanes sont décrits dans la littérature,⁵⁶ avec à titre d'exemple, les travaux de Ritter et ses collaborateurs⁵⁷ sur la méthylation sélective d'arènes *via* une

séquence de fonctionnalisation C-H radicalaire suivie d'un couplage croisé catalysé au nickel qui ont été étendue à la synthèse d'arylcyclopropanes 6 au départ de composés aromatiques 51 et de bromocyclopropylzinc 20 en présence de Selectfluor II 52 via la formation des bisammoniums 53 avec des rendements entre 48 et 80% (Schéma 1.28).



Schéma 1.28 Synthèse d'arylcyclopropanes par réaction d'activation de liens C–H en présence de bromocyclopropylzinc

1.2.2.1.3.2 Réaction de substitution nucléophile aromatique S_NAr

En 2000, Caron et ses collaborateurs⁵⁸ ont rapporté un exemple de S_NAr pour la synthèse d'arylcyclopropanes au départ du 1-fluoro-2-méthoxybenzène **54** et de cyclopropanecarbonitrile **55** en présence de 1.5 équivalents de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium menant à la formation du nitrile benzylique correspondant **56** avec 47% de rendement (Schéma 1.29). Cette réaction, qui ne requiert pas de catalyseur métallique, débute par la déprotonation du cyanocyclopropane **55** en alpha du groupement nitrile et est suivie par l'attaque en mode S_NAr sur le fluorure d'aryle **54**.



Schéma 1.29 Synthèse de l'arylcyclopropane 56 par réaction de S_NAr telle que décrite par Caron et ses collaborateurs

Un autre exemple a été publié en 2002 par Eaton et ses collaborateurs^{31b} pour la synthèse de Milnacipran, un antidépresseur couramment utilisé (Schéma 1.30).



Schéma 1.30 Structure du Milnacipran

1.2.2.2 Réactions de N-Cyclopropylation : Synthèse de composés (hétéro)aromatiques N-cyclopropylés

1.2.2.2.1 Amination réductrice

La méthode de N-cyclopropylation la plus répandue en chimie médicinale est certainement la réaction d'amination réductrice qui consiste à faire réagir une amine avec un dérivé de cyclopropanone en présence d'un acide et d'un agent réducteur, généralement un hydrure de bore tel que le NaBH₃CN. Le premier exemple de cette réaction pour la formation de liaison N-cPr a été reporté en 1995 par Gillapsy et Lefker⁵⁹ pour la N-cyclopropylation d'amines en présence de 4.0 à 6.0 équivalents de [(1-ethoxycyclopropyl)oxy]trimethylsilane **58** dans l'acide acétique. L'utilisation d'un

large excès du dérivé **58** combinée à la formation majoritaire de biscyclopropylamines ont mené Yoshida et ses collaborateurs ⁶⁰ à développer quelques années plus tard des conditions de réaction plus efficaces et plus atome-économiques pour la formation de *N*-cyclopropylanilines **59** au départ des anilines correspondantes **57** en présence d'un faible excès de **58** avec des rendements de 67 à 92% (Schéma 1.31).



Schéma 1.31 Synthèse de N-cyclopropylanilines par amination réductrice

Cette méthode a notamment été utilisée pour la formation de la liaison N–cPr lors de la synthèse d'analogues d'inhibiteurs de stéraoyl-CoA désaturase 1 (SCD1),⁶¹ d'analogues d'inhibiteurs de kinase du lymphome anaplasique (ALK1)⁶² et de benzotriazoles **60** présentant une activité antibactérienne contres différentes bactéries à Gram positif et Gram négatif ainsi qu'une activité antifongique⁶³ (Schéma 1.32).



Schéma 1.32 Exemples de molécules actives synthétisées par amination réductrice

À noter que la réaction d'amination réductrice ne peut se produire que sur des atomes d'azote hybridés sp³, c'est-à-dire seulement au départ d'amines et anilines. De ce fait, il est nécessaire d'utiliser des méthodes alternatives pour la N-cyclopropylation d'atomes d'azote hybridés sp² comme c'est le cas pour les amides ou certains composés (hétéro)aromatiques azotés.

1.2.2.2.2 Utilisation de tricyclopropylbismuth

La première réaction de N-cyclopropylation directe d'amides, de dérivés d'amides cycliques et d'azoles a été développée par Gagnon et ses collaborateurs en 2007 (Schéma 1.33).⁶⁴ Dans cette réaction, le couplage direct entre un composé azoté **61** et le tricyclopropylbismuth **35** en présence d'acétate de cuivre(II) et de pyridine permet la formation du dérivé *N*-cyclopropylé correspondant **62** avec des rendements modestes à excellents. Cependant, l'utilisation de 2.5 équivalents de tricyclopropylbismuth **35** rend cette méthode peu atome-économique.



Schéma 1.33 Premier exemple de N-cyclopropylation directe d'atomes d'azote sp² impliquant le tricyclopropylbismuth par Gagnon

1.2.2.2.3 Couplage de Chan-Lam-Evans : Utilisation de dérivés de cyclopropylbore

C'est en 1998 que Chan,⁶⁵ Lam⁶⁶ et Evans⁶⁷ rapportent simultanément l'arylation de phénols et de nucléophiles azotés en présence d'acétate de cuivre(II). Quoique

l'application du couplage direct cupro-catalysé de Chan-Lam-Evans entre des composés azotés **63** et des dérivés d'acide cyclopropylboronique **29** soit très attrayante pour la synthèse de dérivés *N*-cyclopropylés **64**, des conditions permettant cette transformation ont mis plusieurs années à apparaître dans la littérature (Schéma 1.34).



Schéma 1.34 Réaction générale pour la synthèse de dérivés N-cyclopropylés par couplage de type Chan-Lam-Evans

Le groupe de Tsuritani⁶⁸ a été le premier à rapporter des conditions pour la transposition de la réaction de Chan-Lam-Evans à l'utilisation d'acide cyclopropylboronique cPrB(OH)₂ pour la N-cyclopropylation d'indoles et d'amides permettant la formation des composés N-cyclopropylés correspondant avec des rendements entre 5 et 93%. Ces conditions de réaction impliquent l'utilisation de 2.0 équivalents d'acide boronique, 10 mol% ou 1.0 équivalent d'acétate de cuivre(II), 3.0 équivalents de DMAP et 1.0 équivalent de NaHMDS dans le toluène à 95°C (Table 1.1, Entrées 1 et 2). Par la suite, Zhu (Table 1.1, Entrée 3),⁶⁹ Reddy (Table 1.1, Entrées 4 et 5),⁷⁰ Hayashi (Table 1.1, Entrée 6)⁷¹ ont développé plusieurs variantes de la procédure de Tsuritani pour la N-cyclopropylation directe de divers composés azotés tels que des indoles (Table 1.1, Entrées 1 et 6), des pyrroles (Table 1.1, Entrées 1 et 2), des amides (Table 1.1, Entrées 1, 2 et 7), des lactones (Table 1.1, Entrées 1 et 2), des phtalimides (Table 1.1, Entrées 1, 2 et 6), des anilines (Table 1.1, Entrée 3), des amines I et II (Table 1.1, Entrée 3) et des pyridinols (Table 1.1, Entrées 4 et 5). En 2013, Taillefer a démontré que l'acide cyclopropylboronique cPrB(OH)₂ pouvait être remplacé par l'ester pinacolique correspondant cPrBPin pour effectuer la N-cyclopropylation d'amides cycliques et acycliques avec de très bons rendements compris entre 37 et 85% (Table 1.1, Entrée 7).⁷²

Ces différentes variantes du couplage de Chan-Lam-Evans pour la N-cyclopropylation de composés azotés impliquent toutes l'utilisation d'acétate de cuivre(II) comme source de cuivre, et d'un ligand azoté de type amine (Table 1.1, Entrées 4, 5 et 7) ou diamine (Table 1.1, Entrées 1, 2 et 3), sauf pour la méthode de Hayashi qui utilise un ligand de type N,O (Table 1.1, Entrée 6). À noter également que cette dernière est la seule méthode impliquant l'utilisation d'une base organique, la pyridine (Table 1.1, Entrée 6), contre une base inorganique pour toutes les autres (Table 1.1, Entrées 1 à 5 et 7). On notera que les conditions de réaction de Reddy permettent d'effectuer la réaction de couplage en micro-ondes et ainsi réduire considérablement le temps de réaction entre 2 et 2.5 h (Table 1.1, Entrée 5) contre 18 à 24 h sans micro-ondes (Table 1.1, Entrée 4).

Entrée	Substrats de départ	63	Conditions de réactions	64	Réf
		(2.0 équiv)		(%)	
1	Indoles	cPrB(OH) ₂	Cu(OAc) ₂ (10 mol %)	5-72	68
	Pyrroles		DMAP (3.0 équiv)		
	Amides		NaHMDS (1.0 équiv)		
	Lactones		toluène, 95 °C		
	Phtalimides		48 h		
2	Indoles	cPrB(OH) ₂	Cu(OAc) ₂ (1.0 équiv)	15-93	68
	Pyrroles		DMAP (3.0 équiv)		
	Amides		NaHMDS (1.0 équiv)		
	Lactones		toluène, 95 °C		
	Phtalimides		16 h		
3	Anilines	cPrB(OH) ₂	Cu(OAc) ₂ (1.0 équiv)	47-99	69
	Amines I		bipy (1.0 équiv)		
	Amines II		Na ₂ CO ₃ (2.0 équiv)		
			DCE, 70 °C		
			2-4 h		
4	Pyridinols	cPrB(OH) ₂	$Cu(OAc)_2$ (1.0 équiv)	30-48	70
			pyridine (5.0 équiv)		
			NaHMDS (1.0 équiv)		
			toluène, 90-95 °C		
			18-24 h		
5	Pyridinols	cPrB(OH) ₂	Cu(OAc) ₂ (1.0 équiv)	65-80	70
			pyridine (5.0 équiv)		
			NaHMDS (1.0 équiv)		
			toluène, 120 °C		
			2-2.5 h, Micro-ondes		

Table 1.1 Conditions de réaction pour la N-cyclopropylation de composés azotés par couplage de type Chan-Lam-Evans impliquant un dérivé de cyclopropylbore **63**

6	Indoles	cPrB(OH) ₂	Cu(OAc) ₂ (10 mol%)	21-83	71
	Phtalimides		$ \underset{HO}{\overset{H}{\longrightarrow}} (10 \text{ mol}\%) $		
			pyridine (3.0 équiv)		
			toluène, 95 °C		
			48 h		
7	Amides	cPrBPin	Cu(OAc) ₂ (1.0 équiv)	37-85	72
			pyridine (3.0 équiv)		
			Cs ₂ CO ₃ (0.5 équiv)		
			toluène, 110 °C		
			24 h		

Cette stratégie de synthèse pour la N-cyclopropylation de composés azotés a d'ailleurs été utilisée lors de la synthèse du composé 67, un analogue du Verapamil, un inhibiteur de *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie responsable de la tuberculose, pour la formation de la liaison N–cPr entre l'amine secondaire correspondante 65 et l'acide cyclopropylboronique 66 en présence d'acétate de cuivre(II) et de bipyridine (Schéma 1.35).⁷³



Schéma 1.35 Synthèse d'un analogue du Verapamil par N-cyclopropylation de type Chan-Lam-Evans

Récemment, McAlpine et Engle⁷⁴ ont découvert que le couplage de Chan-Lam-Evans pour la N-cyclopropylation de composés azotés peut également se faire en présence du cyclopropyltrifluoroborate de potassium 72 comme agent cyclopropylant en remplacement de l'acide cyclopropylboronique sur des dérivés azotés tels que des 2-hydroxybenzimidazoles 68, de 2-benzoxazolones 69, 2-hydroxypyridines 70 et 2-aminopyridines 71 (Schéma 1.36). Les dérivés *N*-cyclopropylés correspondants 73, 74, 75 et 76 sont ainsi obtenus avec des rendements entre 33 et 89%.



Schéma 1.36 Extension du couplage de Chan-Lam-Evans pour la N-cyclopropylation de dérivés azotés à l'utilisation de cyclopropyltrifluoroborate de potassium par McAlpine et Engle

Le développement récent de plusieurs variantes complémentaires du couplage de Chan-Lam-Evans appliqué à la N-cyclopropylation directe de dérivés azotés a permis de rapporter des conditions de couplage simples et compatibles à de nombreux groupements fonctionnels pour la synthèse des groupements *N*-cyclopropylés correspondant avec de bons rendements et un vaste champ d'application.

1.2.2.2.4 Substitution formelle d'halogénocyclopropanes

Ces dernières années, Rubin et ses collaborateurs⁷⁵ ont développé une réaction de substitution nucléophile formelle de bromocyclopropanes substitués 77 avec des nucléophiles azotés 63 tels que des anilines, des amides, des sulfonamides, des

pyrroles, des indoles, des imidazoles, des pyrazoles, des benzimidazoles et des benzotriazoles en présence d'une quantité catalytique d'éther-couronne 18-crown-6 et d'une base forte telle que le *tert*-butoxyde de potassium ou l'hydroxyde de potassium KOH pour la synthèse des dérivés *N*-cyclopropylés correspondants **78** avec des rendements entre 31 et 99% (Schéma 1.37).



Schéma 1.37 Schéma général de N-cyclopropylation de nucléophiles azotés par substitution formelle de bromocyclopropanes

Cette méthode de synthèse pour la formation de liaisons N–cPr a trouvé des applications dans la synthèse d'analogues d'agents anti-prion 79,⁷⁶ et d'inhibiteurs de kinase cycline-dépendante 4 (CDK4) 80^{77} (Schéma 1.38).



Schéma 1.38 Exemples d'analogues de molécules biologiquement actives synthétisées par substitution formelle de bromocyclopropanes et d'hétérocycles azotés

1.2.2.2.5 Piégeage d'homoénolates de zinc

Récemment, Rousseaux et ses collaborateurs ont rapporté une nouvelle méthode de N-cyclopropyalation d'amines 63 par piégeage d'homoénolates de zinc 82 à partir de cyclopropanols substitués 81 et de sels de zinc permettant la formation de *trans*-cyclopropylamines 84 avec de très bons rendements et une bonne

diastéréosélectivité (Schéma 1.39).⁷⁸ En présence d'une base et de sels de zinc, le cyclopropanol **81** subit une ouverture de cycle afin de générer *in situ* l'intermédiaire de type homoénolate de zinc **82** qui va réagir comme électrophile avec l'amine **63** pour former l'intermédiaire iminium de zinc correspondant **83**, qui par fermeture de cycle va permettre la formation de la *trans*-cyclopropylamine **84** majoritaire afin de minimiser les interactions allyliques. Les homoénolates de zinc étant communément utilisés comme nucléophiles, cette transformation permet de mettre en évidence le caractère amphotère de ces derniers.



Schéma 1.39 Synthèse de dérivés *N*-cyclopropylés par piégeage d'homoénolates de zinc au départ d'amines et de cyclopropanols par Rousseaux

Afin de valider l'utilisation de cette méthode pour des applications dans l'industrie pharmaceutique, la synthèse du (±)GSK2879552, un inhibiteur de déméthylase-1 spécifique de la lysine (LSD1) présentement en essai clinique pour le traitement du cancer du poumon à petites cellules, a été effectuée à partir de l'amine **85** et du *trans*-2-phénylcyclopropanol **86** *via* la génération de l'intermédiaire homoénolate de zinc correspondant (Schéma 1.40).



Schéma 1.40 Synthèse du (±)-GSK2879552 par piégeage d'homoénolates de zinc

1.2.2.3 O-Cyclopropylation de phénols : Synthèse d'arylcyclopropyléthers

1.2.2.3.1 Substitution nucléophile d'ordre 2

La méthode la plus recensée pour la synthèse d'arylcyclopropyléthers 89 est sans doute la réaction de S_N2 au départ de phénols 87 et de bromocyclopropane 88 (Schéma 1.41).



Schéma 1.41 Réaction générale pour la synthèse d'arylcyclopropyléthers par $S_N 2$ au départ de phénol et de bromocyclopropane

Cette stratégie a notamment été utilisée pour la formation de la liaison O–cPr lors de la synthèse d'analogues de la curcumine 90,⁷⁹ d'analogues de récepteurs antagonistes $\alpha_{1a/1d}$ -sélectifs pour le traitement des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate et des voies urinaires basses 91⁸⁰ et d'analogues d'inhibiteurs de kinase du lymphome anaplasique (ALK) 92⁸¹ (Schéma 1.42).



Schéma 1.42 Exemples de molécules actives synthétisées par S_N2 du phénol correspondant sur le bromocyclopropane

La synthèse de l'intermédiaire arylcyclopropyléther 94 utilisé pour la préparation du complexe de ruthénium de type Hoveyda-Grubbs 96 a également été effectuée par $S_N 2$ du bromocyclopropane 88 par le phénol 93 avec un rendement de 53% (Schéma 1.43).⁸²



Schéma 1.43 Synthèse d'un complexe de ruthénium de type Hoveyda-Grubbs par S_N2 entre le phénol correspondant et le bromocyclopropane

La réaction de $S_N 2$ d'un phénol sur le bromocyclopropane mène souvent à la formation des arylcyclopropyléthers correspondants avec des rendements moyens. De

plus, elle nécessite l'utilisation d'une base forte et/ou de hautes températures, la rendant ainsi peu attrayante pour la O-cyclopropylation de phénols portant des groupements fonctionnels sensibles à ces conditions de réaction.

1.2.2.3.2 Substitution nucléophile aromatique S_NAr

Il est possible d'envisager la synthèse d'arylcyclopropyléthers *via* une réaction de S_NAr entre un halogénure aromatique et du cyclopropanol. Toutefois, la littérature ne recense que deux exemples de formation de liaison ArO–cPr par S_NAr . Premièrement pour la synthèse de l'arylcyclopropyléther **99** entre le fluoroarène **98** et le cyclopropanol **97** en présence de *tert*-butoxyde de potassium avec d'excellents rendements de 85 à 95% (Schéma 1.44). L'intermédiaire **99** est ensuite utilisé dans la préparation de 2-cyclopropoxyanilines **100**, des analogues d'inhibiteurs de kinase du lymphome anaplasique (ALK).⁸¹



Schéma 1.44 Synthèse d'analogues d'inhibiteurs de ALK par S_NAr entre un arène fluoré et le cyclopropanol

Le second exemple a été rapporté en 2017 pour la synthèse du composé **104**, un inhibiteur efficace et hautement sélectif de LRRK2, une kinase à répétition riche en leucine, ou *leucine rich-repeat* en anglais, le plus fréquent facteur de risque génétique pour la maladie de Parkinson. La S_NAr procède entre le 2-bromo-4-fluoro-1-nitrobenzène **101** et le 1-méthylcyclopropanol **102** pour mener à la formation de

l'intermédiaire arylcyclopropyléther 103 avec un excellent rendement de 87 % (Schéma 1.45).⁸³



Schéma 1.45 Synthèse d'inhibiteur de LRRK2 par S_NAr entre un arène fluoré et le 1-méthylcyclopropanol

Bien que présentant de très bons rendements pour la synthèse d'arylcyclopropyléthers, et ce même au départ de cyclopropanol substitué sur le carbone en alpha de l'atome d'oxygène, cette stratégie nécessite l'utilisation d'une base forte. De plus, la présence indispensable d'un groupement électro-attracteur sur le cycle aromatique de l'arène fluoré est une contrainte supplémentaire à prendre en compte lors de la transformation, expliquant fort probablement l'utilisation de celle-ci en tout début de synthèse pour la formation de l'unité arylcyclopropyléther lors de la préparation des composés **100** et **104**.

1.2.2.3.3 Couplage de Chan-Lam-Evans : Utilisation de dérivés de cyclopropylbore

La synthèse d'arylcyclopropyléthers par O-cyclopropylation de phénols *via* transposition des conditions de N-cyclopropylation avec des dérivés de bore cyclopropyles semble en apparence évidente et simple. Toutefois, des conditions permettant d'effectuer cette réaction sont apparues dans la littérature plus de 10 ans après la publication des premières méthodes de N-cyclopropylation. En effet, en 2018,

McAlpine et Engle⁷⁴ ont découvert, après des études intensives, que la O-cyclopropylation de phénols **87** peut être effectuée en utilisant le cyclopropyltrifluoroborate de potassium **72** comme agent cyclopropylant (Schéma 1.46).



Schéma 1.46 Première application du couplage de Chan-Lam-Evans pour la synthèse d'arylcyclopropyléthers par McAlpine et Engle à partir de phénols et de cyclopropyltrifluoroborate de potassium

Comme pour les réactions de couplage direct de Chan-Lam-Evans, notamment pour la N-cyclopropylation, la réaction est catalysée par une espèce de cuivre(II), ici l'acétate de cuivre(II), en présence d'une base inorganique, le carbonate de potassium et d'un ligand azoté de type diamine, en l'occurence la phénanthroline, permettant d'augmenter la solubilité et la stabilité du catalyseur de cuivre, sous atmosphère d'oxygène. La particularité de cette réaction réside dans l'utilisation d'un système de solvant binaire constitué de toluène et d'eau dans un ratio de 3:1. Ces conditions uniques et sans précédents permettent la synthèse d'arylcyclopropyléthers **89** dans des rendements variant entre 27 et 84%. De plus, la simplicité de la méthode ainsi que la tolérance à de nombreux groupements fonctionnels rendent ce protocole très attrayant pour la synthèse de composés hautement fonctionnalisés, et ce particulièrement dans le contexte de la chimie médicinale.

1.2.2.4 S-Cyclopropylation de thiophénols : Synthèse d'arylcyclopropylthioéthers

1.2.2.4.1 Substitution nucléophile d'ordre 2

Seuls trois exemples de synthèse d'arylcyclopropylthioéthers 106 par $S_N 2$ au départ de thiophénols 105 et de bromocyclopropane 88 en présence d'une base forte telle que le *tert*-butoxyde de potassium ou l'hydroxyde de sodium ont été décrits dans la littérature avec des rendements allant de 64% à quantitatif (Schéma 1.47).⁸⁴



Schéma 1.47 Réaction générale pour la synthèse d'arylcyclopropylthioéthers par $S_N 2$ au départ de thiophénols et de bromocyclopropane en présence d'une base forte

Un de ces exemples est rapporté dans la synthèse de l'activateur de glucokinase (GK) 107 pour le traitement du diabète de type 2 (Schéma 1.48).⁸⁵



Schéma 1.48 Exemple d'activateur de glucokinase synthétisé par S_N2 au départ du thiophénol correspondant et de bromocyclopropane

Bien que la réaction de S_N^2 entre un thiophénol **105** et le bromocyclopropane **88** présente la formation des arylcyclopropylthioéthers correspondants **106** dans de très bons rendements, l'utilisation d'une base forte telle que le *tert*-butoxyde de potassium

ou l'hydroxyde de sodium et/ou de hautes températures limitent son utilité à des thiophénols de départ ne contenant pas de groupements fonctionnels sensibles à ces conditions de réaction. C'est d'ailleurs l'une des raisons pour lesquelles l'introduction du groupement cPr dans le composé **107** a été effectuée en tout début de synthèse au départ de benzènethiol et de bromocyclopropane.

1.2.2.4.2 Substitution nucléophile aromatique S_NAr

En 2016, Lücking et ses collaborateurs ont rapporté le seul exemple de S_NAr pour la synthèse de l'arylcyclopropylthioéther **110** au départ du 1-fluoro-4-nitrobenzène **108** et du cyclopropanethiol **109** en présence d'hydrure de sodium avec un rendement de 61% (Schéma 1.49). L'intermédiaire **110** a ensuite été utilisé pour la préparation du composé BAY 1000394, un inhibiteur de kinase pan-cycline dépendante.⁸⁶



Schéma 1.49 Synthèse de BAY 1000394 par S_N Ar entre un arène fluoré et le cyclopropanethiol

L'utilisation d'une base forte combinée à la présence inéluctable d'un groupement électro-attracteur sur l'arène fluoré de départ pour que la réaction de S_NAr fonctionne rendent le champ d'application de cette méthode de synthèse d'arylcyclopropylthioéthers très limité.

Le peu de méthodes de cyclopropylation pour la préparation d'arylcyclopropylthioéthers associé aux limites de champ d'application de celles-ci mettent en évidence la nécessité de développer de nouvelles méthodes de S-cyclopropylation directe de thiophénols efficaces dans des conditions réactionnelles douces et compatibles avec une grande variété de groupements fonctionnels qui pourraient trouver des applications notamment dans un contexte de chimie médicinale.

1.3 Chimie du Bismuth

Le bismuth a été découvert en 1753 par Claude François.⁸⁷ L'atome ⁸³Bi est l'élément le plus lourd du groupe 15 du tableau périodique, aussi appelé les « pnictogènes », dans lequel on retrouve également l'azote, le phosphore, l'arsenic et l'antimoine.

1.3.1 Généralités sur les organobismuthanes

Les organobismuthines correspondent aux composés organométaliques contenant une liaison C–Bi et sont synthétisés à partir de sels de bismuth inorganiques peu coûteux et peu toxiques.⁸⁸ Ils sont divisés en deux classes de composés : les espèces de bismuth trivalent et celles de bismuth pentavalent, dans lesquelles l'atome de bismuth est respectivement à l'état d'oxydation +3 et +5. Concernant les espèces de bismuth(III), on différencie les triaryl- des trialkybismuthines dans lesquelles le bismuth porte des groupements aryles Ar ou plutôt alkyles R respectivement (Schéma 1.50). Tandis que les triarylbismuthines BiAr₃ sont stables à l'air, les trialkybismuthines BiR₃ sont quant à eux pyrophoriques et doivent généralement être isolés par recristallisation ou distillation sous atmosphère inerte.⁸⁹



Schéma 1.50 Schéma général pour la synthèse d'organobismuthines

De nombreuses réactions métallo-catalysées impliquant des organobismuthines sont décrites dans la littérature et peuvent être divisées en deux grandes classes : les réactions de couplage direct catalysées au palladium avec un électrophile pour la formation de liaisons C–C et celles catalysées au cuivre avec un nucléophile pour la formation de liaisons C–hétéroatome (Schéma 1.51).^{88,90}



Schéma 1.51 Réactivité des organobismuthines en catalyse au palladium et au cuivre

Alors que la majorité de ces transformations impliquent des triarylbismuthines,⁸⁸ les exemples au départ de trialkylbismuthines sont encore peu nombreux et sont

généralement limités à quelques exemples de réactions de couplage pallado-catalysées^{47,91} et de réactions de N-alkylation d'amines et anilines en version cupro-catalysée.⁹²

1.3.2 Réactions de couplage carbonylatif en présence de triarylbismuthines

Les triarylbismuthines peuvent également être impliqués dans des réactions de couplage carbonylatif métallo-catalysées pour la synthèse de benzophénones. Le premier exemple de ce type de transformation a été rapporté en 1992 par Uemura et ses collaborateurs⁹³ pour la synthèse de benzophénones symétriques au départ de triarylbismuthines catalysée par le complexe de rhodium(I) [RhCl(CO)₂]₂. En 2016, le groupe de Cai⁹⁴ a publié le premier exemple de couplage carbonylatif impliquant l'utilisation complexe de palladium(II) hétérogène d'un de type [MCM-41-2N-Pd(OAc)₂] pour la synthèse de benzophénones asymétriques entre des triarylbismuthines et des iodoaryles sous atmosphère de monoxyde de carbone avec des rendements compris entre 63 et 94%.⁹⁵ Il est à noter que le catalyseur développé par le groupe de Cai est recyclable et ne requiert pas l'utilisation de phosphine pour effectuer la réaction. L'utilisation de celui-ci a par la suite été étendue à la synthèse de polymères de type polyamides aromatiques par réaction de polymérisation carbonylative.⁹⁶

En 2017, Gagnon et ses collaborateurs ont décrit une méthode de couplage carbonylatif direct catalysé au palladium au départ d'iodures d'aryles 111 et de triarylbismuthines 112 en présence de palladium(0), de carbonate de rubidium et de chlorure de lithium sous atmosphère de monoxyde de carbone pour la synthèse de benzophénones asymétriques (Schéma 1.52).⁹⁷ Cette méthode permet la formation de benzophénones 113 avec des rendements allant de 20 à 99% dans des conditions simples impliquant notamment l'utilisation de Pd(PPh₃)₄, une des sources

commerciales de palladium(0) les plus utilisées pour les couplages pallado-catalysés ce qui la rend tout à fait complémentaire à celle précédemment développée par Cai et ses collaborateurs.



Schéma 1.52 Travaux de Gagnon pour la synthèse de benzophénones asymétriques par couplage carbonylatif pallado-catalysé au départ d'iodures d'aryles et de triarylbismuthines

Bien que quelques exemples de couplage carbonylatif impliquant des triarylbismuthines ont été rapportés, l'exploration de ce type de transformation au départ de trialkylbismuthines mériterait d'être faite afin de développer de nouvelles voies de synthèse de cétones asymétriques.

CHAPITRE II

SYNTHÈSE D'ARYLCYCLOPROPYLCÉTONES PAR COUPLAGE CARBONYLATIF AU DÉPART D'IODURES D'ARYLES ET HÉTEROARYLES ET DE TRICYCLOPROPYLBISMUTH

2.1 Introduction

Les arylcyclopropylcétones représentent une classe de synthons très utiles en synthèse organique et sont impliquées dans de nombreuses réactions permettant l'accès à des motifs moléculaires complexes. Ces blocs de construction sont également fréquemment utilisés pour la synthèse de molécules biologiquement actives, ce qui en fait un motif moléculaire d'un grand intérêt en chimie médicinale. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles méthodes de synthèse pour la préparation de ces synthons. La présente recherche porte sur le développement d'une nouvelle méthode de synthèse d'arylcyclopropylcétones par réaction de couplage carbonylatif entre des iodures d'aryles et hétéroaryles et le tricyclopropylbismuth.

2.2 Article issu de ces travaux

2833

Letter

E. Benoit et al.

Palladium-Catalyzed Carbonylative Cross-Coupling Reaction between Aryl(Heteroaryl) lodides and Tricyclopropylbismuth: Expedient Access to Aryl Cyclopropylketones

Emeline Benoit Julien Dansereau Alexandre Gagnon*

Syn lett

Département de Chimie, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3P8, Canada gagnon.alexandre@ugam.ca

Dedicated to Professor Victor Snieckus on the occasion of his 80th birthday



15 examples
up to 98% yield
compatible with C(0)R,
CHO, CO₂R, NO₂, O₂CR, OR, OTHP, Br, CF₃



Received: 24.05.2017 Accepted after revision: 20.06.2017 Published online: 19.07.2017 DOI: 10.1055/s-0036-1550832; Art ID: st-2017-r0394-I

Abstract The carbonylative cross-coupling reaction between aryl and heteroaryl iodides and tricyclopropylbismuth is reported. The reaction is catalyzed by (SIPr)Pd(allyl)(Cl, a NHC-palladium(II) catalyst, operates under 1 atm of carbon monoxide and tolerates a wide range of functional groups. The use of lithium chloride was found to provide higher yields of the desired aryl cyclopropylketones. The conditions were also applied to the carbonylative cross-coupling of an iodoalkene to afford the corresponding alkenyl cyclopropylketone.

Key words aryl cyclopropylketones, carbon monoxide, carbonylative cross-coupling, NHC ligand, palladium, tricyclopropylbismuth

Aryl cyclopropylketones are highly versatile synthons that can be engaged in a multitude of reactions to prepare architecturally complex molecules. For instance, they have been used in nickel-catalyzed [3+2] cycloadditions with alkynes,¹ nickel-catalyzed dimerization and cross reactions with enones,² homo-Nazarov reactions,³ magnesium chloride induced rearrangements,⁴ reductive ring-opening reactions,⁵ radical ring opening/addition to aldehydes,⁶ Lewis acid mediated opening/condensations to α -ketoesters,⁷ aldehydes,⁸ and imines,⁹ Lewis acid promoted reactions with sulfonamides,¹⁰ mercuric salt promoted iodination/opening reactions,¹¹ nickel-catalyzed borylation reactions,¹² photochemical dimerization reactions,¹³ iodine-induced ring opening/aldol reactions,¹⁴ and rearrangement reactions via their arylhydrazones derivatives.¹⁵

Aryl cyclopropylketones have also been frequently used in medicinal chemistry to prepare biologically active molecules. For example, aryl cyclopropylketones can be found in ciproxifan,¹⁶ an extremely potent histamine H₃ agonist/antagonist, in lead molecules with antifungal¹⁷ or antitubercular activities,¹⁸ in GPR120 agonists,¹⁹ and in dual ligands for melatonin (MT₁/MT₂) and serotonin 5-HT_{2c} receptors.²⁰

Aryl cyclopropylketones are commonly prepared via Lewis acid catalyzed Friedel-Crafts acylation of aromatic substrates with cyclopropanecarbonyl chloride (Scheme 1, A).^{17,21} However, to be efficient, this approach usually requires electronically rich aromatic compounds. In addition, the functional-group compatibility of this approach is usually compromised by the presence of the highly reactive Lewis acid. The addition of aryllithium to cyclopropanecarbonyl chloride²² or cyclopropane carboxylic acid²³ (Scheme 1, B) and cyclopropylmagnesium halide to N,N-dimethyl or N-methyl-N-methoxy benzoyl amides (Scheme 1, C)²⁴ has also been sporadically utilized to access aryl cyclopropylketones. In another approach, aryl cyclopropylketones were obtained by adding cyclopropylmagnesium halides to aryl cyanides in the presence of copper iodide (Scheme 1, D).25 The uncatalyzed addition of arylmagnesium halides⁴ and the metal-catalyzed addition of potassium phenyltrifluoroborate²⁶ and arylboronic acids²⁷ onto cyclopropyl cyanide has also been utilized to prepare aryl cyclopropylketones (Scheme 1, E). Recently, the synthesis of aryl cyclopropylketones through sequential addition of an aryllithium reagent to carbon dioxide followed by cyclopropyllithium in flow chemistry mode has been reported (Scheme 1, F).28 Aryl cyclopropanes can also be prepared via Simmons-Smith or Corey-Chaykovsky cyclopropanation of aryl vinylketones (Scheme 1, G).²⁹ Although methods A-G are frequently used to prepare anyl cyclopropylketones, they are not free of limitations. In fact, many of these approaches require highly reactive organometallic reagents which can severely limit the nature of functional groups that can be present on the substrate.

The preparation of diaryl and aryl alkylketones via carbonylative cross-coupling reaction between aryl halides and organometallic reagents has been extensively documented.³⁰ Surprisingly, however, to the best of our knowledge, aryl cyclopropylketones have never been prepared via
2834

E. Benoit et al.



Scheme 1 Methods A-G: Selected methods for the synthesis of aryl cyclopropylketones. Method H: Synthesis of aryl cyclopropylketones via palladium-catalyzed carbonylative cross-coupling reaction between aryl(heteroaryl) iodides and tricyclopropylbismuth.

carbonylative cross-coupling reaction. This approach would provide an expedient route to this important class of compounds.

Organobismuth compounds are organometallic reagents that contain a C-Bi bond.31 These compounds are roughly divided into two classes: trivalent reagents and pentavalent reagents where bismuth is at the +3 and +5 oxidation state, respectively. Triarybismuthines Ar₃Bi, introduced in 1887 by Michaelis and Polis,32 are air- and moisture-stable and can thus be purified by simple column chromatography. On the contrary, trialkylbismuthines R₃Bi, introduced by Dünhaupt,33 Marquardt34 and Breed35 more than 150 years ago, are usually pyrophoric and must therefore be handled and purified under inert atmosphere. The use of organobismuth compounds in organic synthesis was greatly popularized by Barton and Finet³⁶ in the 1980s and more recently by Rao, 37 Condon, 38 and others. 39

Our group reported a portfolio of methods for the construction of C-C,40 C-N,41 and C-O42 bond using triaryl and trialkyl organobismuth reagents.43 The group of Cai44 and our group45 recently disclosed protocols for the carbonylative cross-coupling reaction of aryl iodides with triarylbismuthines. We envisioned that the carbonylative cross-coupling reaction between aryl halides and tricyclopropylbismuth, a reagent that we introduced in 2007⁴⁶ and used later on in cross-coupling reactions,⁴⁷ could provide a highly expeditive route to aryl cyclopropyl ketones (Scheme 1, H). We would like to report herein our results towards this endeavor.

We began by attempting the reaction between tricyclopropylbismuth (2a) and 4-iodo methyl benzoate (1a) using conditions that we reported for the carbonylative crosscoupling reaction of triarylbismuthines with aryl iodides.45 Using 1.5 equivalents of tricyclopropylbismuth (2a), 5 mol% of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and 2.0 equivalents of rubidium carbonate in the presence of 2.0 equivalents of lithium chloride in DMF at 80 °C under 1 atm of carbon monoxide for six hours, the desired aryl cyclopropylketone 348 was obtained in a meager 26% yield along with 58% of noncarbonylative arylcyclopropane product 4 (Table 1, entry 1), showing that tricyclopropylbismuth is much less reactive than triarylbismuthines under these conditions. With the aim of improving the efficiency of the process, we then embarked on the systematic optimization of every reaction parameter. First, increasing the reaction time to 16 hours led to a higher but still unsatisfactory yield (Table 1, entry 2). Among all the palladium catalysts and ligands that were tested, allyl[1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-2-imidazolidinylidene]-chloropalladium(II) (SIPr)Pd(allyl)Cl provided the highest yield, affording 3 in 87% yield (Table 1, entry 3).49 Andrus demonstrated previously that palladium catalysts containing this NHC ligand efficiently catalyze the carbonylative cross-coupling reaction of aryl diazonium ions with arylboronic acids.⁵⁰ Using conditions from entry 3, we then tested other 'classical' cyclopropyl boron-based donor reagents. Interestingly, and rather surprisingly, cyclopropylboronic acid (2b), cyclopropylboronic acid pinacol ester (2c), potassium cyclopropyltrifluoroborate (2d), and cyclopropylboronic acid MIDA ester (2e) gave no desired product (Table 1, entry 4). Obviously, the use of these reagents in this carbonylative cross-coupling reaction would require extensive optimization of the conditions. Consequently, we continued our journey with tricyclopropylbismuth with the intention of reinvestigating these reagents in the future. Since rubidium carbonate is guite expensive, we then tested other inorganic and organic bases in order to find a cheaper replacement (Table 1, entries 5-9). In the event, we found that potassium carbonate, sodium carbonate, and triethylamine give results comparable to rubidium carbonate. On the contrary, lower yields were obtained with potassium phosphate tribasic and cesium carbonate. Interestingly, the noncarbonylative arylcyclopropane product 4 was observed in small amount with most bases, except with cesium and sodium carbonate. In light of sodium carbonate low cost and its apparent ability to suppress the formation of the undesired noncarbonylative product, we continued our optimization with this inorganic base. Reducing the loading of sodium carbonate to 1.0 equivalent was found to have a considerable negative effect on the yield of the reaction (Table 1, entry 10). Running the reaction in acetonitrile, diox-

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York - Synlett 2017, 28, 2833-2838

the out

0

Letter

ane, toluene, or dimethoxyethane led to a dramatic reduction in the yield of the reaction (Table 1, entries 11–14). We then investigated the effect of lithium chloride and found a minor erosion in the yield of the reaction upon using 1.0 equivalent of LiCl (Table 1, entry 15) or no LiCl (Table 1, entry 16). We also found that the efficiency of the reaction was preserved when 1.0 equivalent of tricyclopropylbis-

Syn lett

muth was used in place of 1.5 equivalents (Table 1, entry 17). Reducing the loading of tricyclopropylbismuth further to 0.5 equivalents led to a considerable drop in the yield of the reaction, showing that the ability of the second cyclopropyl group to transfer is lower than the first (Table 1, entry 18). Optimization of the reaction temperature showed that it could be reduced from 80 °C to 40 °C (Table 1, entry

 Table 1
 Optimization of the Reaction Conditions for the Palladium-Catalyzed Carbonylative Cross-Coupling Reaction between Cyclopropyl Reagents

 2a-e and 4-lodo- (1a), 4-Bromo- (1b), and 4-Triffyl (1c) Methylbenzoate



* Yields of isolated pure products.

^b RSM = recovered starting material.

^c Na₂CO₃ (1.0 equiv). ^d LiCl (1.0 equiv).

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York - Synlett 2017, 28, 2833-2838

0

50

Letter

E. Benoit et al.

19) but not room temperature (Table 1, entry 20). The reaction time could also be reduced to six hours with a minimum impact on the yield of the reaction (Table 1, entry 21). However, reducing the reaction time to three hours had a dramatic impact on the yield of the reaction (Table 1, entry 22). Last, to our surprise, no reaction was observed when the reaction was performed on aryl bromide **1b** or aryl triflate **1c** (Table 1, entry 23).

Next, using the optimized reaction conditions from Table 1, entry 19 (method A),⁵¹ we investigated the substrate scope of the reaction (Table 2). We also performed every entry using more 'forcing' conditions which involved 1.5 equivalents of tricyclopropylbismuth and 10 mol% of (SIPr)Pd(allyl)Cl (method B)52 at 80 °C. Our studies first demonstrated that the carbonylative cross-coupling reaction can be done on aryl iodides that are para-, meta-, and ortho-substituted (Table 2, entries 1-3) and that possess electron-withdrawing and electron-donating groups (Table 2, entries 4 and 5). Our results also indicate that the reaction tolerates a wide array of functional groups such as a THP-protected phenol (Table 2, entry 6), a dioxolane (Table 2, entry 7), an ester (Table 2, entry 8), a methyl ketone (Table 2, entry 9), an aldehyde (Table 2, entry 10), a pivalate (Table 2, entry 11), and a benzyl-protected alcohol (Table 2, entry 12). Interestingly, the reaction was also found to be compatible with a bromide (Table 2, entry 13), thus offering a handle for further functionalization of the product via other palladium-catalyzed cross-coupling reactions. Heteroaryl iodides could also be successfully engaged in this reaction, as shown by 2-iodothiophene (5n). It is worth mentioning that when the yield of the desired aryl cyclopropylketone 6 was low using method A, substantial amounts of unreacted starting material could often be recovered, accounting for almost complete mass balance in many cases (Table 2, entries 5, 6, 11, 12). Oftentimes, the yield of 6 could be improved by using method B (Table 2, entries 1-3, 5-7, 11, and 12). Surprisingly, in some cases, a reduction in the yield of the aryl cyclopropylketone was observed upon using method B (Table 2, entries 4, 8-10, 13, and 14). In those cases, the noncarbonylative cross-coupling arylcyclopropane 753 was also isolated, suggesting that higher catalyst loading favors both products 6 and 7.

Alkenyl cyclopropylketones are interesting substrates in organic chemistry as they can be used in a variety of reactions.⁵⁴ The carbonylative cross-coupling reaction between cyclopropylmetals and haloalkenes could provide an expedient access to this class of compounds. To the best of our knowledge, this approach has never been explored. To test the transferability of our reaction conditions on alkenyl substrates, we attempted the reaction of *trans*-iodoalkene **8** using method A and obtained the desired alkenyl cyclopropylketone **9** in 61% yield (Scheme 2). Method B afforded the product in a similar yield. The full scope of this reaction is currently under investigation in our laboratory and results will be reported in due course.
 Table 2
 Palladium-Catalyzed Carbonylative Cross-Coupling Reaction

 between Aryl(heteroaryl) lodides 5 and Tricyclopropylbismuth (2a)



Entry	(Het)Ar 5	Yield of 6 (%)*	Yield of 7 (%)*	RSM 5 (%) ^b
1	X	6a 14 (A) ^c 66 (B) ^d	7a 0 (A) 0 (B)	5a 46 (A) 14 (B)
2	F ₅ C	6b 51 (A) 62 (B)	7 b 0 (A) 0 (B)	5b 0 (A) 0 (B)
3		6c 26 (A) 89 (B)	7c 0 (A) 0 (B)	5c 0 (A) 0 (B)
4	O-N	6d 93 (A) 44 (B)	7d 0 (A) 43 (B)	5d 7 (A) 0 (B)
5	Bno	6e 34 (A) 54 (B)	7e 0 (A) 0 (B)	5e 65 (A) 0 (B)
6	ТНРО	6f 20 (A) 68 (B)	7f 0 (A) 0 (B)	5f 67 (A) 0 (B)
7	\$D.	6g 12 (A) 57 (B)	7g 0 (A) 29 (b)	5g 61 (A) 0 (B)
8	BORC	6h 82 (A) 64 (B)	7h 0 (A) 21 (B)	5h 18 (A) 0 (B)
9	Ma	61 62 (A) 52 (B)	71 0 (A) 23 (B)	5i 6 (A) 23 (B)
10	H C	6j 92 (A) 36 (B)	7j 0 (A) 29 (B)	5j 5 (A) 0 (B)
11	Pivo	6k 30 (A) 46 (B)	7k 0 (A) 0 (B)	5k 70 (A) 0 (B)
12	V.	61 17 (A) 87 (B)	71 0 (A) 0 (B)	51 78 (A) 11 (B)

Letter

This is a copy of the author's personal reprint

© Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York - Synlett 2017, 28, 2833-2838

0Bn

Letter

Synlett

E. Benoit et al.

Table 2 (continued)						
Entry	(Het)Ar 5	Yield of 6 (%)*	Yield of 7 (%)*	RSM 5 (%) ^b		
13	Br	6m 83 (A) 78 (B)	7m 0 (A) 0 (B)	5m 15 (A) 0 (B)		
14	ST.	6n 90 (A) 58 (B)	7n 0 (A) 0 (B)	5n 6 (A) 0 (B)		

Yields of isolated pure products.
 RSM = recovered starting material.

⁶ Method A: Ar(Het) (1.0 equiv), c-Pr₃Bi (1.0 equiv), (SIPr)Pd(allyl)Cl (5
 ⁶ Method A: Ar(Het) (1.0 equiv), c-Pr₃Bi (1.5 equiv), DMF (0.1 M), 40 °C, 16 h.
 ⁶ Method B: Ar(Het) (1.0 equiv), c-Pr₃Bi (1.5 equiv), (SIPr)Pd(allyl)Cl (10
 mol%), Na₂CO₃ (2.0 equiv), LCl (2.0 equiv), DMF (0.1 M), 80 °C, 16 h.

In summary, we developed a protocol for the carbonylative cross-coupling reaction of tricyclopropylbismuth with aryl and heteroaryl iodides. The reaction operates under simple and mild conditions, requires only 1 atm of carbon monoxide, shows excellent functional-group compatibility, and affords the desired aryl cyclopropylketones in good to excellent yields. The use of lithium chloride as an additive provided higher yields of the desired carbonylative products. Cyclopropylboronic acid, cyclopropylboronic acid pinacol ester, potassium cyclopropyltrifluoroborate, and cyclopropylboronic acid MIDA ester failed to afford the desired carbonylative cross-coupling product. The conditions were transposed to the carbonylative cross-coupling reaction of iodoalkene 8, affording the corresponding cyclopropyl alkenylketone in good vield.



Scheme 2 Palladium-catalyzed cross-coupling reaction between transiodoalkene 8 and tricyclopropylbismuth (2a)

Funding Information

This work was supported by a provincial Fonds de Recherche du Québec, Nature et Technologies (FRONT) team grant and by the Centre in Green Chemistry and Catalysis (CGCC).

Acknowledgment

J.D. thanks UQAM for a FARE and a Fondation Hydro-Québec graduate scholarship. The authors thank Emmanuelle Allouche and Pr. André B. Charette from the chemistry departement of the Université de Montréal for kindly providing iodoalkene 8.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at https://doi.org/10.1055/s-0036-1590832.

References and Notes

- (1) Tamaki, T.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 12067.
- (2) (a) Liu, L.; Montgomery, J. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 5348. (b) Tamaki, T.; Nagata, M.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. Chem. Eur. J. 2009, 15, 10083. (c) Ogoshi, S.; Nagata, M.; Kurosawa, H. J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 5350.
- (3) De Simone, F.; Waser, J. Chimia 2009, 63, 162.
- (4) Blake, K. W.; Gillies, I.; Denney, R. C. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1981.700.
- (5) Degueil-Castaing, M.; Rahm, A. J. Org. Chem. 1986, 51, 1672.
- (6) (a) Enholm, E. J.; Jia, Z. J. J. Org. Chem. 1997, 62, 5248. (b) Enholm, E. J.; Jia, Z. J. J. Org. Chem. 1997, 62, 9159.
- (7) Yang, Y.-H.; Shi, M. J. Org. Chem. 2005, 70, 10082.
- (8) Shi, M.; Yang, Y.-H.; Xu, B. Tetrahedron 2005, 61, 1893.
- (9) (a) Bertozzi, F.: Gustafsson, M.: Olsson, R. Org. Lett. 2002. 4. 3147. (b) Bertozzi, F.; Gustafsson, M.; Olsson, R. Org. Lett. 2002, 4, 4333. (c) Bertozzi, F.; Gundersen, B. V.; Gustafsson, M.; Olsson, R. Org. Lett. 2003, 5, 1551.
- (10) Shi, M.; Yang, Y.-H.; Xu, B. Synlett 2004, 1622.
- (11) Barluenga, J.; Martinez-Gallo, J. M.; Najera, C.; Yus, M. Synthesis 1987. 582
- (12) Sumida, Y.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. J. Org. Chem. 2009, 74, 3196.
- (13) Ranaweera, R. A. A. U.; Weragoda, G. K.; Bain, I.; Watanabe, S.; Abe, M.; Gudmundsdottir, A. D. Phys. Org. Chem. 2014, 137.
- (14) Han, Z.; Uehira, S.; Tsuritani, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. Tetrahedron 2001, 57, 987.
- (15) Salikov, R. F.; Belyy, A. Y.; Tomilov, Y. V. Tetrahedron Lett. 2014, 55, 5936.
- (16) (a) Zaragoza, F.; Stephensen, H.; Peschke, B.; Rimvall, K. J. Med. Chem. 2005, 48, 306. (b) Eleni, P.; Dimitra, J.-L. J. Biomol. Struct. Dyn. 2017, 35, 968.
- (17) Shi, W.; Dan, W.-J.; Tang, J.-J.; Zhang, Y.; Nandinsuren, T.; Zhang, A.-L.; Gao, J.-M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26, 2156.
- (18) Bisht, S. S.; Dwivedi, N.; Chaturvedi, V.; Anand, N.; Misra, M.; Sharma, R.; Kumar, B.; Dwivedi, R.; Singh, S.; Sinha, S. K.; Gupta, V.; Mishra, P. R.; Dwivedi, A. K.; Tripathi, R. P. Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5965.
- (19) Lombardo, M.; Bender, K.; London, C.; Kirkland, M.; Mane, J.; Pachanski, M.; Geissler, W.; Cummings, J.; Habulihaz, B.; Akiyama, T. E.; Di Salvo, J.; Madeira, M.; Pols, J.; Powles, M. A.; Finley, M. F.; Johnson, E.; Roussel, T.; Uebele, V. N.; Crespo, A.; Leung, D.; Alleyne, C.; Trusca, D.; Lei, Y.; Howard, A. D.; Ujjainwalla, F.; Tata, J. R.; Sinz, C. J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26. 5724
- (20) Ettaoussi, M.: Pérès, B.: Errazani, A.: Boutin, I. A.: Caignard, D.-H.; Delagrange, P.; Melnyk, P.; Berthelot, P.; Yous, S. Eur. J. Med. Chem. 2015, 90, 822.
- (21) (a) Handlon, A. L; Schaller, L. T.; Leesnitzer, L. M.; Merrihew, R. V.; Poole, C.; Ulrich, J. C.; Wilson, J. W.; Cadilla, R.; Turnbull, P. ACS Med. Chem. Lett. 2016, 7, 83. (b) Nandinsuren, T.; Shi, W.; Zhang, A.-L.; Bai, Y.-B.; Gao, J.-M. Nat. Prod. Res. 2016, 30, 1166.
- (22) Castelló-Micó, A.; Herbert, S. A.; León, T.; Bein, T.; Knochel, P. Angew. Chem. Int. Ed. 2016, 55, 401.
- (23) Alonso, F.; Lorenzo, E.; Yus, M. J. Org. Chem. 1996, 61, 6058.

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York - Synlett 2017. 28. 2833-2838

personal reprint

5

the author

CODVOT

DIS IS O

Letter

E. Benoit et al.

- (24) (a) Cowart, M.; Faghih, R.; Curtis, M. P.; Gfesser, G. A.; Bennani, Y. L.; Black, L. A.; Pan, L.; Marsh, K. C.; Sullivan, J. P.; Esbenshade, T. A.; Fox, G. B.; Hancock, A. A. J. Med. Chem. 2005, 48, 38. (b) Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Arvanaghi, M. Synthesis 1984, 228.
- (25) Gfesser, G. A.; Faghih, R.; Bennani, Y. L.; Curtis, M. P.; Esbenhade, T. A.; Hancock, A. A.; Cowart, M. D. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 2559.
- (26) Wang, X.; Liu, M.; Xu, L.; Wang, Q.; Chen, J.; Ding, J.; Wu, H. J. Org. Chem. 2013, 78, 5273.
- (27) (a) Wong, Y.-C.; Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. Org. Lett. 2010, 12, 1736. (b) Wang, X.; Wang, X.; Liu, M.; Ding, J.; Chen, J.; Wu, H. Synthesis 2013, 45, 2241. (c) Das, T.; Chakraborty, A.; Sarkar, A. Tetrahedron Lett. 2014, 55, 7198.
- (28) Wu, J.; Yang, X.; He, Z.; Mao, X.; Hatton, T. A.; Jamison, T. F. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 8416.
- (29) (a) Fujii, K.; Misaki, T.; Sugimura, T. Chem. Lett. 2014, 43, 634.
 (b) Paxton, R. J.; Taylor, R. J. K. Synlett 2007, 633.
- (30) (a) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, H. Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 4986. (b) Brennführer, A.; Neumann, H.; Beller, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2009, 48, 4114. (c) Brunet, J.-J.; Chauvin, R. Chem. Soc. Rev. 1995, 24, 89.
- (31) For reviews on organobismuth reagents, see: (a) Gagnon, A.; Dansereau, J.; Le Roch, A. Synthesis 2017, 49, 1707. (b) Condon, S.; Pichon, C.; Davi, M. Org. Prep. Proced. Int. 2014, 46, 89. (c) Finet, J.-P. Chem. Rev. 1989, 89, 1487. (d) Freedman, L D.; Doak, G. O. Chem. Rev. 1982, 82, 15.
- (32) (a) Michaelis, A.; Polis, A. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1887, 20, 54.
 (b) Michaelis, A.; Marquardt, A. Justus Liebigs Ann. Chem. 1889, 251, 323.
- (33) (a) Dünhaupt, F. J. Prokt. Chem. 1854, 61, 399. (b) Dünhaupt, F. Justus Liebigs Ann. Chem. 1854, 92, 371.
- (34) Marquardt, A. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1887, 20, 1516.
- (35) (a) Breed, Dr. Justus Liebigs Ann. Chem. 1852, 82, 106. (b) Breed, Dr. J. Prakt. Chem. 1852, 56, 341.
- (36) Abramovitch, R. A.; Barton, D. H. R.; Finet, J.-P. Tetrahedron 1988, 44, 3039.
- (37) (a) Shimada, S.; Rao, M. L. N. Top. Curr. Chem. 2012, 311, 199.
 (b) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Dasgupta, P. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 4975. (c) Rao, M. L. N.; Talode, J. B. Asian J. Org. Chem. 2016, 5, 98. (d) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. J. Organomet. Chem. 2008, 693, 2494. (e) Rao, M. L. N.; Dhanorkar, R. J. RSC Adv. 2016, 6, 1012. (f) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Banerjee, D. Tetrahedron 2007, 63, 12917. (g) Rao, M. L. N.; Venkatesh, V.; Jadhav, D. N. J. Org55. (h) Rao, M. L. N.; Jadhav, D. N.; Venkatesh, V. Tetrahedron Lett. 2009, 50, 4268.
- (38) (a) Urgin, K.; Aubé, C.; Pichon, C.; Pipelier, M.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Léonel, E.; Dubreuil, D.; Condon, S. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 1894. (b) Urgin, K.; Aubé, C.; Pipelier, M.; Blot, V.; Thobie-Gautier, C.; Sengmany, S.; Lebreton, J.; Léonel, E.; Dubreuil, D.; Condon, S. Eur. J. Org. Chem.; 2013, 117. (c) Cassirame, B.; Condon, S.; Pichon, C. J. Mol. Catal. A.: Chem. 2016, 425, 94. (d) Kutudila, P.; Linguerri, R.; Al-Mogren, M. M.; Pichon, C.; Condon, S.; Hochlaf, M. Theor. Chem. Acc. 2016, 135, 176.
- (39) (a) Wang, T.; Sang, S.; Liu, L.; Qiao, H.; Gao, Y.; Zhao, Y. J. Org. Chem. 2014, 79, 608. (b) Kobiki, Y.; Kawaguchi, S.-I.; Ogawa, A. Org. Lett. 2015, 17, 3490. (c) Matano, Y.; Imahori, H. J. Org. Chem. 2004, 69, 5505. (d) Sueda, T.; Oshima, A.; Teno, N. Org. Lett. 2011, 13, 3996. (e) Robertson, A. P. M.; Burford, N.; McDonald, R.; Ferguson, M. J. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 3480.

- (40) (a) Petiot, P.; Gagnon, A. Heterocycles 2014, 88, 1615. (b) Petiot,
 P.; Gagnon, A. Eur. J. Org. Chem. 2013, 5282. (c) Gagnon, A.;
 Albert, V.; Duplessis, M. Synlett 2010, 2936.
- (41) Petiot, P.; Dansereau, J.; Gagnon, J. RSC Adv. 2014, 4, 22255.
- (42) (a) Ahmad, T.; Dansereau, J.; Hébert, M.; Grand-Maître, C.; Larivée, A.; Siddiqui, A.; Gagnon, A. Tetrahedron Lett. 2016, 57, 4284. (b) Petiot, P.; Dansereau, J.; Hébert, M.; Khene, I.; Ahmad, T.; Samaali, S.; Leroy, M.; Pinsonneault, F.; Legault, C. Y.; Gagnon, A. Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 1322. (c) Crifar, C.; Petiot, P.; Ahmad, T.; Gagnon, A. Chem. Eur. J. 2014, 20, 2755.
- (43) Hébert, M.; Petiot, P.; Benoit, E.; Dansereau, J.; Ahmad, T.; Le Roch, A.; Ottenwaelder, X.; Gagnon, A. J. Org. Chem. 2016, 81, 5401.
- (44) Hao, W.; Liu, H.; Yin, L.; Cai, M. J. Org. Chem. 2016, 81, 4244.
- (45) Dansereau, J.; Gautreau, S.; Gagnon, A. ChemistrySelect 2017, 2, 2593.
- (46) Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabé, F. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 44.
- (47) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Alsabeh, P.; Barabé, F. J. Org. Chem. 2008, 73, 3604.
- (48) Analytical Data for Compound 3
 - Pale yellow solid; $R_f = 0.21$ (10% EtOAc/hexane); mp 62.6 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 8.12$ (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.71–2.62 (m, 1 H), 1.29–1.24 (m, 2 H), 1.11–1.05 (m, 2 H) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 200.4$, 166.4, 141.4, 133.6, 129.9, 128.0, 52.6, 17.8, 12.3 ppm. IR (neat): 2953, 2852, 1720, 1667, 1439, 1407, 1278, 1216, 1107, 1016, 993, 720 cm⁻¹. ESI-HRMS: *m/z* calcd for C₁₂H₁₂O₃: 204.0786; found: 205.0855 [M + H]*.
- (49) For all the details, see the Supporting Information.
- (50) Andrus, M. B.; Ma, Y.; Zang, Y.; Song, C. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 9137.
- (51) Method A

A sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with the aryl halide 1 or 5 (1.0 equiv), Na_2CO_3 (2.0 equiv), anhydrous LiCl (2.0 equiv) and (SIPr)Pd(allyl)Cl (0.05 equiv). Tricyclopropylbismuth (2a, 1.0 equiv) was dissolved in anhydrous DMF (0.1 M) under argon and was added into the sealed tube. CO was bubbled in the reaction mixture for 45 s, then the tube was sealed and heated at 40 °C for 16 h. The reaction mixture was cooled to r.t., transferred in a separatory funnel containing 20 mL of an aq sat. NaHCO₃ solution, and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography to afford the desired aryl cyclopropyl ketone 3 or 6.

(52) Method B

Same as method A except that 1.5 equiv of tricyclopropylbismuth (2a) instead of 1.0 equiv and 0.1 equiv of (SIPr)Pd(allyl)Cl instead of 0.05 equiv were used, and that the reaction was heated at 80 °C instead of 40 °C.

- (53) For a review on arylcyclopropanes, see: (a) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Fader, L. Org. Prep. Proced. Int. 2010, 42, 1. (b) Talele, T. T. J. Med. Chem. 2016, 59, 8712.
- (54) For selected examples of reactions involving alkenyl cyclopropylketones, see: (a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Otsuka, T.; Suzuki, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1988, 61, 2897. (b) De Simone, F.; Saget, T.; Benfatti, F.; Almeida, S.; Waser, J. Chem. Eur. J. 2011, 17, 14527.

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York – Synlett 2017, 28, 2833–2838

2.3 Informations supplémentaires

Les informations supplémentaires concernant les protocoles expérimentaux, les caractérisations ainsi que les spectres RMN ¹H et ¹³C des composés synthétisés sont présentés à l'Annexe A.

2.4 Conclusion

En conclusion, la première réaction de couplage croisé carbonylatif entre des iodures d'aryles et hétéroaryles et le tricyclopropylbismuth pour la synthèse d'arylcyclopropylcétones a été développée avec succès au sein du laboratoire. Cette transformation s'effectue dans des conditions de réaction simples et douces, offre des rendements de réaction bons à excellents et montre une grande compatibilité de groupements fonctionnels. De plus, seul l'emploi de tricyclopropylbismuth comme agent cyclopropylant permet la faisabilité du couplage carbonylatif et ainsi la formation des arylcyclopropylcétones d'intérêt.

2.5 Contributions des auteurs à l'article

La présente auteure a mené à bien l'optimisation complète des conditions de réactions décrites dans la Table 1 et a fait la découverte que l'utilisation du complexe de palladium(II) (SIPr)Pd(allyl)Cl comme pré-catalyseur était cruciale dans la promotion du couplage carbonylatif rapporté afin de génèrer l'espèce catalytique active de plalladium(0). Cette auteure a également réalisé la majorité des expériences présentées dans la Table 2 ainsi que celles décrites dans le Schéma 2. De plus, elle a effectué la recherche bibliographique, préparé les figures de l'article et contribué à la rédaction de celui-ci. Enfin, l'auteure a effectué la rédaction complète de la partie expérimentale ainsi que le traitement des spectres.

Le 2^{ème} co-auteur, Julien Dansereau a accompli la synthèse de quelques composés de la Table 2.

L'auteur de correspondance, le Professeur Alexandre Gagnon, a effectué la rédaction du corps de l'article ainsi que le processus de soumission de celui-ci.

CHAPITRE III

SYNTHÈSE D'ARYLCYCLOPROPYLTHIOÉTHERS AU DÉPART DE THIOPHÉNOLS ET DE TRICYCLOPROPYLBISMUTH

3.1 Introduction

La première synthèse du tricyclopropylbismuth a été rapportée en 2007 par le Professeur Alexandre Gagnon et ses collaborateurs. Son utilité a ensuite été démontrée pour la formation de liaisons C–C par réaction de couplage croisé pallado-catalysée avec des halogènures et triflates d'aryles, mais également dans le développement de la première réaction de couplage catalysée au cuivre pour la formation de liaisons Csp³–Nsp² au départ d'amides cycliques et d'héterocycles azotés.

Le but de cet article est d'étendre la chimie du tricyclopropylbismuth et de développer une nouvelle réaction de S-cyclopropylation directe de thiophénols pour la synthèse d'arylcyclopropylthioéthers, une classe de synthons très utiles en synthèse organique.

3.2 Article issu de ces travaux

Journal of Organometallic Chemistry 893 (2019) 72 77



Communication

First use of an organobismuth reagent in $C(sp^3)$ —S bond formation: Access to aryl cyclopropyl sulfides via copper-catalyzed S—Cyclopropylation of thiophenols using tricyclopropylbismuth



Emeline Benoit, Bianca Bueno, Catherine Choinière, Alexandre Gagnon*

Département de chimie, Université du Québec à Montréal, C. P. 8888, Succursale Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3P8, Canada

ABSTRACT

ARTICLE INFO

Article history: Received 5 April 2019 Received in revised form 25 April 2019 Accepted 30 April 2019 Available online 1 May 2019 The direct S-cyclopropylation of thiophenols using tricyclopropylbismuth is reported. The reaction is catalyzed by copper(II) acetate and operates under mild conditions to afford the corresponding aryl cyclopropyl sulfides in moderate to good yields. This reaction represents the first use of an organobismuth reagent in $C(sp^3)$ -S bond formation.

© 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Organobismuth compounds

Tricyclopropylbismuth Thiophenols Benzenethiols Aryl cyclopropyl sulfides Copper catalysis

1. Introduction

Organobismuth compounds are organometallic species that contain a C-Bi bond and that are easily prepared from inexpensive and low-toxic inorganic bismuth salts [1,2]. Organobismuth compounds are divided in trivalent and pentavalent species where bismuth is at the +3 and +5 oxidation state, respectively. Trivalent bismuth compounds can be further subdivided into triaryl and trialkyl species. While triarylbismuthines are stable to air and can be purified by simple silica gel chromatography, trialkylbismuthines are usually pyrophoric and must be isolated by distillation or recrystallization under inert atmosphere [3]. Triarylbismuthines have been abundantly used in metal-catalyzed reactions [4 6]. For example, our group developed a series of coppercatalyzed N- and O-arylation reactions of NH-containing heterocycles [7], phenols [8] and amino alcohols [9,10] using triarylbismuthines. We also reported various methods for the palladium-catalyzed cross-coupling reaction between triarylbismuthines and aryl and heteroaryl halides and triflates [11]. Examples of metal-catalyzed transformations involving

Corresponding author.
 E-mail address: gagnon.alexandre@uqam.ca (A. Gagnon).

https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.04.032 0022-328X/O 2019 Elsevier B.V. All rights reserved. trialkylbismuthines are much more scarce and are limited to a few scattered reports of copper-catalyzed N-alkylation of anilines and amines [12], and palladium-catalyzed cross-coupling reactions between alkyldiarylbismuthines and arylchlorides [13]. We also published a more comprehensive protocol for the palladium-catalyzed cross-coupling of trialkylbismuthines with aryl and heteroaryl halides and triflates and demonstrated that triarylbismuthines are not prone to β -hydride elimination [14,15].

We disclosed in 2007 the first synthesis of tricyclopropylbismuth 1 by the addition of cyclopropylmagnesium bromide to bismuth chloride (Scheme 1a) [16]. In sharp contrast to most trialkylbismuthines, tricyclopropylbismuth 1 was found to be surprisingly stable to air, suggesting that its chemical behavior might be closer to triarylbismuthines than trialkylbismuthines. To test this hypothesis, we evaluated the ability of tricyclopropylbismuth 1 to replicate the reactivity of triphenylbismuth in copper-catalyzed N-arylation reactions. Using conditions reported by Barton [17] and Chan [18] for the N-arylation of anilines and amides, we developed the first copper-catalyzed N-cyclopropylation reaction of cyclic amides and NH-containing heterocycles 2 leading to $C(sp^3)$ —N bond construction and formation of N-cyclopropylated compounds 3 (Scheme 1b) [16]. We then investigated the use of tricyclopropylbismuth 1 in the construction of $C(sp^3)$ — $C(sp^2)$.





b) Copper-catalyzed N-cyclopropylation of cyclic amides, carbamates and NH heterocycles using tricyclopropylbismuth (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129,



Scheme 1. Synthesis of tricyclopropylbismuth 1 and use in metal-catalyzed N-, C- and S-cyclopropylation reactions.

bonds through palladium-catalyzed cross-coupling reaction with aryl halides and triflates 4 to form arylcyclopropanes 5 (Scheme 1c) [19,20] and its extension to the carbonylative version to generate aryl cyclopropylketones 7 (Scheme 1d) [21]. To further expand the scope of tricyclopropylbismuth 1 in organic synthesis, we opted to explore its use in the cyclopropylation of phenols and thiophenols, which, if successful, would result in the formation of C(sp3)-O and C(sp³)-S bonds. Although we were unable to identify conditions to O-cyclopropylate phenols with tricyclopropylbismuth 1, we discovered that thiophenols 8 could be smoothly S-cyclopropylated under conditions similar to those reported previously by us for the N-cyclopropylation of amides and azoles. We would thus like to report herein our results on the first S-cyclopropylation reaction of thiophenols using tricyclopropylbismuth 1 which also represents the first example of C(sp³)-S bond formation using an organobismuth reagent (Scheme 1e).

Aryl cyclopropyl sulfides are present in numerous biologically active compounds, but in most cases, the sulfur is at an elevated oxidation state. These oxidized derivatives include aryl cyclopropyl sulfoxides [22–25], sulfones [26–28] and sulfoximines [29,30], which can all be prepared by controlled oxidation of the corresponding aryl cyclopropyl sulfides under various conditions. LY-2608204 (10) [31], PSN-GK1 (11) [32] and compound 12 [28] and 13 [27] are investigational drugs that contain an aryl cyclopropyl sulfone and that were developed to treat type 2 diabetes through glucokinase (GK) activation (Fig. 1). Compound 14, which contains an aryl cyclopropyl sulfoximine, increases cytosolic GK levels through binding to glucokinase regulatory protein (GKRP) [25]. Roniciclib (15), also named BAY 1000394, is a pan-cyclin-dependant kinase (CDK) inhibitor that contains an aryl cyclopropyl sulfoximine and that entered phase 2 clinical studies in 2019 in patients with untreated small cell lung cancer extensive disease (EC-SCLC) [30,33].

Aryl cyclopropyl sulfides are also very useful synthons in organic synthesis. For instance, removal of the proton alpha to the sulfur with butyllithium results in the formation of a lithium species which can then react with alkyl halides to afford the corresponding alkylated adducts that can be converted into ketones by treatment

E. Benoit et al. / Journal of Organometallic Chemistry 893 (2019) 72-77



Fig. 1. Biologically active compounds prepared from anyl cyclopropyl sulfides.

with mercuric chloride [34]. Reaction of these lithium cyclopropyl species with aldehydes leads to compounds which rearrange to cyclobutanones [35–37] and 1-arylcyclobutenes [38] by treatment with Lewis or Brønsted acids, and Burgess reagent, respectively. The acid-catalyzed ring expansion of 1-(arylthio)cyclopropylcarbinols to cyclobutanone has been used as a key step in the synthesis of natural products (\pm) -fragranol [39], (\pm) -grandisol [39], (\pm) - α -cuparenone [40] and (\pm) -herbertene [40]. Phenylthiocyclopropanes have also been used as donor-acceptor dipoles in diastereoselective annulation reactions with ketene acetals, leading to complex cyclopentane scaffolds [41].

74

Aryl cyclopropyl sulfides are most frequently prepared by SN2 reaction of arylthiolates with halocyclopropanes [27,28]. However, because of geometric constraints inherent to the three-membered ring which disfavor the planar transition state, these reactions usually require a strong base and high temperatures, thus precluding the presence of many functional groups [42]. An alternative approach for the synthesis of aryl cyclopropyl sulfides consists of adding a cyclopropane thiol to an arylfluoride through a SNAr reaction [30]. However, the necessity of having an electronwithdrawing group on the aromatic scaffold reduces the applicability of this approach in the context of medicinal chemistry and organic synthesis. Other methods to prepare aryl cyclopropyl sulfides include the addition of arylthiols to cyclopropenes [43-46], the cyclization of 1,3-bis(phenylthio)propanes with butyllithium [47], the Brønsted acid-catalyzed arythiol addition/ring contraction to α -hydroxybutanones [48], and the [2 + 1] addition of phenylthio(trimethylsilyl)carbenes to alkenes [49].

The lack of general procedures for the synthesis of aryl cyclopropyl sulfides gave us an impetus to develop a method for the direct S-cyclopropylation of benzenethiols using tricyclopropylbismuth 1. Reported protocols for the S-arylation of thiophenols using pentavalent arylbismuth reagents [50–52] and for the Sarylation of diaryl disulfides using triarylbismuthines [53] comforted us in our hypothesis that 1 could be used as a cyclopropylating agent towards thiophenols to form $C\!(sp^3)\!-\!S$ bonds.

2. Results and discussion

We began by testing the feasibility of S-cyclopropylating 4-tertbutylbenzenethiol 8a with tricyclopropylbismuth 1 using reaction conditions that we developed for the N-cyclopropylation of amides [16]. In the event, treating 8a with 1.2 equivalents of tricyclopropylbismuth 1, 1.0 equivalent of copper(II) acetate and 3.0 equivalents of pyridine under argon atmosphere in dry dichloromethane at 50 °C during 16 h provided the desired aryl cyclopropyl sulfide 9a in 67% yield along with 4% of the diaryl sulfide 16a (Table 1, Entry 1). Replacing pyridine by the more basic triethylamine was well tolerated (Table 1, Entry 2) but using the more hindered 2,6-lutidine led to a drastic erosion in the yield of the reaction (Table 1, Entry 3). Using Cs2CO3 completely shut down the S-cyclopropylation reaction, presumably due to the lack of coordination of the copper species, and afforded instead the corresponding disulfide 16a in quantitative yield (Table 1, Entry 4). Changing the solvent for tetrahydrofuran or conducting the reaction at a higher temperature in dichloroethane negatively impacted the yield of the reaction (Table 1, Entry 5 and 6). Using 2.5 equivalents of tricyclopropylbismuth 1 gave a substantial improvement in the yield of the desired product 9a (Table 1, Entry 7) while reducing the reaction time to 4 h resulted in a less efficient process (Table 1, Entry 8). For every entry, complete consumption of the starting material was observed. This optimization shows that similar conditions can be used for the cyclopropylation of NH- and SH-containing compounds with tricyclopropylbismuth 1.

Because diaryl disulfides are common side products in coppercatalyzed reactions involving benzenethiols and because these substrates are commercially available and do not have the unpleasant smell associated with thiophenols, we attempted the Scyclopropylation reaction directly on bis(4-tert-butylphenyl)

Table 1

Optimization of reaction conditions for the copper catalyzed S cyclopropylation of 4 tert butylbenzenethiol 8a using tricyclopropylbismuth 1.



Standard conditions: 4 tert buryidenzenetnion **Ba**) (1.0 equiv), (24 36) (1) (1.2 equiv), CucOAC)₂ (1.0 equiv), pyriome (5.0 equiv), annyorous dichoromethane (0.1 M), 50 °C, 16 h, argon. • Yields of isolated pure products. For every entry, no starting material was recovered.

Yields of isolated pure products. For every entry, no starting material was recovered.

disulfide **16a**. Unfortunately, using conditions reported by Yasuike and Kurita for the S-arylation of diaryl disulfides [53], we obtained the desired product **9a** in a meager 10% yield (Equation (1)). After unsucessful attempts at improving this process through variation of the reaction conditions, we decided to pursue our work with the Scyclopropylation directly on thipphenols. The proposed mechanism for the copper-catalyzed S-cyclopropylation of thiophenols using tricyclopropylbismuth is based on the one suggested by Barton for the N-arylation of amines using triarylbismuthines [17]. It is also modified according to mechanistic findings published by Stahl for the Evans Chan Lam reaction [55]. Thus, the process would begin by the coordination of pyridine to



Using the optimized reaction conditions from Table 1, entry 7, we then investigated the scope of the reaction and observed that the protocol is applicable to unsubstituted as well as *ortho, meta, para* and disubstituted benzenethiols, giving the desired aryl cyclopropyl thioethers **9b** g in yields ranging from 63 to 92% (Scheme 2). Thiophenols bearing electron withdrawing (compounds **9h 9m**) and donating groups (compound **9n**) were also smoothly cyclopropylated, affording the corresponding products in 41 90% yield. Lastly, it was found that our reaction also tolerates the presence of a methyl ester at the *ortho* position, as indicated by product **90**. Diaryl disulfides were isolated as side products in yields ranging between 1 and 26%.

We next investigated the efficiency of our protocol on an alkylthiol (as opposed to an arylthiol) and found that benzylthiol **17** could be S-cyclopropylated using tricyclopropylbismuth **1** to afford the desired S-cyclopropylated product **18**, albeit in only 35% yield, along with 11% of the disulfide **19** (Equation (2)). Although the yield is very low, this result is nonetheless interesting since there are very few methods to S-cyclopropylate non-aromatic thiols **[43,54]**.

copper(II) acetate to give, in agreement with precedents from the literature, $Cu^{II}(OAc)_2L_n$ where L is a pyridine ligand and where n can be 1,[56,57] 2,[56] 3,[58] or 4[57] (Step i, Scheme 3). Displacement of one pyridine ligand on species (I) by tricyclopropylbismuth would then lead to adduct (II) (step ii) which would undergo disproportionation with copper(II) acetate to generate the copper(III) species (III) that has two acetate ligands and one cyclopropyl group, along with copper(1) acetate and bis(cyclopropyl) bismuth acetate (IV) (step iii). Deprotonation of the arylthiol by pyridine (most likely after complexation to a copper center to lower its pK_a) then affords an arylthiolate which displaces an acetate from species III to provide complex (V) where the copper is simulatenously ligated to an acetate, a thiolate and a cyclopropyl group (step iv). Reductive elimination from this species would then provide the expected S-cyclopropylated thiol along with copper(I) acetate (step v). In many copper-catalyzed arylation reactions, the copper(1) species can be converted back to the active copper(11) catalyst by action of oxygen. However, in our case, since oxygen was found to be detrimental (presumably due to reaction with





Scheme 2. Substrate scope in the copper catalyzed S-cyclopropylation of thiophenols 8 using tricyclopropylbismuth 1. Numbers under parentheses indicate the yield of diaryl disulfide side-product 16

Scheme 3. Proposed mechanism for the copper-catalyzed S-cyclopropylation of thiophenols using tricyclopropylbismuth. 1 – pyridine (C,H,N); n = 1, 2, 3, 4.

tricyclopropylbismuth), this mechanism cannot be drawn as a catalytic cycle. Additionally, it should be emphasized here that although reasonable, this mechanism is nonetheless speculative since there are no detailed studies on copper-catalyzed reactions involving trialkylbismuthines.

3. Conclusion

In summary, we developed the first S-cyclopropylation reaction of thiophenols using tricyclopropylbismuth. The reaction is performed under mild conditions and affords the corresponding aryl cyclopropyl sulfides, a useful class of compounds for medicinal and synthetic organic chemistry, in moderate to good yields. This reaction constitutes the first use of an organobismuth reagent in $C(sp^3)$ - S bond construction.

Acknowledgments

This work was supported by Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. through a Scientific Advancement Grant, by a provincial Fonds de Recherche du Québec, Nature et Technologies (FRQNT) team grant and by the Centre in Green Chemistry and Catalysis (CGCC).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.04.032.

References

- [1] A. Gagnon, J. Dansereau, A. Le Roch, Synthesis 49 (2017) 1707-1745.

- A. Gagnon, J. Dansereau, A. Le Roch, Synthesis 49 (2017) 1707–1745.
 A. Gagnon, E. Benoit, A. Le Roch, Science of Synthesis Updates 4 (2018) 1.
 G. Calingaert, H. Soroos, V. Hnizda, J. Am. Chem. Soc. 64 (1942) 392–397.
 M. Hébert, P. Petiot, E. Benoit, J. Dansereau, T. Ahmad, A. Le Roch, X. Ottenwaelder, A. Gagnon, J. Org. Chem. 81 (2016) 5401–5416.
 S. Sondon, C. Pichon, M. Davi, Org. Prep. Proced. Int. 46 (2014) 89–131.
 S. Shimada, M.L.N. Rao, Top. Curr. Chem. 311 (2012) 199–228.
 P. Petiot, J. Dansereau, A. Gagnon, RSC Adv. 4 (2014) 22255–22259.
 C. Crifar, P. Petiot, T. Ahmad, A. Gagnon, Chem. Eur J. 20 (2014) 2755–2760.
 P. Petiot, J. Dansereau, M. Hébert, I. Khene, T. Ahmad, S. Samaali, M. Leroy, F. Pinsonneault, C.Y. Legault, A. Gagnon, Org. Biomol. Chem. 13 (2015) 1322–1327. F. Pinsonne. 1322–1327.

- [10] T. Ahmad, J. Dansereau, M. Hébert, C. Grand-Maître, A. Larivée, A. Siddiqui, A. Gagnon, Tetrahedron Lett. 57 (2016) 4284-4287.
 [11] P. Petiot, A. Gagnon, Eur. J. Org. Chem. (2013) 5282-5289
- D.H.R. Barton, N. Ozbalik, M. Ramesh, Tetrahedron Lett. 29 (1988) 857–860. O. Yamazaki, T. Tanaka, S. Shimada, Y. Suzuki, M. Tanaka, Synlett (2004) [13]
- 1921-1924. [14]
- A. Gagnon, V. Albert, M. Duplessis, Synlett (2010) 2936–2940. P. Petiot, A. Gagnon, Heterocycles 88 (2014) 1615–1624.
- [16] A. Gagnon, M. St-Onge, K. Little, M. Duplessis, F. Barabé, J. Am. Chem. Soc. 129 (2007) 44-45.
- (2007) 44-45.
 [17] D.H.R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, Tetrahedron Lett. 28 (1987) 887–890.
 [18] D.M.T. Chan, Tetrahedron Lett. 37 (1996) 9013–9016.
- [19] A. Gagnon, M. Duplessis, P. Alsabeh, F. Barabé, J. Org. Chem. 73 (2008) 3604-3607
- A. Gagnon, M. Duplessis, J. Fader, Org. Prep. Proced. Int. 42 (2010) 1-69. [20]

- [20] A. Gagnon, M. Duplessis, L. Fader, Org. Prep. Proced. Int. 42 (2010) 1–69.
 [21] E. Benoiti, J. Dansersau, A. Gagnon, Synlett 28 (2017) 2833–2838.
 [22] X. Gu, X. Li, Y. Chai, Q. Yang, P. Li, Y. Yao, Green Chem. 15 (2013) 357–361.
 [23] S. Meninno, A. Parrella, G. Brancatelli, S. Geremia, C. Gaeta, C. Talotta, P. Neri, A. Lattanzi, Org. Lett. 17 (2015) 5100–5103.
 [24] S. Gan, J. Yin, Y. Yao, Y. Liu, D. Chang, D. Zhu, L. Shi, Org. Biomol. Chem. 15 (2017) 2647–2654.
 [25] N. Micharum, M.H. Nerman, L. Liu, Y. C. Yang, Y. S. Ashton, M.D. Bacharare,
- (2017) 2047-2034.
 [25] N. Nishimura, M.H. Norman, L. Liu, K.C. Yang, K.S. Ashton, M.D. Bartberger, S. Chmait, J. Chen, R. Cupples, C. Fotsch, J. Heimering, S.R. Jordan, R.K. Kunz, L.D. Pennington, S.F. Poon, A. Siegmund, G. Sivits, D.J. Lloyd, C. Hale, D. J.

- LD. Pennington, S.F. Poon, A. Siegmund, G. Sivits, D.J. Lloyd, C. Hale, D. J. St Jean Jr., J. Med. Chem. 57 (2014) 3094–3116.
 [26] J.-B. Feng, J.-L. Gong, X.-F. Wu, RSC Adv. 4 (2014) 29273–29275.
 [27] W. Mao, M. Ning, Z. Liu, Q. Zhu, Y. Leng, A. Zhang, Bioorg, Med. Chem. 20 (2012) 2982–2991.
 [28] A.M. Deshpande, D. Bhuniya, S. De, B. Dave, V.P. Vyavahare, S.H. Kurhade, S.R. Kandalkar, K.P. Naik, B.S. Kobal, R.D. Kaduskar, S. Basu, V. Jain, P. Patil, S.C. Joshi, G. Bhat, A.A. Raje, S. Reddy, J. Gundu, V. Madgula, S. Tambe, P. Shitole, D. Umrani, A. Chugh, V.P. Palle, K.A. Mookhtiar, Eur. J. Med. Chem. 133 (2017) 268 296 133 (2017) 268-286.
- [29] J.-F. Lohier, T. Glachet, H. Marzag, A.-C. Gaumont, V. Reboul, Chem. Co 53 (2017) 2064–2067.
- (30) U. Lücking, R. Jautelat, M. Krüger, T. Brumby, P. Lienau, M. Schäfer, H. Briem, J. Schulze, A. Hillisch, A. Reichel, A.M. Wengner, A.G. Siemeister, Chem-MedChem 8 (2013) 1067–1085.
- [31] ClinicalTrialsgov identifier: NCT01247363: A Study of LY2608204 in Patients
- Chinical Inaisgov Identifier: NC10124/305: A Study of LT2002204 in Fattents with Type 2 Diabetes.
 M.C.T. Fyfe, J.R. White, A. Taylor, R. Chatfield, E. Wargent, R.L. Printz, T. Sulpice, J.G. McCormack, M.J. Procter, C. Reynet, P.S. Widdowson, P. Wong-Kai-In, Diabetologia 50 (2007) 1277–1287.
 M. Reck, L. Horn, S. Novello, F. Barlesi, I. Albert, E. Juhász, D. Kowalski,

- G. Robinet, J. Cadranel, P. Bidoli, J. Chung, A. Fritsch, U. Drews, A. Wagner, R. Govindan, J. Thorac. Oncol. 14 (2019) 701-711.
 [34] C.L. Bumgardner, J.R. Lever, S.T. Purrington, Tetrahedron Lett. 23 (1982)
- 2379-2382 [35] T.W. Kwon, M.B. Smith, Synth. Commun. 22 (1992) 2273–2285.
 B.M. Trost, W.C. Vladuchick, Synthesis 11 (1978), 821-821.
- [36]
- [37] J.H. Byers, T.A. Spencer, Tetrahedron Lett. 26 (1985) 717–720.
 [38] B.M. Trost, D.E. Keeley, H.C. Arndt, M.J. Bogdanowicz, J. Am. Chem. Soc. 99 (1977) 3088-3100
- [39] A.M. Bernard, A. Frongia, F. Secci, G. Delogu, J. Ollivier, P.P. Piras, J. Salaün, Tetrahedron 59 (2003) 9433–9440.
 [40] A.M. Bernard, A. Frongia, F. Secci, P.P. Piras, Chem. Commun. (2005)
- 3853-3855. [41] Y. Horiguchi, I. Suehiro, A. Sasaki, I. Kuwajima, Tetrahedron Lett. 34 (1993)
- 6077-6080.
- [42] E. Masson, F. Leroux, Helv. Chim. Acta 88 (2005) 1375–1386.
 [43] S.I. Kozhushkov, M. Brandl, A. de Meijere, Eur. J. Org. Chem. (1998) 1535-1542
- [44] J.E. Banning, A.R. Prosser, B.K. Alnasleh, J. Smarker, M. Rubina, M. Rubin, J. Org. Chem. 76 (2011) 3968–3986. [45] L. Volta, C.J.M. Stirling, Phosphorus, Sulfur, and Silicon 184 (2009) 1508–1522.
- [46] H.-C. Lin, R.-T. Tsai, H.-P. Wu, H.-Y. Lee, G. A. Lee, Tetrahedron 72 (2016) 184-191
- [47] K. Tanaka, H. Uneme, S. Matsui, A. Kaii, Bull, Chem. Soc. Jpn. 55 (1982)
- [47] K. Tahawa, H. Orlene, S. Marsai, F. Kaji, Ban, Chen, Soc. Jpn. 55 (1992) 2965–2972.
 [48] S. Porcu, A. Luridiana, A. Martis, A. Frongia, G. Sarais, D.J. Aitken, T. Boddaert,
- [40] S. Portu, A. Lundania, A. Martis, A. Prongia, G. Sarias, D.J. Attent, T. Boddaett, R. Guillot, F. Secci, Chem. Commun. 54 (2018) 13547–13550.
 [49] T. Wagner, J. Lange, D. Grote, W. Sander, E. Schaumann, G. Adiwidjaja, A. Adam, J. Kopf, Eur. J. Org. Chem. (2009) 5198–5207.
 [50] D.H.R. Barton, J.-C. Blazejewski, B. Charpiot, D.J. Lester, W.B. Motherwell,
- [50] DHAR, Barton, J.-C. Blazejewski, B. Charpiot, D., Lester, W.B. Molletwein, M.T. Bartos Papoula, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1980) 827–829.
 [51] D.H.R. Barton, J.-C. Blazejewski, B. Charpiot, W.B. Motherwell, J. Chem. Soc., Chem. Commun. (1981) 503–504.
- [52] D.H.R. Barton, J.-C. Blazejewski, B. Charpiot, J.-P. Finet, W.B. Motherwell, M.T. Barros Papoula, S.P. Stanforth, J. Chem. Soc, Perkin Trans 1 (12) (1985) 2667 2675
- [53] S. Yasuike, M. Nishioka, N. Kakusawa, J. Kurita, Tetrahedron Lett. 52 (2011) 6403 6406.
- A.M. Bernard, A. Frongia, P.P. Piras, Synth. Commun. 33 (2003) 801-817. 1551
- S.D. McCann, S.S. Stahl, Acc. Chem. Res. 48 (2015) 1756–1766.
 I.Y. Ahmed, A.L. Abu-Hijleh, Inorg. Chim. Acta 61 (1982) 241–246.
 J.H. Mathews, E.B. Benger, J. Phys. Chem. 19 (1914) 264–268. [56]
- WJ. Evans, J.H. Hain Jr., R.N.R. Broomhall-Dillard, J.W. Ziller, J. Coord. Chem. 47 (1999) 199–209. [58]

3.3 Informations supplémentaires

Les informations supplémentaires concernant les protocoles expérimentaux, les caractérisations ainsi que les spectres RMN ¹H et ¹³C des composés synthétisés sont présentés à l'Annexe B.

3.4 Conclusion

En conclusion, la première réaction impliquant une espèce trialkylbismuth pour la formation de liaisons Csp^3 –S *via* la S-cyclopropylation de thiophénols impliquant le tricyclopropylbismuth a été développée au sein du laboratoire du Professeur Alexandre Gagnon. Cette transformation permet la synthèse directe d'arylcyclopropylthioéthers dans des conditions simples et douces avec des rendements modérés à bons.

3.5 Contribution des auteurs à l'article

La présente auteure a accompli la majorité de l'optimisation des conditions de réaction rapportée dans la Table 1 ainsi que la synthèse de la majorité des composés présentés dans le Schéma 2 et ceux décrits dans les Équations 1, 2 et 3. Elle a également réalisé la recherche bibliographique, préparé les figures de l'article et participé à la rédaction de celui-ci. Enfin, l'auteure a effectué la rédaction complète de la partie expérimentale ainsi que le traitement des spectres.

La 2^{ème} co-auteure, Bianca Bueno a effectué la synthèse de quelques composés du Schéma 2 et a complété la caractérisation de certains composés rapportés dans le Schéma 2.

La 3^{ème} co-auteure, Catherine Choinière a contribué à l'optimisation des conditions de réaction et la caractérisation de quelques composés décrits dans le Schéma 2.

L'auteur de correspondance, le Professeur Alexandre Gagnon a effectué la rédaction du corps de l'article ainsi que le processus de soumission de celui-ci.

CHAPITRE IV

SYNTHÈSE D'ARYLCYCLOPROPYLTHIOÉTHERS AU DÉPART DE THIOPHÉNOLS ET D'ACIDE CYCLOPROPYLBORONIQUE

4.1 Introduction

Les arylcyclopropylthioéthers sont présents dans de nombreuses molécules biologiquement actives, principalement sous leurs formes oxydées telles que les arylcyclopropylsulfones ou arylcyclopropylsulfoximines, par exemple. De plus, ce sont des synthons très utiles en synthèse organique.

Plusieurs exemples de réactions de couplage catalysées au cuivre pour la synthèse de composés *N*-cyclopropylés impliquent des dérivés de cyclopropyl-bore. Nous avons ici souhaité étendre leur utilisation à la S-cyclopropylation de thiophénols pour la formation directe de liaisons Csp^3-S .

4.2 Article issu de ces travaux

BEILSTEIN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

Synthesis of aryl cyclopropyl sulfides through copper-promoted S-cyclopropylation of thiophenols using cyclopropylboronic acid

Emeline Benoit, Ahmed Fnaiche and Alexandre Gagnon*

Letter

Département de chimie, Université du Québec à Montréal, C.P. 8888, Succursale Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3P8, Canada

Email:

Alexandre Gagnon' - gagnon.alexandre@uqam.ca

* Corresponding author

Keywords:

aryl cyclopropyl sulfides; copper(II) acetate; copper catalysis; cyclopropylboronic acid; thiophenols Beilstein J. Org. Chem. 2019, 15, 1162–1171. doi:10.3762/bjoc.15.113

Received: 10 April 2019 Accepted: 22 May 2019 Published: 27 May 2019

This article is part of the thematic issue "Copper-catalyzed reactions for organic synthesis".

Guest Editor: G. Evano

© 2019 Benoit et al.; licensee Beilstein-Institut. License and terms: see end of document.

Abstract

The copper-promoted S-cyclopropylation of thiophenols using cyclopropylboronic acid is reported. The procedure operates under simple conditions to afford the corresponding aryl cyclopropyl sulfides in moderate to excellent yields. The reaction tolerates substitution in *ortho-*, *meta-* and *para-*substitution as well as electron-donating and electron-withdrawing groups. The S-cyclopropylation of a thiophenol was also accomplished using potassium cyclopropyl trifluoroborate.

Introduction

Aryl cyclopropyl sulfides are present in many biologically active compounds, mainly in their oxidized forms. For example, aryl cyclopropyl sulfones have been used in the preparation of glucokinase (GK) activators for the treatment of type 2 diabetes [1-5] while aryl cyclopropyl sulfoximines have been utilized for the synthesis of modulators of glucokinase regulatory protein (GKRP) [6-8]. Roniciclib, also named BAY 1000394, is a pan-cyclin-dependant kinase (CDK) inhibitor that contains an aryl cyclopropyl sulfoximine and that was developed to treat patients with untreated small cell lung cancer [6,9]. Aryl cyclopropyl sulfides 1 are also remarkable synthons in organic synthesis (Scheme 1). For instance, the proton alpha to the sulfur can be removed by a strong base such as butyllithium, resulting in the cyclopropyllithium species 2. This carbanion can then react with alkyl halides to provide the corresponding alkylated species 3 which can then be opened up by treatment with mercuric chloride to give the corresponding β -thioaryl ketone 4 [10]. Reacting 2 with epoxides results in the formation of the 1-(β -hydroxy)cyclopropyl aryl sulfides 5 [10] while reaction with formaldehydes [11] or aldehydes [12] affords

Open Access

67 Beilstein J. Org. Chem. 2019, 15, 1162–1171.





1-(arylthio)cyclopropylcarbinyl alcohols 6. Treating 6 with Burgess reagent or with hydrobromic acid and zinc bromide leads to 1-arylthiocyclobutenes 7 [13] and 2-alkyl-substituted cyclobutanones 8 [11,12], respectively. Treatment of 6 with hydrobromic acid and zinc bromide in the presence of a thiophenol provides the 1,1-di(arylthio)cyclobutane 9 which, upon reaction with copper(II) triflate and Hünig's base, rearranges to give the corresponding 2-(arylthio)-3-alkyl-1,3-butadiene 10 [12]. Reacting methyl 2-phenylthiocyclopropyl ketone 11 with silyl enol ethers 12 in the presence of dimethylaluminium chloride leads to the functionalized cyclopentanes 13 via a highly diastereoselective [3 + 2] cycloaddition reaction [14,15]. The ring expansion sequence $1 \rightarrow 2 \rightarrow 6 \rightarrow 8$ has been used as a key step in the synthesis of (\pm) -fragranol [16], (\pm) -grandisol [16], (\pm) - α -cuparenone [17] and (\pm) -herbertene [17].

Aryl cycloropyl sulfides 1 are most frequently prepared by cyclopropylation of thiophenols 14 through S_N2 reaction with cyclopropyl bromide (15, Scheme 2a) [2,4] or by S_NAr reaction between aryl fluorides 16 and cyclopropanethiol (17, (Scheme 2b) [6]. Although simple and attractive, these approaches usually require harsh conditions such as the presence of a strong base and high temperatures [18]. In addition, an electron-withdrawing group (EWG) must be present on the aryl fluoride 16 for the S_NAr reaction to proceed. Aryl cyclopropyl sulfides can also be accessed by the addition of thiophenols 14 to cyclopropenes 18 (Scheme 2c) [19,20] or to *exo*-methylenecyclopropanes 20 (Scheme 2d) [21,22]. While these methods give access to highly substituted products, the requirement for a strong base could jeopardize their application in the context of synthesis of complex molecules. Furthermore, an electron-withdrawing group must be present on 18 to enable the Michael addition with thiol 14. Treatment of 1,3-bis(phenylthio)propanes 22 with butyllithium is another way of accessing substituted aryl cyclopropyl sulfides 23 (Scheme 2e) [23]. However, in addition to requiring a very strong base, the generation of regio- and stereoisomers from a complex starting material reduces the attractiveness of this method, particularly with respect to medicinal chemistry where expedient methods from easily accessible substrates are needed.

Organobismuth compounds are organometallic reagents that possess a C-Bi bond and which can be synthesized from inexpensive and low-toxic bismuth salts [24,25]. Due to the borderline behavior of bismuth as a metal and a ligand, organobismuth species have been used as reagents and catalysts in a wide range of reactions. We reported a portfolio of methods for the construction of C-C [26-29], C-N [30] and C-O bonds [31-33] using triaryl- and trialkylbismuthines [34]. We also disclosed for the first time in 2007 the synthesis of tricyclopropylbismuth (24) and its use in N-cyclopropylation [35], palladium-catalyzed cross coupling [36] and carbonylative cross-coupling reactions [37]. Recently, we demonstrated that tricyclopropylbismuth (24) can be used to S-cyclopropylate thiophenols 14, giving access to aryl cyclopropyl sulfides 1 (Scheme 2f) [38]. While this constituted the first example on the use of an organobismuth reagent in the construction of C(sp³)-S bonds. synthetically, the method showed limitations such as the need for a high excess of tricyclopropylbismuth (24) which transfers only one cyclopropyl unit out of three to deliver the desired products in moderate yields.

Cyclopropylboronic acid has been elegantly used by Neuville and Zhu [39,40], Tsuritani [41], Taillefer [42], Havashi [43] and Reddy [44] as a cyclopropylating reagent in N-cyclopropylation reactions, a transformation which is similar to the Chan [45], Evans [46], Lam [47] arylation reaction of N-H and O-H containing substrates. These seminal reports greatly contributed to the synthesis of cyclopropylated compounds in addition to expanding the scope of copper-catalyzed reactions in organic synthesis [48-51]. Our interest in cyclopropylation reactions led us to explore the use of cyclopropylboronic acid in the O-cyclopropylation of phenols. Unfortunately, efficient conditions could not be identified to perform this seemingly simple extension of the N-cyclopropylation reaction. Very recently, Engle and McAlpine disclosed a solution to this problem by developing a highly efficient protocol for the direct O-cyclopropylation of phenols using potassium cyclopropyl trifluoroborate [52]. Surprisingly, and to the best of our knowledge, cyclo-

68 Beilstein J. Org. Chem. 2019, 15, 1162–1171.



propylboronic acid or its various ester and potassium trifluoroborate derivatives have never been used in S-cyclopropylation reactions. In light of the relevance of aryl cyclopropyl sulfides in medicinal and synthetic organic chemistry, we initiated a program to explore the use of cyclopropylboronic acid (25) as an S-cyclopropylating agent of thiophenols (Scheme 2g). The publication of copper-catalyzed methods by Feng and Xu to S-arylate thiophenols [53] and by Guy to S-arylate alkyl thiols [54] gave us confidence to proceed ahead with our endeavour for which we herein report our results.

Results and Discussion

We began by testing the feasibility of S-cyclopropylating 4-tertbutylbenzenethiol (14a) with cyclopropylboronic acid (25) using reaction conditions developed by Neuville and Zhu for the N-cyclopropylation of anilines and amines [39]. Treating thiophenol 14a with 2.0 equivalents of cyclopropylboronic acid

(25), 1.0 equivalent of copper(11) acetate, 1.0 equivalent of bipyridine, and 2.0 equivalents of sodium carbonate in dichloroethane at 70 °C for 16 hours provided the desired S-cyclopropylated compound 1a in 86% yield accompanied by only 4% of the diaryl disulfide side-product 26a (Table 1, entry 1, "standard conditions"). Reducing the catalyst loading by a factor of two under oxygen atmosphere led to a dramatic reduction in the yield of the reaction (Table 1, entry 2). Performing the reaction under oxygen with a stoichiometric amount of copper(II) acetate also proved unsuccessful and afforded mainly the disulfide product, suggesting a deleterious effect of oxygen (Table 1, entry 3). Yet, to our surprise, performing the reaction under argon also negatively impacted the yield of the reaction (Table 1, entry 4), showing that air is the ideal (and also most convenient) atmosphere for this reaction. Changing the solvent for toluene, dichloromethane, dimethylformamide or DMF/H2O (4:1) led to lower yields of the desired aryl cyclopropyl sulfide

	cyclopropylboron reagent (2.0 equiv) Cu(OAc) ₂ (1.0 equiv) Bipy (1.0 equiv) Na ₂ CO ₃ (2.0 equiv) DCE, air 70 °C, 16 h standard conditions	S. _S	K
	cyclopropylboron reagent Me $ \begin{array}{c} $	9 9	
Entry	Change from "standard conditions" ^a	Yield 1a (%) ^b	Yield 26a (%)
1	no change ^a	86	4
2	0.5 equiv of Cu(OAc) ₂ instead of 1.0 equiv under O ₂ instead of air	10	0
3	O ₂ instead of air	19	62
4	argon instead of air	45	4
5	toluene, DCM, DMF or DMF/H ₂ O (4:1) instead of DCE		0
8	50 °C instead of 70 °C		20
	1,10-phenanthroline instead of bipy		0
7	r, ro-prienantinonne instead of bipy		
7 8	1.5 equiv of cPrB(OH) ₂ (25) instead of 2.0 and 1.0 equiv of Na ₂ CO ₃	85	14
7 8 9	1.5 equiv of $cPrB(OH)_2$ (25) instead of 2.0 and 1.0 equiv of Na_2CO_3 1.5 equiv of $cPrB(OH)_2$ (25) instead of 2.0 and 1.0 equiv of Cs_2CO_3 instead of 2.0 equiv of Na_2CO_3	85 92	14 6
7 8 9 10	 1.5 equiv of cPrB(OH)₂ (25) instead of 2.0 and 1.0 equiv of Na₂CO₃ 1.5 equiv of cPrB(OH)₂ (25) instead of 2.0 and 1.0 equiv of Cs₂CO₃ instead of 2.0 equiv of Na₂CO₃ 1.5 equiv of cPrB(OH)₂ (25) instead of 2.0, 1.0 equiv of Cs₂CO₃ instead of 2.0 equiv of Na₂CO₃ and 6 h instead of 16 h 	85 92 85	14 6 14
7 8 9 10 11	1.5 equiv of cPrB(OH) ₂ (25) instead of 2.0 and 1.0 equiv of Na ₂ CO ₃ 1.5 equiv of cPrB(OH) ₂ (25) instead of 2.0 and 1.0 equiv of Cs ₂ CO ₃ instead of 2.0 equiv of Na ₂ CO ₃ 1.5 equiv of CPrB(OH) ₂ (25) instead of 2.0, 1.0 equiv of Cs ₂ CO ₃ instead of 2.0 equiv of Na ₂ CO ₃ and 6 h instead of 16 h 27 instead of cPrB(OH) ₂ (25)	85 92 85 0	14 6 14 85 ^c
7 8 9 10 11 12	1.5 equiv of cPrB(OH) ₂ (25) instead of 2.0 and 1.0 equiv of Na ₂ CO ₃ 1.5 equiv of cPrB(OH) ₂ (25) instead of 2.0 and 1.0 equiv of Cs ₂ CO ₃ instead of 2.0 equiv of Na ₂ CO ₃ 1.5 equiv of CPrB(OH) ₂ (25) instead of 2.0, 1.0 equiv of Cs ₂ CO ₃ instead of 2.0 equiv of Na ₂ CO ₃ and 6 h instead of 16 h 27 instead of cPrB(OH) ₂ (25) 28 instead of cPrB(OH) ₂ (25)	85 92 85 0 0	14 6 14 85 ^c 96 ^c

^aStandard conditions: 4-*tert*-butylbenzenethiol (14a, 1.0 equiv), cyclopropylboronic acid (25, 2.0 equiv), Cu(OAc)₂ (1.0 equiv), bipyridine (1.0 equiv), Na₂CO₃ (2.0 equiv), dichloroethane (0.1 M), 70 °C, 16 h, air. ^bYields of isolated pure products. ^cConversion calculated by NMR.

1a (Table 1, entry 5) while decreasing the temperature to 50 °C almost completely shut down the reaction (Table 1, entry 6). 1,10-Phenanthroline was found to be the only viable alternative to bipyridine (Table 1, entry 7), with other ligands commonly used in copper-catalyzed reactions such as proline and 2,2,6,6tetramethyl-3,5-heptanedione giving yields under 15%. Reducing the number of equivalents of boronic acid 25 and sodium carbonate was found to be well tolerated, giving a comparable yield as the "standard conditions" (Table 1, entry 8). While changing the inorganic base to potassium phosphate tribasic or potassium carbonate gave yields below 75%, we found that cesium carbonate provided a net increase in the yield of the reaction (Table 1, entry 9). Attempts at reducing the reaction time led to a minor erosion in the yield of the reaction (Table 1, entry 10). Replacing cyclopropylboronic acid (25) with cyclopropylboronic acid pinacol ester (27) or cyclopropylboronic acid MIDA ester 28 afforded 85% and 96% of the corresponding diaryl disulfide 26a, respectively, with no obsevable traces

of the desired S-cyclopropylated product **1a** (Table 1, entries 11 and 12). Interestingly, however, potassium cyclopropyl trifluoroborate (**29**) provided the desired aryl cyclopropyl sulfide **1a** in 23% yield, albeit with 30% of the diaryl disulfide sideproduct **26a** (Table 1, entry 13). Although encouraging, it was clear that the S-cyclopropylation with cPrBF₃K (**29**) would necessitate extensive optimization and therefore, we decided to pursue our work with cPrB(OH)₂ (**25**).

With our optimized reactions conditions in hand (i.e., Table 1, entry 9), we embarked on exploring the scope of the copperpromoted S-cyclopropylation of thiophenols using cyclopropylboronic acid (25, Scheme 3). Our studies showed that the reaction can be performed on unsubstituted benzenethiol as well as on *para-* and *meta*-methylbenzenethiols, affording the corresponding products 1b-d in 84 to 99% yield. Substitution of the aryl ring at the *ortho*-position resulted in a considerable drop in the efficiency of the process, as indicated by compound 1e



Scheme 3: Substrate scope in the copper-promoted S-cyclopropylation of thiophenols 14 using cyclopropylboronic acid (25). Numbers in parentheses indicate the yield of isolated pure diaryl disulfide side-products 26.

which was obtained in a moderate 57% yield. In line with those results, cyclopropyl(3,5-dimethylphenyl)sulfane (1f) was obtained in 76% yield while the 2,4-isomer 1g was produced in a low 31% yield. Electron-withdrawing groups such as a fluorine, bromine, chlorine, trifluoromethyl and a nitro group as well as electron-donating groups such as a methoxy group at the paraposition were found to be well tolerated, as indicated by aryl cyclopropyl sulfides 1h-m which were obtained in yields ranging from 72 to 95%. Moving the bromine from the para- to the meta-position resulted in a substantial reduction in the yield of the reaction, as shown by compound 1n. Compound 1o possessing a methyl ester at the ortho-position was prepared in 44%, a yield which is consistent with the one obtained for the ortho-methyl product le. Compound lo indicates some level of tolerance towards functional groups that can be used à posteriori to modify the product. Diaryl disulfides 26 were isolated in yields ranging from 2 to 36%, depending on the thiophenol. Attempts at S-cyclopropylating benzyl mercaptan, an alkylthiol, failed to deliver the desired product.

Engle and McAlpine recently reported a very efficient, simple and general protocol for the O-cyclopropylation of phenols using potassium cyclopropyl trifluoroborate (29) that leads to the corresponding aryl cyclopropyl ethers in good to excellent

yields [52]. We wanted to study the transposibility of these conditions to the S-cyclopropylation of thiophenols. In the event, treating 4-tert-butylbenzenethiol (14a) with 3.0 equivalents of potassium cyclopropyl trifluoroborate (29) in the presence of 0.1 equivalents of copper(II) acetate, 0.1 equivalents of 1,10-phenanthroline, 2.0 equivalents of potassium carbonate under oxygen atmosphere at 70 °C for 20 hours in a 3:1 mixture of toluene and water afforded the aryl cyclopropyl sulfide 1a in 38% along with 8% of the corresponding side-product 26a and 24% of recovered starting material 14a (Scheme 4). These results are encouraging and demonstrate that the Engle/ McAlpine conditions are applicable, to some extent, to the S-cyclopropylation of thiophenols. It is reasonable to believe that thorough optimization of the reaction conditions should result in a more efficient process. Efforts towards this goal are in progress in our laboratory and results will be reported in due course.

Conclusion

In conclusion, we developed a simple protocol for the S-cyclopropylation of thiophenols using cyclopropylboronic acid. The reaction is promoted by copper(II) acetate and tolerates electron-withdrawing and electron-donating groups at the *ortho-*, *meta-*, and *para-*positions of the aryl ring to afford the corre-



sponding aryl cyclopropyl sulfides in moderate to excellent yields. This protocol provides an efficient alternative to our previously reported method for the S-cyclopropylation of thiophenols using tricyclopropylbismuth.

Experimental General information

Unless otherwise indicated, all reactions were run under argon in flame-dried glassware. Commercial reagents were used without further purification. Cu(OAc)₂ (97%) was purchased from Strem Chemicals. Anhydrous solvents were obtained using an encapsulated solvent purification system and were further dried over 4 Å molecular sieves. The evolution of reactions was monitored by analytical thin-layer chromatography using silica gel 60 F254 precoated plates. Flash chromatography was performed employing 230-400 mesh silica using the indicated solvent system according to standard techniques. Proton nuclear magnetic resonance spectra were recorded on a 300 or 600 MHz spectrometer. Chemical shifts for ¹H NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, & 7.26 ppm). Data is reported as follows: chemical shift δ , multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, dd = doublet of doublet,ddd = doublet of doublet of doublet, td = triplet of doublet, m = multiplet), coupling constant J in Hz and integration. Melting points are uncorrected.

General procedure for the synthesis of aryl cyclopropyl sulfides

A sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged under ambiant air with cyclopropylboronic acid (25, 0.6 mmol, 1.5 equiv), cesium carbonate (0.4 mmol, 1.0 equiv), Cu(OAc)₂ (0.4 mmol, 1.0 equiv), 2,2'-bipyridine (0.4 mmol, 1.0 equiv) and thiophenol 14 (0.4 mmol, 1.0 equiv). Dichloroethane (0.1 M) was added, the tube was sealed and heated at 70 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and aqueous NH₄OH 25% (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred for a few minutes, transferred in a separatory funnel and extracted with DCM (3 × 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 × 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using the indicated solvent system to afford the corresponding aryl cyclopropyl sulfide 1 and diaryl disulfide 26 as a side-product.

(4-(*tert*-Butyl)phenyl)(cyclopropyl)sulfane (1a) and 1,2bis(4-(*tert*-butyl)phenyl)disulfane (26a). The general procedure was followed on 0.425 mmol scale starting from 4-(*tert*butyl)benzenethiol (14a). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 1a (80.4 mg, 92%) and 26a (4.2 mg, 6%) as a colorless oil and a white solid, respectively. 1a: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 4H), 2.23–2.16 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.08–1.02 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H). 26a: mp 65.0–68.5 °C. Spectral data was identical to literature compound [55]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H).

Cyclopropyl(phenyl)sulfane (1b). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from benzenethiol (**14b**). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **1b** (59.2 mg, 99%) as a slightly yellow oil: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.35 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.17–7.11 (m, 1H), 2.23–2.15 (tt, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 1.10–1.04 (m, 2H), 0.72–0.62 (m, 2H).

Cyclopropyl(p-tolyl)sulfane (1c). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from 4-methylbenzenethiol (**14c**). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **1c** (61.8 mg, 94%) as a colorless oil: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.22–2.18 (m, 1H), 1.06–1.03 (m, 2H), 0.71–0.68 (m, 2H).

Cyclopropyl(*m*-tolyl)sulfane (1d) and 1,2-di(*m*-tolyl)disulfane (26d). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from 3-methylbenzenethiol (14d). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 1d (55.2 mg, 84%) and 26d (6.9 mg, 14%) as a colorless and a yellow oil, re-

Beilstein J. Org. Chem. 2019, 15, 1162–1171.

spectively. **1d**: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19–7.18 (m, 3H), 6.97–6.94 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23–2.15 (m, 1H), 1.09–1.03 (m, 2H), 0.72–0.67 (m, 2H). **26d**: Spectral data was identical to literature compound [56]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (s, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).

Cyclopropyl(*o*-tolyl)sulfane (1e) and 1,2-di(*o*-tolyl)disulfane (26e). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from 2-methylbenzenethiol (14e). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 1e (37.5 mg, 57%) and 26e (7.9 mg, 16%) as a slightly yellow and a yellow oil, respectively. 1e: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (td, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15–7.03 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17–2.09 (m, 1H), 1.13–1.07 (m, 2H), 0.73–0.67 (m, 2H). 26e: Spectral data was identical to literature compound [57]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52–7.49 (m, 2H), 7.17–7.09 (m, 6H), 2.43 (s, 6H).

Cyclopropyl(3,5-dimethylphenyl)sulfane (1f) and 1,2bis(3,5-dimethylphenyl)disulfane (26f). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from 3,5dimethylbenzenethiol (14f). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 1f (54.2 mg, 76%) and 26f (13.2 mg, 24%) as a colorless and a yellow oil, respectively. 1f: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.22–2.14 (m, 1H), 1.08–1.02 (m, 2H), 0.71–0.66 (m, 2H). 26f: Spectral data was identical to literature compound [58]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (s, 4H), 6.85 (s, 2H), 2.28 (s, 12H).

Cyclopropyl(2,4-dimethylphenyl)sulfane (1g) and 1,2bis(2,4-dimethylphenyl)disulfane (26g). The general procedure was followed on 0.371 mmol scale starting from 2,4dimethylbenzenethiol (14g). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 1g (20.5 mg, 31%) and 26g (17.3 mg, 33%) as colorless oils. 1g: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.07–1.04 (m, 2H), 0.69–0.66 (m, 2H). 26g: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.29 (s, 6H).

(4-Fluorophenyl)(cyclopropyl)sulfane (1h). The general procedure was followed on 0.470 mmol scale starting from 4-fluorobenzenethiol (14h). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **1h** (65.4 mg, 83%) as a colorless oil: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.31 (m, 2H), 7.04–6.96 (m, 2H), 2.22–2.14 (m, 1H), 1.07–1.01 (m, 2H), 0.71–0.66 (m, 2H).

72

(4-Bromophenyl)(cyclopropyl)sulfane (1i) and 1,2-bis(4bromophenyl)disulfane (26i). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from 4-bromobenzenethiol (14i). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 1i (86.9 mg, 95%) and 26i (1.5 mg, 2%) as colorless oils. 1i: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.20–2.12 (m, 1H), 1.11–1.04 (m, 2H), 0.71–0.66 (m, 2H). 26i: Spectral data was identical to literature compound [59]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 8.4, 4H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 4H).

(4-Chlorophenyl)(cyclopropyl)sulfane (1j) and 1,2-bis(4chlorophenyl)disulfane (26j). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from 4-chlorobenzenethiol (14j). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 1j (52.9 mg, 72%) and 26j (12.6 mg, 22%) as a colorless oil and a white solid, respectively. 1j: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.22 (m, 4H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H). 26j: mp 71.0-73.0 °C. Spectral data was identical to literature compound [60]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 7.27 (d, J = 8.7, 4H).

Cyclopropyl(4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfane (1k). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from 4-(trifluoromethyl)benzenethiol (**14k**). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **1k** (63.2 mg, 72%) as a light yellow oil: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.24–2.15 (m, 1H), 1.18–1.07 (m, 2H), 0.74–0.65 (m, 2H).

Cyclopropyl(4-nitrophenyl)sulfane (11). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from 4-nitrobenzenethiol (141). The residue was purified on silica gel (from 100% Hex to 15% EtOAc/Hex) to afford 11 (60.7 mg, 78%) as a yellow oil: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.25–2.17 (m, 1H), 1.23–1.16 (m, 2H), 0.77–0.72 (m, 2H).

Cyclopropyl(4-methoxyphenyl)sulfane (1m) and 1,2-bis(4methoxyphenyl)disulfane (26m). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from 4-methoxybenzenethiol (14m). The residue was purified on silica gel (from 100% Hex to 20% EtOAc/Hex) to afford 1m (57.4 mg, 80%) and 26m (1.1 mg, 2%) as yellow oils. 1m: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.22–2.14 (m, 1H), 1.01–0.95 (m, 2H), 0.70–0.65 (m, 2H). 26m: Spectral data was identical to literature compound [61]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H).

(3-Bromophenyl)(cyclopropyl)sulfane (1n) and 1,2-bis(3bromophenyl)disulfane (26n). The general procedure was followed on 0.484 mmol scale starting from 3-bromobenzenethiol (14n). The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 1n (49.9 mg, 45%) and 26n (5.5 mg, 6%) as a colorless and a yellow oil, respectively. 1n: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51–7.50 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 7.27–7.24 (m, 2H), 7.13 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 2.19–2.15 (m, 1H), 1.12–1.09 (m, 2H), 0.72–0.69 (m, 2H). 26n: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64–7.62 (m, 2H), 7.42–7.35 (m, 4H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H).

Methyl 2-(cyclopropylthio)benzoate (10) and dimethyl 2,2'disulfanediyldibenzoate (260). The general procedure was followed on 0.400 mmol scale starting from methyl 2-mercaptobenzoate (140). The residue was purified on silica gel (from 100% Hex to 20% EtOAC/Hex) to afford 10 (36.7 mg, 44%) and 260 (24.1 mg, 36%) as a yellow oil and a white solid, respectively. 10: Spectral data was identical to literature compound [38]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 9.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H). 260: mp 133.0-135.5 °C. Spectral data was identical to literature compound [62]. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 2H), 7.41 (ddd, J = 8.3, 7.3, 1.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.2, 2H), 3.99 (s, 6H).

Supporting Information

Supporting Information File 1

Copies of NMR spectra of synthesized compounds. [https://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/ supplementary/1860-5397-15-113-S1.pdf]

Acknowledgements

This work was supported by Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. through a Scientific Advancement Grant, by a provincial Fonds de Recherche du Québec, Nature et Technologies (FRQNT) team grant and by the Centre in Green Chemistry and Catalysis (CGCC).

ORCID[®] iDs

Emeline Benoit - https://orcid.org/0000-0002-1692-676X

References

- Fyfe, M. C. T.; White, J. R.; Taylor, A.; Chatfield, R.; Wargent, E.; Printz, R. L.; Sulpice, T.; McCormack, J. G.; Procter, M. J.; Reynet, C.; Widdowson, P. S.; Wong-Kai-In, P. *Diabetologia* 2007, *50*, 1277–1287. doi:10.1007/s00125-007-0646-8
- Mao, W.; Ning, M.; Liu, Z.; Zhu, Q.; Leng, Y.; Zhang, A. Bioorg. Med. Chem. 2012, 20, 2982–2991. doi:10.1016/i.bmc.2012.03.008
- 3. ClinicalTrialsgov identifier: NCT01247363: A Study of LY2608204 in Patients with Type 2 Diabetes.
- Deshpande, A. M.; Bhuniya, D.; De, S.; Dave, B.; Vyavahare, V. P.; Kurhade, S. H.; Kandalkar, S. R.; Naik, K. P.; Kobal, B. S.; Kaduskar, R. D.; Basu, S.; Jain, V.; Patil, P.; Chaturvedi Joshi, S.; Bhat, G.; Raje, A. A.; Reddy, S.; Gundu, J.; Madgula, V.; Tambe, S.; Shitole, P.; Umrani, D.; Chugh, A.; Patle, V. P.; Mookhtiar, K. A. *Eur. J. Med. Chem.* 2017, 133, 268–286. doi:10.1016/j.ejmech.2017.03.042
- 5. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01247363: Phase 1 study of LY2608204 in patients with Type 2 Diabetes Melitus.
- Lücking, U.; Jautelat, R.; Krüger, M.; Brumby, T.; Lienau, P.; Schäfer, M.; Briem, H.; Schulze, J.; Hillisch, A.; Reichel, A.; Wengner, A. M.; Siemeister, G. ChemMedChem 2013, 8, 1067–1085. doi:10.1002/cmdc.201300096
- Nishimura, N.; Norman, M. H.; Liu, L.; Yang, K. C.; Ashton, K. S.; Bartberger, M. D.; Chmait, S.; Chen, J.; Cupples, R.; Fotsch, C.; Helmening, J.; Jordan, S. R.; Kunz, R. K.; Pennington, L. D.; Poon, S. F.; Siegmund, A.; Sivits, G.; Lloyd, D. J.; Hale, C.; Jean, D. J. St. J. Med. Chem. 2014, 57, 3094–3116. doi:10.1021/jm5000497
- Lohier, J.-F.; Glachet, T.; Marzag, H.; Gaumont, A.-C.; Reboul, V. Chem. Commun. 2017, 53, 2064–2067. doi:10.1039/c6cc09940h
- Reck, M.; Horn, L.; Novello, S.; Barlesi, F.; Albert, I.; Juhász, E.; Kowalski, D.; Robinet, G.; Cadranel, J.; Bidoli, P.; Chung, J.; Fritsch, A.; Drews, U.; Wagner, A.; Govindan, R. J. *Thorac. Oncol.* 2019, *14*, 701–711. doi:10.1016/j.jtho.2019.01.010
- Burngardner, C. L.; Lever, J. R.; Purrington, S. T. Tetrahedron Lett. 1982, 23, 2379–2382. doi:10.1016/s0040-4039(00)87347-5
- Trost, B. M.; Vladuchick, W. C. Synthesis 1978, 821. doi:10.1055/s-1978-24897
- 12. Kwon, T. W.; Smith, M. B. Synth. Commun. 1992, 22, 2273–2285. doi:10.1080/00397919208019081
- Trost, B. M.; Keeley, D. E.; Arndt, H. C.; Bogdanowicz, M. J. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 3088–3100. doi:10.1021/ja00451a040
- 14. Horiguchi, Y.; Suehiro, I.; Sasaki, A.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.* 1993, *34*, 6077–6080. doi:10.1016/s0040-4039(00)61732-x
- 15. Grover, H. K.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A. Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 655–671. doi:10.1039/c4ob02117g
- Bernard, A. M.; Frongia, A.; Secci, F.; Delogu, G.; Ollivier, J.; Piras, P. P.; Salaün, J. *Tetrahedron* 2003, 59, 9433–9440. doi:10.1016/j.tet.2003.09.074

74 Beilstein J. Org. Chem. 2019, 15, 1162–1171.

- 17. Bernard, A. M.; Frongia, A.; Secci, F.; Piras, P. P. Chem. Commun. 2005, 3853–3855. doi:10.1039/b505707h
- Masson, E.; Leroux, F. Helv. Chim. Acta 2005, 88, 1375–1386. doi:10.1002/hlca.200590110
- Banning, J. E.; Prosser, A. R.; Alnasleh, B. K.; Smarker, J.; Rubina, M.; Rubin, M. J. Org. Chem. 2011, 76, 3968–3986. doi:10.1021/jo200368a
- 20. Lin, H.-C.; Tsai, R.-T.; Wu, H.-P.; Lee, H.-Y.; Lee, G.-A. Tetrahedron 2016, 72, 184–191. doi:10.1016/j.tet.2015.11.024
- 21. Kozhushkov, S. I.; Brandl, M.; de Meijere, A. Eur. J. Org. Chem. 1998, 1535–1542.
- doi:10.1002/(sici)1099-0690(199808)1998:8<1535::aid-ejoc1535>3.3.c o;2-g
- 22.Volta, L.; Stirling, C. J. M. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2009, 184, 1508–1522. doi:10.1080/10426500902947856
- Tanaka, K.; Uneme, H.; Matsui, S.; Kaji, A. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1982, 55, 2965–2972. doi:10.1246/bcsj.55.2965
- 24. Gagnon, A.; Dansereau, J.; Le Roch, A. Synthesis 2017, 49, 1707–1745. doi:10.1055/s-0036-1589482
- Gagnon, A.; Benoit, E.; Le Roch, A. Sci. Synth., Knowl. Updates 2018, 4, 1.
- 26. Gagnon, A.; Albert, V.; Duplessis, M. Synlett 2010, 2936–2940. doi:10.1055/s-0030-1259023
- 27. Petiot, P.; Gagnon, A. Eur. J. Org. Chem. 2013, 5282–5289. doi:10.1002/ejoc.201300850
- 28. Petiot, P.; Gagnon, A. *Heterocycles* 2014, 88, 1615–1624. doi:10.3987/com-13-s(s)114
- 29. Dansereau, J.; Gautreau, S.; Gagnon, A. ChemistrySelect 2017, 2, 2593–2599. doi:10.1002/slct.201700438
- Petiot, P.; Dansereau, J.; Gagnon, A. RSC Adv. 2014, 4, 22255–22259. doi:10.1039/c4ra02467b
- Crifar, C.; Petiot, P.; Ahmad, T.; Gagnon, A. Chem. Eur. J. 2014, 20, 2755–2760. doi:10.1002/chem.201303684
- 32. Petiot, P.; Dansereau, J.; Hébert, M.; Khene, I.; Ahmad, T.; Samaali, S.; Leroy, M.; Pinsonneault, F.; Legault, C. Y.; Gagnon, A. Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 1322–1327. doi:10.1039/c4ob02497d
- 33. Ahmad, T.; Dansereau, J.; Hébert, M.; Grand-Maître, C.; Larivée, A.; Siddiqui, A.; Gagnon, A. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 4284–4287. doi:10.1016/j.tetlet.2016.08.021
- 34. Hébert, M.; Petiot, P.; Benoit, E.; Dansereau, J.; Ahmad, T.; Le Roch, A.; Ottenwaelder, X.; Gagnon, A. J. Org. Chem. 2016, 81, 5401–5416. doi:10.1021/acs.joc.6b00767
- Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabé, F. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 44–45. doi:10.1021/ja0676758
- Gagnon, A.; Duplessis, M.; Alsabeh, P.; Barabé, F. J. Org. Chem. 2008, 73, 3604–3607. doi:10.1021/jo702377h
- 37. Benoit, E.; Dansereau, J.; Gagnon, A. Synlett 2017, 28, 2833–2838. doi:10.1055/s-0036-1590832
- Benoit, E.; Bueno, B.; Choinière, C.; Gagnon, A. J. Organomet. Chem. 2019, 893, 72–77. doi:10.1016/j.jorganchem.2019.04.032
- 39. Bénard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. J. Org. Chem. 2008, 73, 6441–6444. doi:10.1021/jo801033y
- Bénard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. Chem. Commun. 2010, 46, 3393–3395. doi:10.1039/b925499d
- 41. Tsuritani, T.; Strotman, N. A.; Yamamoto, Y.; Kawasaki, M.; Yasuda, N.; Mase, T. Org. Lett. 2008, 10, 1653–1655. doi:10.1021/ol800376f
- 42. Racine, E.; Monnier, F.; Vors, J.-P.; Taillefer, M. Chem. Commun. 2013, 49, 7412–7414. doi:10.1039/c3cc42575d
- 43. Haneda, S.; Sudo, K.; Hayashi, M. Heterocycles 2012, 84, 569–575. doi:10.3987/corr-11-s(p)20

- 44. Tambe, Y. B.; Sharma, S.; Pathak, A.; Reddy, L. K. Synth. Commun. 2012, 42, 1341–1348. doi:10.1080/00397911.2010.539758
- 45. Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2933–2936. doi:10.1016/s0040-4039(98)00503-6
- 46. Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2937–2940. doi:10.1016/s0040-4039(98)00502-4
- 47. Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2941–2944. doi:10.1016/s0040-4039(98)00504-8
- Evano, G.; Blanchard, N., Eds. Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions; John Wiley and Sons Ltd.: Hoboken, NJ, U.S.A., 2013. doi:10.1002/9781118690659
- 49. Evano, G.; Blanchard, N.; Tourni, M. Chem. Rev. 2008, 108, 3054–3131. doi:10.1021/cr8002505
- Monnier, F.; Taillefer, M. Angew. Chem., Int. Ed. 2009, 48, 6954–6971. doi:10.1002/anie.200804497
- 51. Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan, P. C. Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 3525–3550. doi:10.1039/c3cs60289c
- Derosa, J.; O'Duill, M. L.; Holcomb, M.; Boulous, M. N.; Patman, R. L.; Wang, F.; Tran-Dubé, M.; McAlpine, I.; Engle, K. M. J. Org. Chem. 2018, 83, 3417–3425. doi:10.1021/acs.joc.7b03100
- 53. Xu, H.-J.; Zhao, Y.-Q.; Feng, T.; Feng, Y.-S. J. Org. Chem. 2012, 77, 2878–2884. doi:10.1021/jo300100x
- Herradura, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K. Org. Lett. 2000, 2, 2019–2022. doi:10.1021/ol005832g
- Hayashi, M.; Okunaga, K.-i.; Nishida, S.; Kawamura, K.; Eda, K. Tetrahedron Lett. 2010, 51, 6734–6736. doi:10.1016/j.tetlet.2010.10.070
- Figuly, G. D.; Martin, J. C. J. Org. Chem. 1980, 45, 3728–3729. doi:10.1021/jo01306a041
- 57. Taniguchi, N. Synlett 2005, 1687-1690. doi:10.1055/s-2005-871545
- Spurg, A.; Schnakenburg, G.; Waldvogel, S. R. Chem. Eur. J. 2009, 15, 13313–13317. doi:10.1002/chem.200902466
- 59. Loghmani-Khouzani, H.; Poorheravi, M. R.; Sadeghi, M. M. M.; Caggiano, L.; Jackson, R. F. W. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7419–7425. doi:10.1016/j.tet.2008.05.034
- Shojaei, A.; Rezvani, M.; Heravi, M. J. Serb. Chem. Soc. 2011, 76, 955–963.
- 61.Oba, M.; Tanaka, K.; Nishiyama, K.; Ando, W. J. Org. Chem. 2011, 76, 4173–4177. doi:10.1021/jo200496r
- Misra, A. K.; Agnihotri, G. Synth. Commun. 2004, 34, 1079–1085. doi:10.1081/scc-120028640

75 Beilstein J. Org. Chem. 2019, 15, 1162–1171.

License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License

(<u>http://creativecommons.org/licenses/by/4.0</u>). Please note that the reuse, redistribution and reproduction in particular requires that the authors and source are credited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions: (https://www.beilstein-journals.org/bjoc)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at: doi:10.3762/bjoc.15.113

4.3 Informations supplémentaires

Les informations supplémentaires concernant les protocoles expérimentaux, les caractérisations ainsi que les spectres RMN ¹H et ¹³C des composés synthétisés sont présentés à l'Annexe C.

4.4 Conclusion

En conclusion, une nouvelle méthode de S-cyclopropylation de thiophénols impliquant l'acide cyclopropylboronique pour la synthèse d'arylcyclopropylthioéthers avec des rendements modérés à excellents a été rapportée. Cette méthode est complémentaire à celle développée au départ de tricyclopropylbismuth dans le chapitre précédent et offre ainsi une voie de synthèse supplémentaire pour la préparation d'arylcyclopropylthioéthers.

4.5 Contribution des auteurs à l'article

La présente auteure a effectué la majorité de l'optimisation des conditions de réactions rapportée dans la Table 1, ainsi que la synthèse des composés présentés dans les Schéma 3 et 4. De plus, elle a réalisé la recherche bibliographique, préparé les figures de l'article et participé à la rédaction de celui-ci. Enfin, l'auteure a effectué la rédaction complète de la partie expérimentale ainsi que le traitement des spectres.

Le 2^{em} co-auteur, Ahmed Fnaiche a contribué à l'optimisation des conditions de réaction.

L'auteur de correspondance, le Professeur Alexandre Gagnon a effectué la rédaction du corps de l'article ainsi que le processus de soumission de celui-ci.

CHAPITRE V

ÉTUDE DE MÉTABOLISME D'ARYLCYCLOPROPYLÉTHERS

5.1 Aryléthers en chimie médicinale

Les éthers d'aryles Ar–OR sont présents dans de nombreux médicaments et molécules actives, comme par exemple le Ranexa, commercialisé par Gilead pour le traitement des angines chroniques, le NexIUM[®], un anti-acide prescrit dans le cas de reflux acide gastro-œsophagien ou d'ulcères d'estomac, la Colchicine, commercialisée sous le nom de Colcrys[®] par Takeda pour traiter la goutte, ou encore dans le Viagra[®] utilisé dans le cas de dysfonction érectile (Schéma 5.1).



Schéma 5.1 Exemples de médicaments contenant un éther d'aryle

Les éthers d'aryles les plus fréquemment retrouvés en chimie médicinale sont les arylméthyléthers Ar–OMe, mais ces derniers sont rapidement métabolisés par les cytochromes P450 pour former les phénols correspondants Ar–OH. Bien que cela n'ait pas été clairement démontré, il est généralement admis que le remplacement du méthyle d'un groupement Ar–OMe par un groupement cPr pour ainsi mener à la formation de l'arylcyclopropyléther correspondant Ar–OcPr augmente la stabilité métabolique d'un composé. On peut dès lors comparer le composé 114 contenant un groupement Ar–OcPr et son analogue 115 contenant un groupement Ar–OEt, inhibiteurs de protéine kinase 1 Ca²⁺-dépendante (CDPK1) présentant des propriétés anti-toxoplasmiques, ⁹⁸ qui montrent des valeurs de IC₅₀ de 1,5 et 2,5 nM respectivement montrant ainsi que la subtitution du groupement éthyle par un cyclopropyle affecte peu son activité biologique. Le composé 122 est un autre exemple d'inhibiteur sélectif de CDPK1 contenant un groupement Ar–OcPr et on

soulignera qu'il possède la meilleure activité en comparaison aux dérivés -OMe 118, -CF₃ 119, -iPr 120 et -nPr 121⁹⁹ (Schéma 5.2).



Schéma 5.2 Exemples de molécules actives contenant un groupement arylcyclopropyléther et analogues

5.2 Proposition de mécanisme pour le métabolisme d'arylcyclopropyléthers par les cytochromes P450

Le métabolisme d'un médicament correspond à sa transformation par une réaction enzymatique en un ou plusieurs composés, dits métabolites, qui peuvent être, ou non, actifs pharmacologiquement ou parfois même toxiques. On distingue deux grandes phases dans le métabolisme des médicaments :

 La phase I, qui correspond à une étape d'oxydation conduisant à la formation de métabolites hydrosolubles plus facilement éliminés par le corps humain (ex. : urine, sueur ...). Les réactions de métabolisme de phase I peuvent être des réactions d'oxydation, qui ont essentiellement lieu au niveau des microsomes hépatiques et impliquant des mono-oxygénases comme les cytochromes P450, par exemple, des réactions de réduction, moins fréquentes, ou encore des réactions d'hydrolyse qui ont lieu au niveau des organes (reins, foie, intestin, poumons ...), mais aussi au sein du plasma. Les métabolites ainsi formés possèdent des groupements fonctionnels de types hydroxyles (-OH), amines (-NH₂) ou carboxyles (-COOH). Cependant, il arrive que l'hydrosolubilité des métabolites générés ne soit pas suffisante pour engendrer leur élimination par le corps humain. Dans ce cas-là, ils poursuivent leur processus de métabolisme par la phase II.

• La phase II, correspond quant à elle à une phase de bioconjugaison pendant laquelle des enzymes vont effectuer la greffe d'un sucre ou un peptide sur les molécules à métaboliser aboutissant ainsi à la formation de substances conjuguées hydrosolubles et facilement éliminées par des transporteurs dans les urines ou la bile. Cette conjugaison correspond à l'addition d'un large groupement polaire de type glucoronide, sulfate ou glutathion, par exemple, afin d'augmenter de manière significative l'hydrosolubilité des métabolites.

Il est à noter que le métabolisme de phase I n'est pas obligatoire et que certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II.

Les cytochromes P450 ou CYP¹⁰⁰ sont des enzymes non spécifiques, c'est-à-dire qu'un CYP peut métaboliser plusieurs substrats différents et qu'un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP. Principalement présents dans le foie et les microsomes hépatiques, mais également dans l'intestin et les poumons, les cytochromes P450 sont les enzymes les plus impliquées dans le métabolisme de phase I et sont notamment responsables du métabolisme de plus de 90% des médicaments. Ce dernier va généralement mener à l'hydroxylation de liaisons C–H ou à l'oxydation d'héteroatomes ou d'alcènes et peut impliquer un mécanisme de type *Hydrogen Atom Transfer* (HAT) ou *Single Electron Transfer* (SET) (Schéma 5.3). Le mécanisme envisagé de HAT pour le métabolisme des Ar–OcPr débute par l'abstraction du C_α–H du cyclopropane de l'arylcyclopropyléther **123** par la fonction oxo-hème du fer menant à la formation du radical **124** et à une espèce hydroxylée de fer qui vont ensuite réagir pour conduire à l'hémiacétal **125** qui, par décomposition va mener au phénol **126** et à la cétone hydratée **128**. Si on considère maintenant le mécanisme de type SET, la première étape consiste à former le radical cation **129** par arrachage d'un électron du doublet non-liant de l'oxygène de l'arylcyclopropyléther **123**, qui va engendrer l'ouverture du cyclopropane menant à l'oxonium **130**. Finalement, ce dernier va réagir avec une molécule d'eau et l'hydroxyde de fer générant ainsi le phénol **126** et l'aldéhyde **132** *via* par la formation de l'hémiacétal **131**.



Schéma 5.3 Comparaison des mécanismes de type HAT et SET envisagés pour le métabolisme d'arylcyclopropyléthers par les CYP

Dans ce contexte, nous avons souhaité étudier la stabilité métabolique d'aryléthers Ar-OR et plus particulièrement d'arylcyclopropyléthers Ar-OcPr afin d'évaluer l'intérêt du groupement -OcPr en comparaison à des groupements -OR linéaires et ainsi clairement démontrer son intérêt en chimie médicinale.

5.3 Objectifs et méthodes

La stabilité métabolique des aryléthers Ar-OR sera évaluée lors de l'incubation de ceux-ci dans des microsomes de foie de rat (RLM) afin de déterminer leur temps de

demi-vie $t_{1/2}$. Ces résultats seront combinés aux potentiels d'oxydation E des aryléthers Ar–OR (déterminés par voltammétrie cyclique) ainsi qu'aux valeurs d'énergie d'activation ΔG^{\neq} et énergie libre de Gibbs ΔG pour l'oxydation de ceux-ci *via* un mécanisme de type HAT (calculées par chimie computationnelle). Enfin, leur oxydation chimique en présence du complexe de fer Fe(III)(phen)₃(PF₆)₃ permettant de mimer le mécanisme *via Single Electron Transfer*¹⁰¹ sera réalisée afin d'identifier les métabolites générés lors de l'oxydation des aryléthers Ar–OR par SET. La corrélation de ces différentes données devrait ainsi nous permettre de démontrer la stabilité métabolique supérieure des arylcyclopropyléthers Ar–OcPr face à d'autres aryléthers Ar–OR et ainsi déterminer quel type de mécanisme est impliqué lors de leur métabolisme par les cytochromes P450.

Pour mener à bien ces différentes études, les incubations des aryléthers dans les RLM ont été effectuées par l'entreprise Paraza Pharma tandis que les expériences de voltammétrie cyclique ont été effectuées en collaboration avec l'équipe du Professeur Josh Byers à l'Université du Québec à Montréal et la modélisation moléculaire par chimie computationnelle en collaboration avec l'équipe du Professeur Nicolas Moitessier à l'Université McGill.

5.4 Résultats

5.4.1 Résultats préliminaires de modélisation moléculaire

Des calculs préliminaires de modélisation moléculaire ont été effectués par le groupe du Professeur Nicolas Moitessier sur les aryléthers **132** à **135** ne portant pas de substituants sur le noyau aryle (Schéma 5.4) dans le but d'effectuer la démonstration de principe.



Schéma 5.4 Aryléthers sélectionnés pour les calculs préliminaires de modélisation moléculaire

Ces calculs ont pour but de déterminer l'énergie requise pour effectuer l'abstraction du proton des aryléthers Ar-OR **132** à **135** (comme indiqué en gris sur le schéma 0.4) lors de l'oxydation par les cytochromes P450 par *Hydrogen Atom Transfer* et sont présentés à la Table 5.1. Le rapport complet est présenté à l'Annexe D.

	ΔG [≠] (kcal/mol)	ΔG (kcal/mol)
132	15,9	-56,7
133	18,8	-54,5
134	21,4	-10,1
135	13,5	-49,6

Table 5.1 Énergies d'activation ΔG[≠] et énergies libres de Gibbs ΔG des aryléthers **132** à **135**

Les résultats obtenus suggèrent que l'énergie d'activation nécessaire au métabolisme du dérivé -OcPr **134** *via* un mécanisme de type *Hydrogen Atom Transfer* est supérieure à celle du dérivé -O*i*Pr **133**, -OMe **132** et -OcBu **135** avec des valeurs respectives de 21,4; 18,8; 15,9 et 13,4 kcal/mol. Il est intéressant de noter que la plus basse énergie d'activation nécessaire pour effectuer l'abstraction du proton d'intérêt sur les composés testés est obtenue dans le cas du dérivé -OcBu **135**. Ainsi, le dérivé aryléther -OcPr **134** devrait être plus stable que son analogue -OcBu **135** vis-à-vis de l'oxydation par HAT.

Considérant le temps important que prennent de tels calculs, les études informatiques nécessaires au projet ne seront effectuées que sur les composés d'intérêt une fois ceux-ci déterminés.

5.4.2 Synthèse d'aryléthers Ar-OR : Variation du substituant sur le noyau aryle

Dans le but de limiter l'oxydation sur le cycle aromatique des aryléthers Ar–OR et ainsi favoriser celle au niveau groupement R de la fonction éther -OR, nous avons souhaité trouver un groupement fonctionnel qui ne bloquerait pas le métabolisme sur le noyau aryle, qui ne devrait pas être métabolisé par les cytochromes P450 et également ne pas interférer dans les mesures de potentiels d'oxydation par voltammétrie cyclique.

Nous avons donc choisi de comparer plusieurs groupements fonctionnels sur le noyau aryle d'arylméthyléthers Ar–OMe pour ces études préliminaires, car nous pensons qu'ils devraient être métabolisés plus rapidement par les cytochromes P450 que les équivalents cyclopropylés Ar–OcPr et ainsi présenter des valeurs de potentiel d'oxydation plus basses. Les dérivés -OMe **136** à **140** (Schéma 0.5) ont ainsi été étudiés et synthétisés au départ des phénols **87** correspondants et d'iodure de méthyle en présence de carbonate de potassium avec des rendements compris entre 28 et 93% (Schéma 5.5). Les faibles rendements obtenus peuvent être expliqués par la volatilité des composés synthétisés.


Schéma 5.5 Synthèse des arylméthyléthers 136 à 140

5.4.3 Détermination des potentiels d'oxydation d'arylméthyléthers Ar-OMe

Les potentiels d'oxydation des arylméthyléthers **136** à **140** ont ensuite été déterminés par le groupe du Professeur Josh Byers par voltammétrie cyclique en utilisant un câble de platine de 3mm de diamètre comme électrode de travail, un rouleau de platine comme contre-électrode et un câble d'argent comme électrode de référence. Le perchlorate de sodium NaClO₄ a été choisi comme électrolyte et les expériences ont été réalisées à une concentration de 2 mM dans l'acétonitrile HPLC à une vitesse de balayage de 50 mV/s.¹⁰² Les résultats obtenus sont reportés dans la Figure 5.1 et nous permettent de classer les arylméthyléthers Ar-OMe étudiés en fonction de leur potentiel d'oxydation de la manière suivante :

p-F 136 < *p*-Cl 137 < 3,5-difluoro 140 < *p*-CF₃ 138 < *p*-NO₂ 139

avec des valeurs respectives de 1,74; 1,76; 2,07; 2,16 et 2,19 V.



Figure 5.1 Potentiels d'oxydation des arylméthyléthers 136 à 140

Les dérivés arylméthyléthers p-F 136 et p-Cl 137 montrent une valeur de potentiel d'oxydation très similaire de 1,74 et 1,76 V respectivement. Il semblerait donc qu'il soit plus facile d'oxyder ces deux composés en comparaison des autres dérivés arylméthyléthers Ar-OMe testés. Enfin, les dérivés p-CF₃ 138 et p-NO2 139 seraient les plus stables face à l'oxydation avec des potentiels d'oxydation de 2,16 et 2,19 V respectivement.

Considérant que l'oxydation d'aryléthers Ar–OR par *Single Electron Transfer* commence par l'arrachage de l'électron du doublet non-liant, un composé avec un faible potentiel d'oxydation serait alors oxydé plus facilement et plus rapidement qu'un composé avec une plus grande valeur de potentiel d'oxydation. De ce fait, les temps de demi-vie $t_{1/2}$ des arylméthyléthers Ar–OMe devraient suivre la même tendance si le métabolisme par les cytochromes P450 implique un mécanisme de SET.

Les temps de demi-vie $t_{1/2}$ des arylméthyléthers **136** à **140** déterminés après 45 minutes d'incubation dans des microsomes de rat (RLM) par Paraza Pharma sont présentés dans la Table 5.2. Le rapport d'analyse complet est présenté à l'Annexe E.

	t _{1/2} (min)				
	Rep 1	Rep 2	Moyenne		
136	11,2	14,2	12,7		
137	8,9	9,6	9,3		
138	8,8	8,8	8,8		
139	115,5	130,7	123,1		
140	9,8	12,4	11,1		

Table 5.2 Temps de demi-vie $t_{1/2}$ des aryléthers 136 à 140

Les résultats obtenus nous permettent ainsi de classer les dérivés Ar–OMe testés en fonction de leurs temps de demi-vie $t_{1/2}$ dans l'ordre suivant :

p-CF₃ **138** < *p*-Cl **137** < 3,5-difluoro **140** < *p*-F **136** < *p*-NO₂ **139**

avec des valeurs respectives de temps de $t_{1/2}$ de 8,8; 9,3; 11,1; 12,7 et 123,1 minutes. Bien que le dérivé *p*-NO₂ **139** semble être extrêmement plus stable que les autres dérivés testés avec une valeur de $t_{1/2}$ de 123,1 min près de 10 fois supérieure à celles obtenues pour les autres composés testés, nous sommes convaincus que cette valeur est aberrante et ne devrait donc pas être prise en compte dans l'analyse des données. De plus, les valeurs de $t_{1/2}$ obtenues pour les composés **136**, **137**, **138**, et **140** se trouvent toutes dans le même intervalle de grandeurs, à savoir entre 8,8 et 12,7 minutes, ce qui ne nous permet pas vraiment d'affirmer avec certitude qu'un composé est plus stable qu'un autre et ainsi établir un ordre de stabilité en fonction du substituant présent sur le cycle aromatique des arylméthyléters testés. Nous ne pouvons donc pas vraiment comparer ces résultats à ceux obtenus lors des expériences de voltammétrie cyclique.

5.4.5 Comparaison avec la littérature et choix du substituant sur le noyau aryle des aryléthers Ar-OR

À ce stade, et dans le but de déterminer le substituant idéal que le groupement aryle devrait porter pour la suite de nos études, nous nous sommes basés sur les travaux de Wimalasena et ses collaborateurs ¹⁰³ qui ont étudié la N-déalkylation de N.N-dialkylanilines et ont observé après incubation dans des RLM la formation de deux produits de N-déalkylation (Schéma 5.6) En effet, l'incubation de la N,N-dialkylaniline 141 mène à la formation du produit de N-déméthylation 143 majoritaire avec $93.3 \pm 1.2\%$ de conversion et du produit de N-décyclopropylation 144 minoritaire avec seulement $6.7 \pm 1.2\%$ de conversion mettant ainsi en évidence la plus grande stabilité du groupement cyclopropyle vis-à-vis de la déalkylation par les cytochromes P450 en comparaison du groupement méthyle. De plus, la N-déalkylation de la N,N-dialkylaniline 142 sur laquelle le proton du C_a du cyclopropane a été remplacé par un méthyle mène exclusivement à la formation du composé N-déméthylé 143 avec une conversion supérieure à 98% et seulement quelques traces de composés N-décyclopropylé 144. Ces résultats démontrent donc que le H du C_a du cyclopropane joue un rôle crucial dans la réaction de N-décyclopropyaltion des N,N-dialkylanilines par les cytochromes P450, et est nécessaire à celle-ci, suggérant ainsi un mécanisme de type Hydrogen Atom Transfer (HAT).



Schéma 5.6 Travaux de Wimalasena sur la N-déalkylation de *N*,*N*-dialkylanilines par incubation dans des RLM

Par conséquent, au vue des résultats peu concluants obtenus par incubation des arylméthyléthers **136** à **140** et dans le but de pouvoir comparer nos études à celles de Wimalasena et ainsi faire un parallèle entre la stabilité des aryléthers Ar-OR et des N,N-dialkylanilines Ar-NR¹R², nous avons choisi de poursuivre nos études avec le groupement chloro en position *para* de l'aryle des aryléthers Ar-OR et avons sélectionnés les composés présentés au Schéma 5.7 pour la suite de nos études.



Schéma 5.7 Aryléthers sélectionnés pour les études de stabilité métabolique

En effet, l'étude des dérivés -OMe 137, -OEt 145, -OnPr 146 nous permettra d'établir un ordre de stabilité en fonction de la longueur de la chaîne du groupement alkyle R présent sur l'atome d'oxygène de l'aryléther Ar–OR. L'étude des dérivés -OnPr 146 et -OiPr 147 aura pour but de comparer la stabilité métabolique des groupements R isomères *n*-propyle et *i*-propyle. De plus, si le mécanisme impliqué lors du métabolisme des aryléthers Ar-OR procède via un mécanisme de type Single Electron Transfer, le dérivé méthylcyclopropyle 150 devrait réagir de manière similaire à son analogue déméthylé -OcPr 148 et ainsi fournir des résultats semblables. Toutefois, si le mécanisme passe par un Hydrogen Atom Transfer, le composé dérivé méthylcyclopropyle 150 devrait montrer une meilleure stabilité métabolique que le dérivé cyclopropyle -OcPr 148 du fait de l'absence du H sur le C_{α} du cyclopropyle impliqué dans un tel mécanisme. Le dérivé deutéré 149 devrait donc montrer des résultats semblables. De plus, le *deutérium isotope effect* nous permettra d'évaluer la cinétique de la réaction et ainsi avoir des informations quant au type de mécanisme impliqué lors du métabolisme du composé 149. D'autre part, en supposant que la stabilité métabolique des arylcyclopropyléthers Ar-OcPr provient de la délocalisation des électrons du doublet non-liant de l'atome d'oxygène dans l'orbitale moléculaire du cyclopropane, le dérivé cyclobutyle -OcBu 151 devrait être moins stable que le dérivé -OcPr 148 correspondant. Enfin, le groupement diflurométhyle -CHF₂ étant de plus en plus présent en chimie médicinale pour remplacer un groupement méthyle, nous avons choisi d'inclure le dérivé 152 dans nos études.

5.4.6 Synthèse d'aryléthers Ar–OR : Variation du groupement alkyle R

Les dérivés -OEt 145, -O*n*-Pr 146, -O*i*-Pr 147 et -OcBu 151 (Schéma 0.7) ont été synthétisés au départ du *p*-chlorophénol 153 et de du dérivé bromoalkyle R–Br correspondant en présence de carbonate de potassium à reflux dans le DMF (Schéma 5.8).



Schéma 5.8 Synthèse des aryléthers 145 à 147 et 151

Le dérivé -OcPr 148 a été préparé au départ du *p*-chlorophénol 153 et du cyclopropyltrifluoroborate de potassium 72 dans les conditions développées par McAlpine et Engle⁷⁴ en 2018 avec un rendement de 61% (Schéma 5.9).



Schéma 5.9 Synthèse du 1-chloro-4-cyclopropoxybenzène 148

Par manque de temps, la synthèse des composés 149, 150 et 152 n'a pu être réalisée et est encore en cours au sein du laboratoire du Professeur Alexandre Gagnon.

5.4.7 Détermination des temps de demi-vie $t_{1/2}$ d'aryléthers Ar–OR

Les temps de demi-vie $t_{1/2}$ des aryléthers 137, 145, 146, 147, 148 et 151, respectivement les dérivés -OMe, -OEt, O*n*-Pr, -O*i*-Pr, -OcPr et O-cBu ont été déterminés après 45 minutes d'incubation dans des microsomes de foie de rat (RLM) par Paraza Pharma et sont présentés à la Table 5.3. Le rapport d'analyse complet est présenté à l'Annexe F.

	t _{1/2} (min)				
	Rep 1	Rep 2	Moyenne		
137	6,0	4,4	5,2		
145	3,6	3,2	3,4		
146	6,3	5,4	5,8		
147	4,4	3,7	4,1		
148	6,7	4,9	5,8		
151	2,6	2,3	2,5		

Table 5.3 Temps de demi-vie $t_{1/2}$ des aryléthers 137, 145 à 148 et 151

Ces résultats nous permettent de classer les composés testés en fonction des temps de demi-vie $t_{1/2}$ obtenus comme suit :

-OcBu 151 < -OEt 145 < -Oi-Pr 147 < -OMe 137 < -On-Pr 146 et -OcPr 148

avec les valeurs respectives de 2,5; 3,4; 4,1; 5,2; 5,8 et 5,8 minutes.

Il semblerait que les dérivés -OnPr 146 et -OcPr 148 présentent une stabilité métabolique similaire avec des temps de demi-vie $t_{1/2}$ identiques de 5,8 minutes. Cependant, comme dans les études préliminaires, les valeurs de $t_{1/2}$ obtenues pour l'ensemble des composés testés 137, 145 à 148 et 151 sont trop similaires pour déterminer avec certitude si une molécule est plus stable qu'une autre. Seul le dérivé -OcBu 151 semble être moins stable que les autres du fait que l'on n'observe plus aucune trace du composé parent après 30 minutes d'incubation dans les RLM contrairement aux autres dérivés -OMe 137, -OEt 145, -On-Pr 146, -Oi-Pr 147, et -OcPr 148 qui présentent encore du matériel de départ après 45 minutes d'incubation dans les RLM.

5.5 Conclusion et perspectives

Par manque de temps, l'ensemble des expériences nécessaire à la complétion de ce projet n'ont malheureusement pas pu être effectuées, ce qui ne nous permet pas à l'heure actuelle de tirer de réelles conclusions sur les résultats obtenus.

Nous pouvons cependant rappeler que les calculs de modélisation moléculaire préliminaires effectués par l'équipe du Professeur Nicolas Moitessier mimant un mécanisme d'oxydation de type HAT par les cytochromes P450 et permettant de déterminer l'énergie d'activation ΔG^{\pm} nécessaire pour effectuer l'abstraction du proton impliqué lors de la première étape de celui-ci prédisent une meilleure stabilité métabolique du groupement cyclopropyle par rapport aux groupements méthyle, *iso*-propyle et cyclobutyle. En effet, les calculs effectués sur les aryléthers non substitués au niveau du noyau aromatique indiquent que l'énergie d'activation requise pour l'oxydation par HAT est supérieure pour le dérivé -OcPr (21,4 kcal/mol) en comparaison de celles requises pour les dérivés -O*i*Pr (18,8 kcal/mol), -OMe (15,0 kcal/mol) et -OcBu (13,5 kcal/mol). Ces résultats suggèrent donc que la stabilité métabolique des arylcyclopropyléthers pourrait être attribuée à la délocalisation des électrons du doublet non-liant de l'atome d'oxygène dans l'orbitale moléculaire du cyclopropane.

La synthèse des composés 149, 150 et 152 est actuellement en cours par Bianca Bueno au sein du laboratoire du Professeur Alexandre Gagnon et leur stabilité métabolique sera évaluée après incubation dans des microsomes de foie de rat (RLM) par Paraza Pharam afin de compléter les données de stabilité métabolique déjà obtenues. Les potentiels d'oxydation pour l'ensemble des dérivés chlorés 137 et 145 à 152 seront déterminés par voltammétrie cyclique en collaboration avec l'équipe du Professeur Josh Byers. Les calculs de l'énergie d'activation ΔG^{\neq} nécessaire à l'abstraction du proton des composés 137 et 145 à 152 lors de l'oxydation par les cytochromes P450 *via* un mécanisme de type HAT et les énergies libres de Gibbs ΔG seront effectués en collaboration avec l'équipe du Professeur Nicolas Moitessier. Enfin, l'oxydation chimique des composés 137 et 145 à 152 en présence du complexe de fer Fe(III)(phen)₃(PF₆)₃ permettant de mimer le mécanisme *via Single Electron Transfer* sera effectuée au sein du laboratoire du Professeur Alexandre Gagnon afin d'identifier les métabolites générés lors du métabolisme de ces composés par SET.

L'ensemble de ces données devraient, nous l'espérons, démontrer la stabilité des arylcyclopropyléthers ArOcPr face à d'autres aryléthers Ar–OR et ainsi prouver l'utilité de leur emploi en chimie médicinale en remplacement notamment d'arylméthyléther Ar–OMe, par exemple, facilement métabolisables par les cytochromes P450.

Enfin, l'identification et la comparaison des métabolites générés après incubation dans des RLM et oxydation chimique mimant une oxydation par SET devraient nous permettre de déterminer quel type de mécanisme d'oxydation est impliqué lors du métabolisme des aryléthers Ar-OR par les cytochromes P450.

CONCLUSION

Les travaux réalisés lors de cette thèse de doctorat ont dans un premier temps permis de contribuer au développement de la chimie du bismuth, et plus particulièrement du tricyclopropylbismuth cPr₃Bi.

En effet, le développement de la première réaction de couplage carbonylatif direct pallado-catalysée pour la synthèse d'arylcyclopropylcétones au départ d'iodures d'aryle et de tricyclopropylbismuth est également la première réaction de couplage carbonylatif impliquant une espèce de bismuth(III) trialkyle. Cette transformation permet ainsi de considérer de nouvelles transformations impliquant des trialkylbismuthines et ainsi développer la chimie de ces derniers dans des réactions de couplage carbonylatif, qui pour l'heure n'as pas encore été explorée. Il est à noter que le couplage carbonylatif rapporté ne fonctionne qu'avec le tricyclopropylbismuth comme agent cyclopropylant, ce qui en fait donc un réactif de choix pour la synthèse d'arylcyclopropylcétones par couplage carbonylatif. De plus, il a été démontré que l'utilisation du complexe de palladium(II) (SIPr)Pd(allyl)Cl est cruciale dans la promotion de ce couplage. En effet, cette espèce va jouer un rôle de pré-catalyseur et ainsi permettre de générer l'espèce catalytique active de palladium(0) nécessaire à la réaction de couplage. Enfin, le développement de deux combinaisons de conditions de réaction complémentaires permet la synthèse d'arylcyclopropylcétones avec des rendements modérés à excellents compris entre 46 et 98% offrant ainsi une nouvelle approche efficace pour la synthèse de ces substrats qui, en plus d'être fréquemment utilisés en chimie médicinale pour la préparation de molécules actives, sont des synthons très utiles en chimie organique. Il est également utile de noter que la réaction de couplage carbonylatif au départ de tricyclopropylbismuth est également possible au départ d'iodoalcènes, offrant ainsi la synthèse d'alcènylcyclopropylcétones, synthons très utiles en chimie organique.

Nous avons également rapporté la première réaction impliquant une espèce trialkybismuth pour la formation de liaisons Csp³–S en développant une nouvelle réaction de S-cyclopropylation de thiophénols. Cette transformation permet la formation directe d'arylcyclopropylthioéthers à partir des thiophénols correspondants et de tricyclopropybismuth avec des rendements compris entre 41 et 92%. Les conditions douces développées pour effectuer cette transformation offrent ainsi une alternative aux méthodes de synthèse existantes d'arylcyclopropylthioéthers, qui pour la plupart, ont lieu dans des conditions de réactions dures nécessitant l'emploi d'une base forte, limitant ainsi grandement leur champ d'application.

Ces travaux, combinés à ceux précédemment réalisés au sein du groupe du Professeur Alexandre Gagnon pour la formation de liaisons C–C et C–N, ont permis de démontrer que le tricyclopropylbismuth est un agent cyclopropylant très puissant et utile en chimie organique élargissant son utilisation à la formation de liaisons C–S ainsi que dans des réactions de couplage carbonylatif.

Dans un second temps, nous avons contribué au développement de nouvelles méthodes de synthèse d'arylcyclopropylthioéthers, synthons très utiles en chimie organique et souvent présents dans des molécules actives sous le forme oxydée correspondante de type sulfone ou sulfoximine. En effet, en parallèle de la réaction de S-cyclopropylation directe de thiophénols au départ de tricyclopropylbismuth, nous avons développé une réaction similaire catalysée au cuivre rapportant la première

utilisation d'acide cyclopropylboronique pour la formation de liaison Csp³–S. Cette réaction permet la synthèse d'arylcyclopropylthioéthers par couplage des thiophénols correspondant avec l'acide cyclopropylboronique dans des conditions douces avec des rendements compris entre 31 et 99%. On notera que l'utilisation d'un léger excès de 1,5 équivalents d'acide cyclopropylboronique (contre 2,5 équivalents de tricyclopropylbismuth dans la méthode précédemment développée) combinée à sa disponibilité commerciale et sa facilité de manipulation en font une méthode de choix pour la S–cyclopropylation directe de thiophènols.

Ces deux transformations offrent ainsi deux nouvelles voies de synthèse directes et efficaces d'arylcyclopropylthioéthers dans des conditions de réaction douces, palliant ainsi les limitations de champ d'application des méthodes actuelles principalement dues à l'utilisation d'une base forte.

Finalement, dans le but de démontrer l'intérêt des arylcyclopropyléthers face à d'autres aryléthers en chimie médicinale, l'évaluation de la stabilité métabolique de divers aryléthers par incubation dans des microsomes de foie de rat (RLM) ainsi que la détermination des potentiels d'oxydation de ceux-ci par voltammétrie cyclique et enfin le calcul des énergies d'activation requises pour l'oxydation des aryléthers par HAT ont été entamés. Ces différentes études ont été respectivement réalisées en collaboration avec la compagnie Paraza Pharma, le groupe de recherche du Professseur Josh Byers de l'Université du Québec à Montréal et celle du Professeur Nicolas Moitessier à l'Université McGill. Bien que les résultats préliminaires obtenus ne nous permettent pas encore de conclure sur la stabilité métabolique des arylcyclopropyléthers Ar–OcPr, nous restons convaincus de son utilité en chimie médicinale et sommes persuadés que les différentes études envisagées fourniront des preuves solides quant à son utilité en remplacement d'un groupement arylméthyléther correspondant Ar–OMe facilement métabolisable par les cytochromes P450, par

exemple. Pour ce faire, le projet sera poursuivi au sein du laboratoire du Professeur Alexandre Gagnon en collaboration avec d'autres groupes de recherche afin de compiler les données nécessaires à la complétion de celui-ci et ainsi de prouver l'utilité des arylcyclopropyléthers Ar–OcPr en chimie médicinale et déterminer le type de mécanisme impliqué lors du métabolisme des aryléthers par les cytochromes P450

ANNEXE A

« PALLADIUM-CATALYZED CARBONYLATIVE CROSS-COUPLING REACTION BETWEEN ARYL(HETEROARYL) IODIDES AND TRICYCLOPROPYLBISMUTH: EXPEDIENT ACCESS TO ARYL CYCLOPROPYLKETONES » - PARTIE EXPÉRIMENTALE



Accounts and Rapid Communications in Chemical Synthesis

Supporting Information for DOI: 10.1055/s-0036-1590832 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York 2017



Benoit, E.; Dansereau, J.; Gagnon, A.

Palladium-Catalyzed Carbonylative Cross-Coupling Reaction Between Aryl(Heteroaryl) Iodides and Tricyclopropylbismuth: Expedient Access to Aryl Cyclopropylketones

Supporting Information

Emeline Benoit,^a Julien Dansereau,^a Alexandre Gagnon^a ^a Université du Québec à Montréal, Département de chimie, C.P. 8888, Succursale Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3P8

Table of content

1. General information	S2
2. Table S1: Optimization of reaction conditions: Palladium catalysts and ligands	S3
3. Synthesis of tricyclopropylbismuth 2a	
4. Synthesis of 1-(1-(benzyloxy)ethyl)-4-iodobenzene 51	S4
5. General procedure for the carbonylative cross-coupling	
6. ¹ H-NMR and ¹³ C-NMR	S15

Benoit, E.; Dansereau, J.; Gagnon, A.

1. General information

Unless otherwise indicated, all reactions were run under argon in a flame dried glassware. Commercial reagents were used without further purification. Allylchloro[1,3-bis(2,6-di-ipropylphenyl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidene]palladium (II) ((SIPr)Pd(allyl)Cl)) was purchased from Strem Chemicals. 2-(4-Iodophenoxy)tetrahydro-2H-pyran 5f and 4iodophenyl pivalate 5k were synthesized according to Dansereau, J.; Gautreau. S.; Gagnon, A. ChemistrySelect 2017, 2, 2593. (E)-(((3-iodoallyl)oxy)methyl)benzene 8 was synthesized according to Huang, Z.; Negishi, E.-i. Org. Lett. 2006, 8, 3675. Anhydrous solvents were obtained using an encapsulated solvent purification system and were further dried over 4 Å molecular sieves. The evolution of reactions was monitored by analytical thin-layer chromatography using silica gel 60 F254 precoated plates. Flash chromatography was performed employing 230-400 mesh silica using the indicated solvent system according to standard techniques. Melting points are uncorrected. Nuclear magnetic resonance spectra (¹H, ¹³C) were recorded on a 300 MHz or 600 MHz spectrometer. Chemical shifts for ¹H-NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, δ 7.26 ppm; methanol, δ 3.31 ppm). Data is reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, dd = doublet of doublet, dt = doublet of triplet, ddd = doublet of doublet, m = multiplet), coupling constant / in Hz and integration. Chemical shifts for ¹³C spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuterochloroform (& 77.16 ppm) or the central peak of tetradeuteromethanol (& 49.00 ppm) as the internal standard. IR spectra were recorded on a FT-IR from thin films and are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹). HRMS were performed on a TOF LCMS analyzer using the electrospray (ESI) mode.

MeO ₂ C		() 3 Bi 2a (1.5 equiv) [Pd] (5 mol%) Rb ₂ CO ₃ (2.0 equiv) LiCl (2.0 equiv) DMF (0.1 M) D (1 atm), 80 °C, 16h	D ₂ C	3	√ + MeO₂C	4
	Entry	Catalyst [Pd]	(3) (%)ª	(4) (%) ^a	RSM (1a) (%) ^b	
	1	Pd(dba)₂	29	66	0	
	2	Pd(dppf)Cl ₂	36	52	0	
	3	PdCl ₂ (MeCN) ₂	54	41	0	
	4	PEPPSI-IPr	45	36	0	
	5	Pd(P(<i>t</i> -Bu) ₃) ₂	6	67	0	
	6	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ ^c	21	75	0	
	7	Pd(OAc) ₂ /Xantphos ^c	18	<5	3	
	8	Pd(OAc) ₂ /PCy ₃ ^c	47	27	0	
	9	Pd(OAc) ₂ /Pt-Bu ₃ c	28	42	0	
	10	Pd(OAc) ₂ /BrettPhos ^c	38	35	0	
	11	Pd(OAc) ₂ /XPhos ^c	23	47	0	
	12	(SIPr)Pd(allyl)Cl	87	7	0	

2. Table S1: Optimization of reaction conditions: Palladium catalysts and ligands

^a Yields of isolated pure products. ^b RSM = Recovered Starting Material. ^c Pd(OAc)₂ (5 mol%), Phosphine (10 mol%).

3. Synthesis of tricyclopropylbismuth (2a)



Bismuth chloride (3.23 g, 10.2 mmol) was dissolved in anhydrous THF under argon (70 mL) and cooled to -10 °C. Cyclopropylmagnesium bromide¹ (45 mL, 34 mmol, 0.75 M in THF, 3.3 equiv) was slowly added dropwise; a black precipitate was observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h, heated at 70 °C for 1h, and cooled to room

¹ Cyclopropylmagnesium bromide was titrated prior to use using the diphenyl ditelluride method as reported in: Aso, Y.; Yamashita, H.; Otsubo, T.; Ogura, F. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5627.

Benoit, E.; Dansereau, J.; Gagnon, A.

temperature. The solution was cannulated in a flask containing a stirred degassed biphasic solution of brine (100 mL) and diethyl ether (100 mL). The obtained biphasic solution was stirred for an additional 5 minutes. The stirring was stopped and the organic layer was cannulated under argon over a plug of celite and sodium sulfate in a flame dried round bottom flask. Tricyclopropylbimuth **2a** was kept under argon as a THF/ether solution. Approximately 4 to 5 mL of this solution was transferred in a tared round bottom flask equipped with a septum.² The solvents were removed with a stream of argon to generate a slight yellow oily residue. The mass of crude oily tricyclopropylbismuth **2a** was calculated by weighing the flask with the septum. The crude residue was used directly in the carbonylative cross-coupling reaction (*vide infra*).

4. Synthesis of 1-(1-(benzyloxy)ethyl)-4-iodobenzene (5l)



4-lodobenzaldehyde (200 mg, 0.862 mmol) was dissolved in anhydrous THF (1.5 mL). The flask was cooled to -78 °C and methylmagnesium bromide (444 µL, 0.862 mmol, 1.94 M in diethyl ether, 1.0 equiv) was added dropwise. The reaction was warmed up to room temperature and was stirred for 1h. The reaction was quenched with aq. sat. NH₄Cl solution (50 mL) and was extracted with EtOAc (2 x 50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 202 mg of crude alcohol. The corresponding crude alcohol was taken directly into the next step without further purification. The residue was diluted in 1 mL of anhydrous DCM and was added dropwise to a solution of sodium hydride (39.0 mg, 0.997 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous DCM (2 mL). The flask was cooled to 0 °C and benzyl bromide (106 µL, 0.895 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was transferred in a

² The flask was flame dried under argon, cooled down to r.t. and was tared with the septum.

Benoit, E.; Dansereau, J.; Gagnon, A.

separatory funnel containing 10 mL of an aq. sat. NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography (1% to 10% EtOAc/Hex) to afford 1-iodo-4-(1-phenoxyethyl)benzene **51** (190 mg, 65%) as a pale yellow oil: R_f 0.43 (5% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.46-4.27 (m, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 138.4, 137.7, 128.55, 128.49, 127.8, 127.7, 93.0, 76.8, 70.6, 24.2; IR (neat) 3084, 3063, 3029, 2974, 2924, 2865, 1722, 1702, 1685, 1584, 1480, 1453, 1391, 1268, 1086, 1057, 1005, 819, 696; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₅IO: 338.0168, found 451.0023 [M+TFA]⁺.

5. General procedure for the carbonylative cross-coupling

Method A: A sealed tube equiped with a magnetic stirring bar was charged with the aryl halide (1) or (5) (1.0 equiv), sodium carbonate (2.0 equiv), anhydrous lithium chloride (2.0 equiv) and (SIPr)Pd(allyl)Cl (0.05 equiv). Tricyclopropylbismuth (2a) (1.0 equiv), prepared as described above, was dissolved in anhydrous DMF (0.1 M) under argon and was added into the sealed tube. Carbon monoxide was bubbled in the reaction mixture for 45 seconds, then the tube was sealed and heated at 40 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, transferred in a separatory funnel containing 20 mL of an aq. sat. NaHCO₃ solution and was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography using the indicated solvent system to afford the desired aryl cyclopropyl ketone (3) or (6).

Method B: Same as method A except that 1.5 equivalents of tricyclopropylbismuth **2a** instead of 1.0 equivalent and 0.1 equivalents of (SIPr)Pd(allyl)Cl instead of 0.05 equivalents were used and that the reaction was heated at 80 °C instead of 40 °C.

Methyl 4-(cyclopropanecarbonyl)benzoate (3) and methyl 4-cyclopropylbenzoate (4)



Method A was followed on 0.231 mmol scale starting from methyl 4-iodobenzoate **1a**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **3** and **4**.

3: Pale yellow solid (46.2 mg, 98%); $R_f 0.21$ (10% EtOAc/Hex); m.p. 62.6 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.4, 166.4, 141.4, 133.6, 129.9, 128.0, 52.6, 17.8, 12.3; IR (neat) 2953, 2852, 1720, 1667, 1439, 1407, 1278, 1216, 1107, 1016, 993, 720; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂O₃: 204.0786, found 205.0855 [M+H]⁺. **4**: Colorless oil (1.0 mg, 2%); $R_f 0.45$ (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.79-0.75 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 150.1, 129.8, 127.4, 125.5, 52.1, 15.8, 10.4; IR (neat) 3085, 3004, 2951, 2840, 1716, 1609, 1434, 1274, 1180, 1102, 767; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂O₂: 176.0837, found 177.0910 [M+H]⁺.

(4-(tert-butyl)phenyl)(cyclopropyl)methanone (6a)



Method B was followed on 0.173 mmol scale starting from 1-(*tert*-butyl)-4-iodobenzene **5a**. The residue was purified on silica gel (4% EtOAc/Hex) to afford **6a**: Pale yellow oil (23.0 mg, 66%); R_f 0.29 (4% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.26-1.20 (m, 2H), 1.05-0.98 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.3, 156.5, 135.6, 128.1, 125.6, 35.2, 31.3, 17.1, 11.5; IR (neat)

2966, 2942, 2869, 1658, 1603, 1411, 1380, 1360, 1230, 1201, 1110, 900, 705; HRMS (ESI) calcd for C₁₄H₁₈O: 202.1358, found 203.1432 [M+H]⁺.

Cyclopropyl(3-(trifluoromethyl)phenyl)methanone (6b)



Method B was followed on 0.156 mmol scale starting from 1-iodo-3-(trifluoromethyl)benzene **5b**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **6b**: Yellow oil (20.8 mg, 62%); R_f 0.42 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.14-1.08 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.4, 138.6, 131.3, 129.31, 129.26, 129.2, 125.044, 124.993, 17.5, 12.3; IR (neat) 3016, 2977, 2969, 2885, 1674, 1612, 1383, 1328, 1210, 1122, 1070, 1039, 999, 741, 694, 667; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₉F₃O: 214.0605, found 215.0684 [M+H]⁺.

Cyclopropyl(o-tolyl)methanone (6c)



Method B was followed on 0.162 mmol scale starting from 1-iodo-2-methylbenzene **5c**. The residue was purified on silica gel (4% EtOAc/Hex) to afford **6c**: Colorless oil (23.0 mg, 89%); R_f 0.23 (4% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.27-1.22 (m,

Benoit, E.; Dansereau, J.; Gagnon, A.

2H), 1.07-1.00 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 205.2, 139.9, 137.0, 131.6, 130.9, 128.4, 125.7, 20.9, 20.8, 12.0. Spectral data are in agreement with those reported in the literature.³

Cyclopropyl(4-nitrophenyl)methanone (6d) and 1-cyclopropyl-4-nitrobenzene (7d)



Method B was followed on 0.183 mmol scale starting from 1-iodo-4nitrobenzene **5d**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **6d** and **7d**.

6d: Yellow oil (15.4 mg, 44%); R_f 0.22 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 2H), 1.18-1.12 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.3, 150.2, 142.6, 129.1, 123.9, 18.1, 12.8; IR (neat) 3106, 3076, 3007, 2855, 2161, 1663, 1601, 1520, 1410, 1384, 1344, 1321, 1213, 991, 853, 710; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₉NO₃: 191.0582, found 192.0667 [M+H]⁺.

7d: Brown oil (12.7 mg, 43%); R_f 0.60 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.8, 126.1, 123.8, 16.0, 11.2; IR (neat) 3076, 3007, 2939, 2843, 2445, 1589, 1511, 1338, 1110, 1044, 749; HRMS (ESI) calcd for C₉H₉NO₂: 163.0633, found 164.0716 [M+H]⁺.

³ Sharon, O.; Frimer, A. A. Tetrahedron 2003, 59, 8153.

Benoit, E.; Dansereau, J.; Gagnon, A.

(4-(benzyloxy)phenyl)(cyclopropyl)methanone (6e)



Method B was followed on 0.182 mmol scale starting from 1-(benzyloxy)-4-iodobenzene **5e**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **6e**: Yellow oil (24.6 mg, 54%); R_f 0.26 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.46-7.32 (m, 5H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.14 (s, 2H), 2.67-2.59 (m, 1H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.1, 162,5, 136.4, 131.4, 130.4, 128.8, 128.3, 127.6, 114.6, 70.2, 16.8, 11.4; IR (neat) 3118, 3094, 3058, 3007, 2945, 2876, 1651, 1599, 1570, 1383, 1225, 1172, 986, 838, 755, 700; HRMS (ESI) calcd for C₁₇H₁₆O₂: 252.1150, found 253.1250 [M+H]*.

Cyclopropyl(4-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy)phenyl)methanone (6f)



Method B was followed on 0.154 mmol scale starting from 2-(4-iodophenoxy)tetrahydro-2*H*-pyran **5f**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex with 2% of Et₃N) to afford **6f**: White solid (25.9 mg, 68%); R_f 0.39 (20% EtOAc/Hex); m.p. 68.3 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.7, 2H), 5.56 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 3H), 1.12-1.04 (m, 2H), 1.07-1.04 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.7, 162.6, 132.6, 131.2, 117.1, 97.5, 63.2, 31.2, 26.2, 19.7, 17.4, 11.9; IR (neat) 3121, 3076, 3055, 3013, 2980, 2948, 1662, 1602, 1519, 1412, 1386, 1347, 1224, 1038, 992, 955, 854, 704; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₈O₃: 246.1256, found 247.1354 [M+H]*. Benzo[d][1,3]dioxol-5-yl(cyclopropyl)methanone(6g)and5-cyclopropylbenzo[d][1,3]dioxole (7g)



Method B was followed on 0.171 mmol scale starting from 5-iodobenzo[d][1,3]dioxole 5g. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex with 2% of Et₃N) to afford 6g and 7g.

6g: Colorless oil (18.7 mg, 57%); R_f 0.27 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 198.7, 151.6, 148.2, 133.0, 124.3, 108.1, 107.9, 101.9, 16.9, 11.5; IR (neat) 3007, 2900, 1660, 1602, 1504, 1488, 1442, 1377, 1244, 1136, 1113, 1032, 994, 745; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₀O₃: 190.0630, found 191.0709 [M+H]⁺.

7g: Colorless oil (8.1 mg, 29%); R_f 0.71 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 1H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.63-0.58 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.8, 138.0, 119.2, 108.2, 106.4, 100.9, 100.1, 15.4, 8.8. Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁴

⁴ Gagnon, A.; Duplessis, M.; Alsabeh, P.; Barabé, F. J. Org. Chem. 2008, 73, 3604.

Ethyl 3-(cyclopropanecarbonyl)benzoate (6h) and ethyl 3-cyclopropylbenzoate (7h)



Method B was followed on 0.178 mmol scale starting from ethyl 3-iodobenzoate **5h**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **6h** and **7h**.

6h: Yellow oil (25.0 mg, 64%); R_f 0.30 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74-2.69 (m, 1H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.0, 166.0, 138.3, 133.6, 132.1, 131.0, 129.3, 128.8, 61.5, 17.4, 14.4, 12.2; IR (neat) 3010, 2981, 2936, 2873, 1717, 1671, 1603, 1386, 1277, 1207, 1191, 1000, 721; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₄O₃: 218.0943, found 219.1042 [M+H]⁺.

7h: Colorless oil (7.2 mg, 21%); R_f 0.57 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.01-0.98 (m, 2H), 0.77-0.73 (m, 2H); ¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 144.5, 130.4, 128.3, 126.7, 61.0, 15.4, 14.5, 9.5; IR (neat) 3085, 3004, 2981, 2903, 2864, 1715, 1606, 1586, 1463, 1440, 1391, 1367, 1275, 1259, 1215, 1173, 1106, 1083, 1020, 751, 690; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₄O₂: 190.0994, found 191.1076 [M+H]⁺.

1-(4-(cyclopropanecarbonyl)phenyl)ethanone(6i)and1-(4-cyclopropylphenyl)ethanone (7i)



Method B was followed on 0.160 mmol scale starting from 1-(4-iodophenyl)ethanone **5i**. The residue was purified on silica gel (from 10% to 20% EtOAc/Hex) to afford **6i** and **7i**. **6i**: White solid (15.7 mg, 52%); R_f 0.24 (20% EtOAc/Hex); m.p. 73.0 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08-8.01 (m, 4H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.3, 197.7, 141.3, 139.9, 128.5, 128.3, 27.0, 17.8, 12.3; IR (neat) 3121, 3091, 3046, 3007, 2977, 1683, 1661, 1409, 1387, 1358, 1315, 1261, 1228, 1035, 994, 956, 838, 755, 690; HRMS (ESI) calcd for C₁₂H₁₂O₂: 188.0837, found 189.0906 [M+H]⁺.

7i: Colorless oil (5.8 mg, 23%); R_f 0.50 (20% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.81-0.75 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.8, 150.5, 134.7, 128.6, 125.6, 26.7, 15.9, 10.5. Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁴

4-(cyclopropanecarbonyl)benzaldehyde (6j) and 4-cyclopropylbenzaldehyde (7j)



Method B was followed on 0.170 mmol scale starting from 4-iodobenzaldehyde **5j**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **6j** and **7j**. **6j**: Pale yellow oil (10.6 mg, 36%); R_f 0.16 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (*J* = 8.1 Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.3, 191.8, 142.5, 138.9, 129.9, 128.6,

Benoit, E.; Dansereau, J.; Gagnon, A.

18.0, 12.5; IR (neat) 3115, 3079, 3004, 1698, 1664, 1601, 1572, 1521, 1500, 1384, 1220, 985, 834, 684; HRMS (ESI) calcd for $C_{11}H_{10}O_2$: 174.0681, found 175.0752 [M+H]*. 7j: Yellow oil (7.1 mg, 29%); R_f 0.41 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.94 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.13-1.06 (m, 2H), 0.84-0.78 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 191.9, 152.3, 134.2, 130.0, 126.0, 16.1, 10.8; IR (neat) 3085, 3007, 2822, 2798, 2732, 2717, 2155, 1698, 1604, 1573, 1215, 1166, 1043, 1019, 898, 842, 717; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₀O: 146.0732, found 147.0800 [M+H]*.

4-(cyclopropanecarbonyl)phenyl pivalate 6k



Method B was followed on 0.173 mmol scale starting from 4-iodophenyl pivalate **5k**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **6k**: Yellow oil (19.8 mg, 46%); R_f 0.30 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.25-1.23 (m, 2H), 1.08-1.01 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.5, 176.7, 154.8, 135.5, 129.7, 121.7, 39.4, 27.2, 17.2, 11.8; IR (neat) 2969, 2936, 2900, 2872, 1755, 1665, 1598, 1477, 1412, 1382, 1225, 1205, 1102, 992, 747, 633; HRMS (ESI) calcd for C₁₅H₁₈O₃: 246.1256, found 247.1416 [M+H]*.

(4-(1-(benzyloxy)ethyl)phenyl)(cyclopropyl)methanone (6l)



Method B was followed on 0.143 mmol scale starting from 1-(1-(benzyloxy)ethyl)-4iodobenzene **51**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **61**: Colorless oil (35.0 mg, 87%); R_f 0.34 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 4.57 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.4, 149.0, 138.4, 137.5, 128.6, 128.5, 127.83, 127.76, 126.5, 77.0, 70.7, 24.2, 17.3, 11.7; IR (neat) 3091, 3070, 3031, 3007, 2968, 2927, 2867, 1665, 1608, 1572, 1452, 1415, 1383, 1224, 1095, 991, 735, 697; HRMS (ESI) calcd for C₁₉H₂₀O₂: 280.1463, found 281.1553 [M+H]⁺.

(3-bromophenyl)(cyclopropyl)methanone (6m)



Method A was followed on 0.255 mmol scale starting from 1-bromo-3-iodobenzene **5m**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **6m**: Yellow oil (47.7 mg, 83%); R_f 0.29 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 7.8, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 2H), 1.09-1.03 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.3, 139.8, 135.6, 131.2, 130.2, 126.6, 123.0, 17.4, 12.2; IR (neat) 3091, 3064, 3007, 2921, 2846, 1669, 1566, 1423, 1377, 1213, 995, 731, 680; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₉BrO: 223.9837, found 224.9883 [M+H]^{*}.

Cyclopropyl(thiophen-2-yl)methanone (6n)



6n

Method A was followed on 0.250 mmol scale starting from 2-iodothiophene **5n**. The residue was purified on silica gel (10% EtOAc/Hex) to afford **6n**: Pale yellow oil (34.2 mg, 90%); R_f 0.32 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 2H); ¹³C-

NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 193.1, 145.1, 133.3, 131.6, 128.2, 18.2, 11.5; IR (neat) 3090, 3007, 1643, 1517, 1446, 1416, 1384, 1236, 1225, 1056, 953, 716; HRMS (ESI) calcd for C₈H₈OS: 152.0296, found 153.0362 [M+H]⁺.

(E)-4-(benzyloxy)-1-cyclopropylbut-2-en-1-one (9)



Method Α followed 0.176 was on mmol scale starting from (E)-(((3-iodoallyl)oxy)methyl)benzene 8. The residue was purified on silica gel (30% Et₂O/Hex) to afford 9: Colorless oil (23.4 mg, 61%); R_f 0.36 (30% Et₂O/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30 (m, 5H), 6.90 (dt, / = 15.9, 4.5 Hz, 1H), 6.51 (dt, / = 15.9, 1.9 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 4.4, 1.8 Hz, 2H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.13-1.08 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 200.1, 141.6, 137.8, 129.7, 128.6, 128.0, 127.8, 73.0, 69.1, 19.4, 11.3; IR (neat) 3055, 3016, 2992, 2980, 2940, 2880, 2840, 2798, 1675, 1653, 1637, 1594, 1520, 1420, 1314, 1258, 1218, 1098, 1082, 882, 714, 682; HRMS (ESI) calcd for C14H16O2: 216.1150, found 217.1213 [M+H]+.

6. ¹H-NMR and ¹³C-NMR Spectra
















.















808.21 — 060.81---























708.8— 708.807

821.0017 821.0017

+∠1.801~

951.011

879.751—

487.741 —

















124.021-

£27.4£I—

205.01— 298°ST —

zs9:9z—

- 7

. 0

- 2

2

- 2

- Ş

- 2

- 3

- 2

- 8

- 6

100 11 (ppm)

- 11

120

130

140

150

160

170

180

190

50

210


































ANNEXE B

« FIRST USE OF AN ORGANOBISMUTH REAGENT IN C(SP³)–BOND FORMATION: ACCESS TO ARYL CYCLOPROPYL SULFIDES VIA COPPER-CATALYZED S–CYCLOPROPYLATION OF THIOPHENOLS USING TRICYCLOPROPYLBISMUTH » - PARTIE EXPÉRIMENTALE

First Use of an Organobismuth Reagent in C(sp³)–S Bond Formation: Access to Aryl Cyclopropyl Sulfides via Copper-Catalyzed S– Cyclopropylation of Thiophenols using Tricyclopropylbismuth

Supporting Information

Emeline Benoit,^a Bianca Bueno,^a Catherine Choinière,^a Alexandre Gagnon^{*a} ^aDépartement de chimie, Université du Québec à Montréal, C. P. 8888, Succursale Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 3P8

Table of content

1. General information	S2
2. Synthesis of tricyclopropylbismuth 1	S2
3. General procedure for the synthesis of cyclopropyl aryl sulfides 9	S3
4 Synthesis of (4-(<i>tert</i> -butyl)phenyl)(cyclopropyl)sulfane 9a using cyclopropylbo acid 20	oronic S13
5. ¹ H-NMR and ¹³ C-NMR spectra	S14

1. General information

Unless otherwise indicated, all reactions were run under argon in a flame dried glassware. Commercial reagents were used without further purification. Copper(II) acetate (97%) was purchased from Strem Chemicals. Anhydrous solvents were obtained using an encapsulated solvent purification system and were further dried over 4 Å molecular sieves. The evolution of reactions was monitored by analytical thin-layer chromatography using silica gel 60 F254 precoated plates. Flash chromatography was performed employing 230-400 mesh silica using the indicated solvent system according to standard techniques. Melting points are uncorrected. Proton nuclear magnetic resonance spectra were recorded on a 300 or 600 MHz spectrometer. Carbon nuclear magnetic resonance spectra were recorded at 75 or 151 MHz. Chemical shifts for ¹H-NMR spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane with the solvent resonance as the internal standard (chloroform, δ 7.26 ppm). Data is reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, dd = doublet of doublet, ddd = doublet of doublet, td = triplet of doublet, m = multiplet), coupling constant J in Hz and integration. Chemical shifts for ¹³C spectra are recorded in parts per million from tetramethylsilane using the central peak of deuterochloroform (δ 77.16 ppm) as the internal standard. IR spectra were recorded on a FT-IR from thin films and are reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹). HRMS were performed on a TOF LCMS analyzer using the electrospray (ESI) mode.

2. Synthesis of tricyclopropylbismuth (1)



Bismuth chloride (3.23 g, 10.2 mmol) was dissolved in anhydrous THF under argon (70 mL) and cooled to -10 °C. Cyclopropylmagnesium bromide¹ (45 mL, 34 mmol, 0.75 M in THF, 3.3 equiv) was slowly added dropwise; a black precipitate was observed. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h, heated at 70 °C for 1h, and cooled to room temperature. The solution was cannulated in a flask containing a stirred

¹ Cyclopropylmagnesium bromide was titrated prior to use using the diphenyl ditelluride method as reported in: Y. Aso, H. Yamashita, T. Otsubo, F. Ogura, J. Org. Chem. 54 (1989) 5627-5629.

degassed biphasic solution of brine (100 mL) and diethyl ether (100 mL). The obtained biphasic solution was stirred for an additional 5 minutes. The stirring was stopped and the organic layer was cannulated under argon over a plug of celite and sodium sulfate in a flame dried round bottom flask. Tricyclopropylbismuth 1 was kept under argon as a THF/ether solution. Approximately 4 to 5 mL of this solution was transferred in a tared round bottom flask equipped with a septum and sparged with argon.² The solvents were removed with a stream of argon to generate a slight yellow oily residue. The mass of crude oily tricyclopropylbismuth 1 was calculated by weighing the flask with the septum. The crude residue was used directly in the copper-catalyzed S-cyclopropylation reaction (*vide infra*).

3. General procedure for the synthesis of cyclopropyl aryl sulfides 9

A sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with thiophenol 8 (1.0 equiv), copper(II) acetate (1.0 equiv) and pyridine (3.0 equiv). Tricyclopropylbismuth 1 (2.5 equiv), prepared as described above, was dissolved in anhydrous DCM (0.1 M) under argon and was added into the sealed tube. Argon was bubbled in the reaction mixture for 45 seconds, then the tube was sealed and heated at 50 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and silica gel was added. The mixture was concentrated under reduced pressure, and the crude product was purified by flash column chromatography using the indicated solvent system to afford the corresponding aryl cyclopropyl sulfide **9** and diaryl disulfide **16** as a side-product.

² The flask was flame dried under argon, cooled down to r.t. and was tared with the septum.





The general procedure was followed on 0.107 mmol scale starting from 4-(*tert*-butyl)benzenethiol 8a. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 9a and 16a.

9a: Colorless oil (18.5 mg, 84%): R_f 0.42 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 4H), 2.23-2.16 (m, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.4, 135.3, 126.8 125.9, 34.5, 31.5, 12.5, 8.6; IR (neat) 3079, 3009, 2961, 2866, 1492, 1281, 1014, 818, 801; HRMS (ESI) calcd for C₁₃H₁₈S: 206.1129, found 207.1199 [M+H]⁺.

16a: White solid (5.0 mg, 14%): R_f 0.51 (100% Hex); m.p. 65.0-68.5 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 1.30 (s, 18H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.³

Cyclopropyl(phenyl)sulfane (9b) and 1,2-diphenyldisulfane (16b)



The general procedure was followed on 0.200 mmol scale starting from benzenethiol **8b**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **9b** and **16b**.

9b: Slightly yellow oil (20.4 mg, 68%): R_f 0.36 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.35 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.10-1.04 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 128.8, 126.7, 125.1, 12.2, 8.7; IR (neat) 3074, 3005, 2923, 2850, 1539, 1479, 1024, 735, 688.

³ M. Hayashi, K.i. Okunaga, S. Nishida, K. Kawamura, K. Eda, Tetrahedron Lett. 51 (2010) 6734-6736.

16b: White solid (11.4 mg, 26%): R_f 0.40 (100% Hex); m.p 58.0 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.48 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 4H), 7.25-7.20 (m, 2H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁴

Cyclopropyl(o-tolyl)sulfane (9c)



The general procedure was followed on 0.190 mmol scale starting from 2methylbenzenethiol **8c**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **9c**.

9c: Slightly yellow oil (23.7 mg, 76%): $R_f 0.51$ (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.20 (td, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.15-7.03 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 135.0, 129.9, 126.4, 125.4, 124.7, 19.9, 11.5, 8.6; IR (neat) 3060, 3009, 2922, 2850, 1589, 1467, 1456, 1065, 1026, 881, 741; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂S: 164.0660, found 165.0740 [M+H]⁺.

Cyclopropyl(m-tolyl)sulfane (9d) and 1,2-di-m-tolyldisulfane (16d)



The general procedure was followed on 0.176 mmol scale starting from 3methylbenzenethiol 8d. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford 9d and 16d.

9d: Colorless oil (22.1 mg, 76%): R_f 0.36 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.19-7.18 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23-2.15 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.7, 138.6, 128.7, 127.3, 126.0, 123.8, 21.6, 12.2, 8.7; IR (neat) 3053, 2954, 2921, 2853, 1728, 1592, 1573, 1473, 1280, 770, 686.

⁴ H. Loghmani-Khouzani, M. R. Poorheravi, M. M.M. Sadeghi, L. Caggiano, R. F.W. Jackson, Tetrahedron 64 (2008) 7419-7425.

16d: Yellow oil (1.3 mg, 3%): R_f 0.42 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (s, 2H), 7.30 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁵

Cyclopropyl(p-tolyl)sulfane (9e) and 1,2-di-p-tolyldisulfane (16e)



The general procedure was followed on 0.206 mmol scale starting from 4methylbenzenethiol **8e**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **9e** and **16e**.

9e: Colorless oil (22.8 mg, 67%): R_f 0.31 (100% Hex); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) 7.29 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.22-2.18 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 135.1, 135.0, 129.6, 127.3, 21.1, 12.8, 8.6; IR (neat) 3078, 3010, 2919, 2864, 1890, 1598, 1491, 1281, 800, 732; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂S: 164.0660, found 165.0729 [M+H]⁺.

16e: Slightly yellow oil (10.7 mg, 21%): R_f 0.36 (100% Hex); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 2.32 (s, 6H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁴

Cyclopropyl(3,5-dimethylphenyl)sulfane (9f)



The general procedure was followed on 0.190 mmol scale starting from 3,5dimethylbenzenethiol **8**f. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **9**f.

9f: Colorless oil (31.1 mg, 92%): R_f 0.58 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.00 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.71-0.66 (m,

⁵ G. D. Figuly, J. C. Martin, J. Org. Chem. 45 (1980) 3728-3729.

2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.5, 127.1, 124.4, 21.5, 12.2, 8.6; IR (neat) 3001, 2917, 2854, 2730, 1729, 1599, 1581, 1456, 1280, 1026, 835, 683; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₄S: 178.0816, found 179.0899 [M+H]⁺.

Cyclopropyl(2,4-dimethylphenyl)sulfane (9g) and 1,2-bis(2,4dimethylphenyl)disulfane (16g)



The general procedure was followed on 0.196 mmol scale starting from 2,4dimethylbenzenethiol **8g**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **9g** and **16g**.

9g: Colorless oil (22.1 mg, 63%): $R_f 0.41(100\% \text{ Hex})$; ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 1H), 1.07-1.04 (m, 2H), 0.69-0.66 (m, 2H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 135.4, 134.6, 134.5, 130.9, 127.1, 126.2, 20.9, 19.9, 11.9, 8.6; IR (neat) 3085, 3008, 2918, 2851, 2162, 1729, 1602, 1474, 1444, 1281, 1059, 1026, 880, 804; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₄S: 178.0816, found 179.0879 [M+H]⁺.

16g: Colorless oil (3.8 mg, 7%): R_f 0.48 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.29 (s, 6H); ¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 138.0, 132.5, 131.4, 130.6, 127.5, 21.1, 20.3; IR (neat) 2920, 2917, 2838, 2162, 2032, 1980, 1651, 1601, 1473, 1377, 1320, 1211, 1192, 1106, 1015, 879, 809, 787, 669.

(4-Fluorophenyl)(cyclopropyl)sulfane (9h) and 1,2-bis(4-fluorophenyl)disulfane (16h)



The general procedure was followed on 0.195 mmol scale starting from 4-fluorobenzenethiol **8h**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **9h** and **16h**.

9h: Colorless oil (13.4 mg, 41%): R_f 0.35 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.07-1.01 (m, 2H), 0.71-0.66 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.2 (¹J(C-F) = 243 Hz), 133.7, 133.6, 129.1, 129.0, 115.9 (¹J(C-F) = 22 Hz), 13.2, 8.7; IR (neat) 3086, 3009, 1590, 1488, 1281, 1224, 1157, 1091, 1027, 880, 818, 626; HRMS (ESI) calcd for C₉H₉FS: 168.0409, found 169.0483 [M+H]⁺.

16h: Colorless oil (1.0 mg, 2%): R_f 0.41 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.41 (m, 4H), 7.05-6.97 (m, 4H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁶

(4-Bromophenyl)(cyclopropyl)sulfane (9i) and 1,2-bis(4-bromophenyl)disulfane (16i)



The general procedure was followed on 0.104 mmol scale starting from 4bromobenzenethiol **8i**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **9i** and **16i**.

9i: Colorless oil (19.1 mg, 80%): R_f 0.54 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.71-0.66

⁶ A. F. Shojaei, M. A. Rezvani, M. Heravi, J. Serb. Chem. Soc. 76 (2011) 955-963.

(m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 131.8, 128.2, 118.7, 12.2, 8.7; IR (neat) 3082, 3007, 1883, 1567, 1472, 1387, 1280, 1192, 1090, 1069, 1005, 880, 804, 727; HRMS (ESI) calcd for C₉H₉BrS: 227.9608 and 229.9588 (1:1), found 228.9679 and 230.9651 (1:1 intensity) [M+H]⁺, isotopes ⁷⁹Br and ⁸¹Br.

16i: Colorless oil (6.3 mg, 16%): R_f 0.61 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 8.4, 4H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 4H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁴

(3-Bromophenyl)(cyclopropyl)sulfane (9j) and 1,2-bis(3-bromophenyl)disulfane (16j)



The general procedure was followed on 0.123 mmol scale starting from 3bromobenzenethiol **8j**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **9j** and **16j**.

9j: Colorless oil (25.3 mg, 90%): R_f 0.43 (100% Hex); ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.50 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.13 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.12-1.09 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 2H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 141.2, 130.1, 128.8, 127.9, 124.9, 122.9, 11.9, 8.7; IR (neat) 3083, 3007, 1576, 1555, 1458, 1401, 1279, 1192, 1164, 1067, 1027, 991, 880, 767, 752, 676; HRMS (ESI) calcd for C₉H₉BrS: 227.9608 and 229.9588 (1:1), found 228.9699 and 230.9677 (1:1 intensity) [M+H]⁺, isotopes ⁷⁹Br and ⁸¹Br.

16j: Yellow oil (3.2 mg, 7%): $R_f 0.48$ (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.62 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C-NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 138.8, 130.7, 130.6, 130.1, 126.1, 123.3; IR (neat) 3050, 2918, 2849, 2163, 2035, 1980, 1857, 1730, 1571, 1559, 1455, 1393, 1211, 1195, 1065, 991, 865, 769, 742, 672, 609.

(4-Chlorophenyl)(cyclopropyl)sulfane (9k) and 1,2-bis(4-chlorophenyl)disulfane (16k)



The general procedure was followed on 0.115 mmol scale starting from 4chlorobenzenethiol **8k**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **9k** and **16k**.

9k: Colorless oil (10.4 mg, 49%): R_f 0.43 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 4H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.10-1.03 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.6, 130.9, 128.9, 127.9, 12.4, 8.7; IR (neat) 3084, 3008, 1882, 1575, 1474, 1392, 1280, 1093, 1028, 1010, 880, 808, 743, 671; HRMS (ESI) calcd for C₉H₉ClS: 184.0113 and 186.0084, found 185.0197 and 187.0154 (3:1 intensity) [M+H]⁺, isotopes ³⁵Cl and ³⁷Cl.

16k: White solid (8.3 mg, 25%): R_f 0.55 (100% Hex); m.p. 71.0-73.0 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.7, 4H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁶

Cyclopropyl(4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfane (91)



The general procedure was followed on 0.190 mmol scale starting from 4-(trifluoromethyl)benzenethiol **81**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **91**.

91: Slightly yellow oil (24.6 mg, 59%): R_f 0.53 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 2H), 0.74-0.65 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 125.8, 125.7, 125.6, 125.6, 125.5,

11.5, 8.7; IR (neat) 3088, 3001, 2960, 2930, 2681, 1724, 1607, 1403, 1325, 1282, 1163, 1119, 1108, 1063, 1013, 947, 881, 822, 743, 703.

Cyclopropyl(4-nitrophenyl)sulfane (9m) and 1,2-bis(4-nitrophenyl)disulfane (16m)



The general procedure was followed on 0.150 mmol scale starting from 4nitrobenzenethiol **8m**. The residue was purified on silica gel (from 100% Hex to 15% EtOAc/Hex) to afford **9m** and **16m**.

9m: Yellow oil (22.0 mg, 75%): R_f 0.48 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.8, 125.4, 124.0, 11.4, 8.8; IR (neat) 3098, 3010, 2915, 2836, 1917, 1732, 1593, 1776, 1506, 1333, 1092, 852, 828, 741; HRMS (ESI) calcd for C₉H₉NO₂S: 195.0354, found 218.0251 [M+Na]⁺.

16m: Yellow solid (0.5 mg, 1%): R_f 0.42 (10% EtOAc/Hex); m.p. 175.0-180.0 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 4H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁷



The general procedure was followed on 0.114 mmol scale starting from 4methoxybenzenethiol **8n**. The residue was purified on silica gel (from 100% Hex to 20% EtOAc/Hex) to afford **9n** and **16n**.

16n

⁷ A. K. Misra, G. Agnihotri, Synth. Commun. 34 (2004) 1079-1085.

9n: Yellow oil (14.3 mg, 70%): R_f 0.47 (10% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.70-0.65 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 130.1, 128.9, 114.6, 55.5, 14.2, 8.6; IR (neat) 3084, 3004, 2940, 2902, 2834, 2039, 1593, 1572, 1492, 1461, 1440, 1281, 1240, 1175,1028, 818; HRMS (ESI) calcd for C₁₀H₁₂OS: 180.0609, found 181.0675 [M+H]^{*}.

16n: Yellow oil (7.0 mg, 22%): R_f 0.63 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.80 (s, 6H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁸





The general procedure was followed on 0.127 mmol scale starting from methyl 2mercaptobenzoate **80**. The residue was purified on silica gel (from 100% Hex to 20% EtOAC/Hex) to afford **90** and **160**.

90: Yellow oil (19.6 mg, 74%): R_f 0.53 (15% EtOAc/Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.7, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 9.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.17-1.10 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 144.5, 132.5, 131.4, 126.1, 125.9, 123.7, 52.1, 11.6, 8.7; IR (neat) 3005, 2949, 2839, 1711, 1587, 1461, 1434, 1246, 1144, 1060, 1044, 824, 741; HRMS (ESI) calcd for C₁₁H₁₂O₂S: 208.0508, found 231.0561 [M+Na]*.

160: White solid (8.5 mg, 20%): R_f 0.37 (15% EtOAc/Hex); m.p. 133.0-135.5 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 2H), 7.41 (ddd, *J*

⁸ M. Oba, K. Tanaka, K. Nishiyama, W. Ando, J. Org. Chem. 76 (2011) 4173-4177.

= 8.3, 7.3, 1.3 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 7.5, 1.2, 2H), 3.99 (s, 6H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁷

Benzyl(cyclopropyl)sulfane (18) and 1,2-dibenzyldisulfane (19)



The general procedure was followed on 0.151 mmol scale starting from phenylmethanethiol **17**. The residue was purified on silica gel (100% Hex) to afford **18** and **19**.

18: Colorless oil (8.6 mg, 35%): R_f 0.33 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.21 (m, 5H), 3.77 (s, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 0.84-0.78 (m, 2H), 0.56-0.51 (m, 2H); ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 129.0, 128.5, 126.9, 38.2, 12.6, 8.3; lR (neat) 3334, 2945, 2833, 1652, 1449, 1115, 1021.

19: Yellow oil (4.1 mg, 11%): R_f 0.34 (100% Hex); ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.22 (m, 10H), 3.61 (s, 4H). Spectral data are in agreement with those reported in the literature.⁶

4. Synthesis of (4-(*tert*-butyl)phenyl)(cyclopropyl)sulfane 9a using cyclopropylboronic acid 20

A sealed tube equiped with a magnetic stirring bar was charged with cyclopropylboronic acid 20 (2.0 equiv), sodium carbonate (2.0 equiv), $Cu(OAc)_2$ (1.0 equiv), 2,2'-bipyridine (1.0 equiv) and 4-(*tert*-butyl)benzenethiol 8a (0.20 mmol, 1.0 equiv). DCE (0.1 M) was added and the tube was sealed and heated at 70 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled at room temperature and aqueous NH₄OH 25% (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred for a few minutes, then transferred in a separatory funnel and extracted with DCM (3 x 5 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 x 10 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (100% Hex) to afford the (4-(*tert*-butyl)phenyl)(cyclopropyl)sulfane 9a (35.4 mg, 86%).

5. ¹H-NMR and ¹³C-NMR Spectra

;















.





















£24.12—

949.8----12.190

494.8EI —






















ከ















•

827.8----15.352



























066.8—







ANNEXE C

« SYNTHESIS OF ARYL CYCLOPROPYL SULFIDES THROUGH COPPER-CATALYZED S–CYCLOPROPYLATION OF THIOPHENOLS USING CYCLOPROPYLBORONIC ACID » - PARTIE EXPÉRIMENTALE




































ö



















ANNEXE D

RAPPORT COMPLET DES ÉTUDES PRÉLIMINAIRES DE MODÉLISATION MOLÉCULAIRE SUR LES COMPOSÉS **132** À **135** EFFECTUÉES PAR LE GROUPE DU PROFESSEUR NICOLAS MOITESSIER

Proton Abstraction by Oxo-Heme of Selected Aryl Ethers

Anna Tomberg, Nicolas Moitessier

McGill University

1. Objectives

Our objective was to determine the energy required to abstract a proton from anisole and cyclopropoxybenzene ether by oxo-iron heme as shown in Figure 1. The series was complemented with two more molecules to create a more complete analysis. These calculations would provide information regarding the metabolic stability of drugs featuring these functional groups and more specifically their stability towards P450-mediated oxidation.

2. Challenges

The reaction to be modelled was a proton abstraction of the compounds in Figure 1 by a Cytochrome P450 enzyme (P450). The active species catalysing reactions in this enzyme is an iron protoporphyrin IX that becomes an oxo-iron(IV) porphyrin cation radical during the catalytic cycle. The size of the metal complex, the presence of an open shell transition metal, and positioning of the compounds in the catalytic site of the enzyme were challenging aspects for this modeling project. Each aspect will be discussed in the Procedure section.

3. Methodology

The programs used were (1) IMPACTS (FORECASTER platform) for docking the compounds into a P450 (namely CYP 3A4; pdb : 3NXU); (2) ORCA v.3.0.1. for all

quantum mechanics (QM) calculations; Avogadro v.1.1.1 with ORCA support and IboView for visualization of calculations' results.

Docking was performed using default parameters, outputting the structures of the compounds in the 10 best poses (see *_Metabolites3D.sdf files).

The QM calculations were performed using density functional theory (DFT) and a custom basis set. The DFT functional selected was B3LYP, shown to be reliable for the modeling of oxo-iron heme complexes (H. Chen *et al.*, J. Chem. Theory Comput., 2010, 6, 940). The basis set used for optimizations and potential energy surface scans was def2-SVP def2-SVP/J for all atoms except iron, for which ECP{def2-TZVP, def2-TZVP, def2-TZVP/J} was used (referred to as BS1). For each stationary point found, single point energy calculations were performed using a larger basis set def2-TZVP for all atoms including iron (referred to as BS2). All calculations were performed in gas phase.

The model of the active species used for the QM calculations was an oxo-iron porphyrin (side chains on heme removed), coordinated to an -SH group to mimic cysteine coordination to the enzyme (Figure 1).



Figure 1: Model of the active species in P450 used for QM calculations

4. Procedure

To obtain a possible starting geometry of the substrate-heme complex for the QM calculations, each compound in Figure 1 was docked into CYP 3A4, and the pose corresponding to the H-abstraction of each proton designated by an arrow was retained. The large size of the binding pocket of the enzyme allowed the molecule to be positioned in many ways even for the attack on the same atom. Our docking program mimics the transition state of the reaction between the substrate and the active species, which allows to selected poses based on atom clashes but also on the estimated energy of activation. Therefore, if more than one pose was found for the relevant site of metabolism, a geometry optimization in ORCA was performed and the pose with the lowest energy, relative to the others, was retained.

The binding modes were used to create starting points for geometry optimizations of each complex in ORCA. The presence of a transition metal in a radical cation complex caused convergence issues during the optimization calculations. An increased DFT grid was required (GridX4), increasing computational time. To obtain a good guess for the transition state (TS) search calculation, a potential energy surface scan (PES) was used to probe the energies along the reaction coordinate. Due to the number of atoms to consider for the QM calculations, two basis sets of different accuracies were used. BS1 was used for all calculations as it is smaller and reduced significantly computational time. In order to obtain energies of higher accuracy, every stationary point found was recalculated using BS2.

5. Results and discussion

The results of the PES scans were used to obtain TS structures for each proton abstraction reaction. The presence of an adequate imaginary frequency in each TS was verified and used in the intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations to obtain the energies of the reactants and products. The final energies of the proton abstractions computed are summarized in Table 1.

As initially hypothesized, the cyclopropyl derivatives is the least reactive of the series and would be a stable surrogate for isopropyl ethers. Interestingly, the cyclobutyl analog was found to be the most reactive of the four investigated groups. An analysis is currently on going to identify the causes of these significant differences in activation energies.

	∆G [≠]	ΔG
	(kcal/mol)	(kcal/mol)
Anisole	15.9	-56.7
Cyclopropoxybenzene	21.4	-10.1
Iso-propoxybenzene	18.8	-54.5
Cyclobutoxybenzene	13.5	-49.6

Table 1. Energy of activation and free energy of reaction for the P450-mediated oxidation of four substrates

6. Conclusion

Based on these computations, proton abstraction from cyclopropoxybenzene is less favorable relative than on anisole and isopropyl ether. Interestingly, the lowest energy barrier was computed for cyclobutoxybenzene.

ANNEXE E

RAPPORT D'ANALYSE COMPLET DES ÉTUDES DE STABILITÉ MÉTABOLIQUE DES COMPOSÉS **136** À **140** EFFECTUÉES PAR PARAZA PHARMA

.

Il est à noter que les composés 136, 137, 138, 139 et 140 sont respectivement identifiés comme EB543, EB544, EB547, EB546 et EB545 dans le rapport qui suit.



Stability Assessment in Mouse, Human, and Rat Liver Microsomes

Paraza study numbers:	UQAM_LM-2018-023_&_LM-2018-027
Sponsor's Representative:	
Test Facility:	Paraza Pharma, Inc. 7171, Frederick Banting Montréal, Canada H4S 1Z9
Study Director:	Édith Bellavance, M.Sc. Associate Director, DMPK 514-395-4501 ext: 234
Assay by:	Dhanesh Patel, B.Sc., Catherine Armstrong, M.Sc., and Marc-André Lecours, M.Sc.
Analysed by:	Marc-André Lecours, M.Sc. and Limei Tao, Ph.D.
Approved by:	Édith Bellavance, M.Sc.
Date:	June 13 th , 2018/revised Oct 10, 2018

1. OBJECTIVES

The objective of this study was to determine the stability of EB-543, EB-544, EB-545, EB-546 and EB-547 in the presence of mouse (MsLM) liver microsomes, rat (RLM) liver microsomes, and human (HLM) liver microsomes. Half-life, *in-vitro* clearance and percentage of hepatic blood flow (%Qh) of the parent molecules are reported herein.

2. BIOANALYSIS

2.1. Analysis and Reporting

Control samples were analyzed by LC-MS/MS using a CTC PAL autosampler, Thermo Accela UPLC and a Thermo TSQ Vantage triple quadrupole mass spectrometer. The [M+H]⁺ adducts of the test compounds and internal standard were monitored using positive mode electrospray ionization in MRM (multiple reaction monitoring) mode. The analytes were injected onto a C18 column and chromatographed using a reverse phase gradient with 0.1% formic acid in water and 0.1% formic acid in 20/80 isopropyl alcohol/acetonitrile mobile phases. Client samples were analyzed by GC-MS using CTC Combi PAL autosampler equipped with headspace module, Thermo Trace Ultra GC and Thermo ISQ single quadrupole mass spectrometer. EB-543, EB-544, EB-545, EB-547 were incubated for 20 minutes at 60°C and 750 μL of gaseous phase was injected onto a HP5-MS Ultra Inert column (30m x 0.25mm x 0.25µm) in split mode (ratio 1:20). For EB-546, 1 µL was injected in surge splitless mode (splitless time 2 minute with surge pressure at 25 psi). Temperature of the injector, MS interface and MS source was 280°C, 250°C and 200°C respectively. The oven was programmed at starting temperature of 60°C for 2 minutes and increased at 40°C/min up to 300°C and kept at 300°C for 0.2 minute. Compounds were detected in SIM (selective ion monitoring) mode, using the most abundant ion as quantifier and two other ions as qualifier.

3. EXPERIMENTAL CONDITIONS

3.1. Liver microsomal stability

Control articles (1 µM) and test articles (10 µM) were incubated with microsomes at 37°C for a total of 45 minutes. Test article working solutions were prepared in potassium phosphate buffer as per the SEP. The reaction was performed at pH 7.4 in 100 mM potassium phosphate buffer containing 0.5 mg/mL of liver microsomal protein. Phase I metabolism was assessed by adding NADPH to a final concentration of 1 mM and collecting samples at time points 0, 5, 15, 30 and 45 minutes. Control samples were guenched with 1:1 with ice-cold stop solution (1 µM labetalol and 1 µM glyburide in acetonitrile) and centrifuged to remove precipitated protein. For the controls, the resulting supernatants were further diluted 5-fold with water and analyzed by LC-MS/MS. Test articles EB-543, EB-544, EB-545, EB-547 were pooled into 1 crimp vial (75µL per compound) and guenched with a total of 75 µL zinc sulfate (7% with 2uM 2-(4-tert-Butylbenzyl) propionaldehyde as standard) and 0.15g NaCl for each replicate at each time point. Test article EB-546 was guenched with 1:1 (75 µL) zinc sulfate (7%) solution and 50 µL ethyl acetate (with 2 µM 2-(4-tert-Butylbenzyl) propionaldehyde as standard). Eppendorfs of EB-546 samples were centrifuged at 13,000RCF for 10mins at 4°C followed by transfer of 35 µL of top organic phase to GC vial with glass insert. All test articles were analyzed by GC-MS as specified in Section 3. Calculations for half-life, in-vitro clearance and percentage of hepatic blood flow (%Qh) were accomplished using Microsoft Excel.

Liver Microsomal Stability Experimental Conditions **Test article concentration** 1 µM for control and 10 µM for test samples Matrices 100 mM Phosphate buffer (pH 7.4) Mouse liver microsomes: Xenotech; PN: M1500; lot # 1310224 Rat liver microsomes: Bioreclamation; PN: M00001; lot # XSZ Human liver microsomes: Bioreclamation; PN: X008070; lot # FPY **Protein concentration** 0.5 mg/mL Cofactor NADPH Incubation time 45 minutes at 37°C **Reference compounds** Diphenhydramine and Imipramine

RESULTS

Compound ID	Half-life (min)			Clearance (µl/min/mg protein)			Mean
	Rep 1	Rep 2	Mean	Rep 1	Rep 2	Mean	%Qn
EB-543 (UQAM-003)	2.0	1.9	1.9	708.8	720.3	714.5	95.2
EB-544 (UQAM-002)	1.2	1.1	1.2	1140.2	1215.9	1178.1	97.0
EB-545 (UQAM-004)	3.8	3.4	3.6	364.2	402.6	383.4	91.3
EB-547 (UQAM-005)	2.4	2.0	2.2	583.4	684.8	634.1	94.5
Diphenhydramine	6.1	6.8	6.5	226.7	202.7	214.7	85.5

4.1. Half-life, in-vitro Clearance and %Qh Determination in Mouse Liver Microsomes

4.2. Half-life, in-vitro Clearance and %Qh Determination in Rat Liver Microsomes

Compound ID	Half-life (min)			Clearance (µl/min/mg protein)			Mean
	Rep 1	Rep 2	Mean	Rep 1	Rep 2	Mean	%ųn
EB-543 (UQAM-003)	11.2	14.2	12.7	123.4	97.6	110.5	73.7
EB-544 (UQAM-002)	8.9	9.6	9.3	155.3	144.4	149.9	79.4
EB-545 (UQAM-004)	9.8	12.4	11.1	141.4	111.7	126.6	76.2
EB-546 (UQAM-001)	115.5	130.7	123.1	49.9	10.6	30.3	22.5
EB-547 (UQAM-005)	8.8	8.8	8.8	157.9	157.0	157.5	80.2
Diphenhydramine	0.9	0.8	0.9	1517.9	1669.9	1593.9	97.6

4.3. Half-life, in-vitro Clearance and %Qh Determination in Human Liver Microsomes

Compound ID	Half-life (min)			Clearance (µl/min/mg protein)			Mean
	Rep 1	Rep 2	Mean	Rep 1	Rep 2	Mean	%ųn
EB-543 (UQAM-003)	1.2	1.1	1.2	1145.3	1235.0	1190.1	98.5
EB-544 (UQAM-002)	1.0	0.9	1.0	1358.5	1552.4	1455.4	98.8
EB-545 (UQAM-004)	5.1	3.1	4.1	271.1	440.7	355.9	94.9
EB-546 (UQAM-001)	1.0	0.7	0.8	1455.1	1907.3	1681.2	98.9
EB-547 (UQAM-005)	1.2	1.0	1.1	1188.3	1456.3	1322.3	98.6
Imipramine	18.3	25.4	21.8	76.0	54.7	65.3	77.8

5. STORAGE AND RETENTION OF RECORDS

All documents generated in this study (raw data, spreadsheet, a copy of this report) will be stored for 1 year from the date of this document. Only authorized Paraza Pharma, Inc. employees will have access to the archives.

The original final report will be provided to the sponsor and will be kept by the Sponsor under its sole responsibility.

Stock solutions of tested compounds will be kept at -20°C for a period of six months or as otherwise agreed with the Sponsor. At the end of the retention period, solutions will be discarded.

ANNEXE F

RAPPORT D'ANALYSE COMPLET DES ÉTUDES DE STABILITÉ MÉTABOLIQUE DES COMPOSÉS **137, 145** À **148** ET **151** EFFECTUÉES PAR PARAZA PHARMA

Il est à noter que les composés 137, 145, 146, 147, 148 et 151 sont respectivement identifiés comme EB621, EB616, EB617, EB618, EB289 et EB625 dans le rapport qui suit.



Stability Assessment in Rat Liver Microsomes

Paraza study numbers:	UQAM_LM-2018-061
Sponsor's Representative:	Alexandre Gagnon, Ph.D
Test Facility:	Paraza Pharma, Inc. 7171, Frederick Banting Montréal, Canada H4S 1Z9
Study Director:	Édith Bellavance, M.Sc. Associate Director, DMPK 514-395-4501 ext: 234
Assay by:	Catherine Armstrong, M.Sc., and Marc-André Lecours, M.Sc.
Analysed by:	Marc-André Lecours, M.Sc.
Approved by:	Édith Bellavance, M.Sc.
Date:	October 10, 2018
1. OBJECTIVES

The objective of this study was to determine the stability of EB-289, EB-616, EB-617, EB-618, EB-621 and EB-625 in the presence of rat (RLM) liver microsomes. Half-life, *in-vitro* clearance and percentage of hepatic blood flow (%Qh) of the parent molecules are reported herein.

2. BIOANALYSIS

2.1. Analysis and Reporting

Control samples were analyzed by LC-MS/MS using a CTC PAL autosampler, Thermo Accela UPLC and a Thermo TSQ Vantage triple quadrupole mass spectrometer. The $[M+H]^+$ adducts of the test compounds and internal standard were monitored using positive mode electrospray ionization in MRM (multiple reaction monitoring) mode. The analytes were injected onto a C18 column and chromatographed using a reverse phase gradient with 0.1% formic acid in water and 0.1% formic acid in 20/80 isopropyl alcohol/acetonitrile mobile phases. Client samples were analyzed by GC-MS using CTC Combi PAL autosampler equipped with headspace module, Thermo Trace Ultra GC and Thermo ISQ single quadrupole mass spectrometer. EB-289, EB-616, EB-617, EB-618, EB-621, and EB-625 were incubated for 20 minutes at 60°C in 6 mL headspace vial and 750 μ L of gaseous phase was injected onto a VF624-MS column (30m x 0.25mm x 1.4 μ m) in split mode (ratio 1:20). Temperature of the injector, MS interface and MS source was 280°C, 250°C and 200°C respectively. The oven was programmed at starting temperature of 60°C for 2 minutes and increased at 40°C/min up to 275°C and kept at 275°C for 1.5 minute. Compounds were detected in SIM (selective ion monitoring) mode, using the most abundant ion as quantifier and two other ions as qualifier.

Compound	Quantifier Ion	Quantifier Ion 1	Quantifier Ion 2	
EB-289	142	127	99	
EB-616	128	130	156	
EB-617	128	130	170	
EB-618	128	130	170	
EB-544/621	142	127	99	
EB-625	128	154	183	

2.1.1. MS conditions summary

2.1.2. MS/MS conditions summary

Compound	Precursor Ion	Product Ion		
Diphenhydramine	256.2	167.2		
Phenacetin	180.1	110.1		

Peak integrations were performed using Thermo Xcalibur (v 2.4) software. Resulting data was tabulated and summarized using Microsoft Excel.

3. EXPERIMENTAL CONDITIONS

3.1. Liver microsomal stability

Control articles (1 μ M) and test articles (10 μ M) were incubated with microsomes at 37°C for a total of 45 minutes. Test article working solutions were prepared in potassium phosphate buffer as per the SEP. The reaction was performed at pH 7.4 in 100 mM potassium phosphate buffer containing 0.5 mg/mL of liver microsomal protein. Phase I metabolism was assessed by adding NADPH to a final concentration of 1 mM and collecting samples at time points 0, 5, 15, 30 and 45 minutes. Control samples were quenched with 1:1 with ice-cold stop solution (1 μ M labetalol and 1 μ M glyburide in acetonitrile) and centrifuged to remove precipitated protein. For the controls, the resulting supernatants were further diluted 5-fold with water and analyzed by LC-MS/MS. Test articles EB-289, EB-616, EB-617, EB-618, EB-621 and EB-625 were pooled into 1 crimp vial (75 μ L per compound) and quenched with a total of 75 μ L zinc sulfate (7% with 2uM 2-(4-tert-Butylbenzyl) propionaldehyde as standard) and 0.15g NaCl for each replicate at each time point. All test articles were analyzed by GC-MS as specified in Section 3. Calculations for half-life, *in-vitro* clearance and percentage of hepatic blood flow (%Qh) were accomplished using Microsoft Excel.

Liver Microsomal Stability Experimental Conditions				
Test article concentration				
1 μM for control and 10 μM for test samples				
Matrices				
100 mM Phosphate buffer (pH 7.4)				
Rat liver microsomes: Bioreclamation; PN: M00001; lot # XSZ				
Protein concentration				
0.5 mg/mL				
Cofactor				
NADPH				
Incubation time				
45 minutes at 37°C				
Reference compounds				
Diphenhydramine and Phenacetin				

4. **RESULTS**

Compound ID	Half-life (min)		Clearance (µl/min/mg protein)		Mean		
	Rep 1	Rep 2	Mean	Rep 1	Rep 2	Mean	‰ųn
EB-621*	6.0	4.4	5.2	232.4	314.4	273.4	87.3
EB-616	3.6	3.2	3.4	381.6	433.1	407.3	91.3
EB-617	6.3	5.4	5.8	220.6	256.0	238.3	85.9
EB-618	4.4	3.7	4.1	312.6	378.0	345.3	89.8
EB-289	6.7	4.9	5.8	206.4	284.6	245.5	86.0
EB-625	2.6	2.3	2.5	529.9	594.7	562.3	93.5
Diphenhydramine	1.1	0.9	1.0	1259.1	1519.9	1389.5	97.3
Phenacetin	38.4	40.6	39.5	36.1	34.2	35.2	47.5

4.1. Half-life, in-vitro Clearance and %Qh Determination in Rat Liver Microsomes

* Previously submitted as EB-544

5. STORAGE AND RETENTION OF RECORDS

All documents generated in this study (raw data, spreadsheet, a copy of this report) will be stored for 1 year from the date of this document. Only authorized Paraza Pharma, Inc. employees will have access to the archives.

The original final report will be provided to the sponsor and will be kept by the Sponsor under its sole responsibility.

Stock solutions of tested compounds will be kept at -20°C for a period of six months or as otherwise agreed with the Sponsor. At the end of the retention period, solutions will be discarded.

ANNEXE G

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Informations générales

Sauf indications contraires, toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'argon dans de la verrerie appropriée non séchée sous flamme. Les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification supplémentaire. Les solvants anhydres ont été obtenus en utilisant un système de purification de solvant et ont été par la suite séchés sur tamis moléculaires 4Å. L'évolution des réactions a été effectuée par analyse sur couche chromatographique mince en utilisant des plaques pré-enduites de gel de silice 60 F254. Dans le cas de purification par colonne chromatographique éclair, de la silice 230-400 a été employée en utilisant le système de solvant indiqué de pureté HPLC selon les techniques de purification standard. Les points de fusion n'ont pas été corrigés. Les analyses de résonance magnétique nucléaire ¹H et ¹³C ont été effectuées sur un spectromètre Bruker Avance-III 300 MHz. Les déplacements chimiques pour les spectres RMN du proton ¹H sont indiqués en parties par million (ppm) à partir du tétraméthylsilane avec le chloroforme deutéré (δ 7.26 ppm) comme référence interne. Les données sont reportées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, sept = septuplet, m = multiplet), constante de couplage en Hz et intégration. Les déplacements chimiques pour les spectres RMN du carbone ¹³C sont indiqués en partie par million à partir du tétraméthylsilane avec le pic central du chloroforme deutéré (8 77.16 ppm) comme référence interne.

Procédure générale pour la synthèse des arylméthyléthers 136 à 140

Le phénol de départ **87** (1,0 équiv) et le carbonate de potassium (2,5 équiv) sont dissouts dans du DMF anhydre (1.2 M). La solution est agitée à température ambiante et l'iodométhane (2,0 équiv) est ajouté lentement. Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante pendant 16 h, puis de l'eau est ajoutée jusqu'à ce que la

solution devienne limpide avant d'être transférée dans une ampoule à décanter. Une extraction est ensuite effectuée 3 fois avec de l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont combinées avant d'être lavées 2 fois avec une solution aqueuse de HCl 1,0 M, 2 fois avec de l'eau et 2 fois avec une solution de saumure. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par colonne chromatographique éclair en utilisant le système de solvant indiqué afin de mener à la formation de l'arylméthyléther correspondant.

1-Fluoro-4-méthoxybenzène 136 : La procédure générale a été suivie au départ 1,780 mmol de 4-fluorophénol. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice (95/5 Hex/AcOEt) afin d'obtenir le composé 136 (63,0 mg, 28%) sous la forme d'une huile jaune : R_f 0,49 (95/5 Hex/AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 6.99-6.96 (m, 2H), 6.85-6.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) 158.2, 156.6, 155.8, 116.0, 115.8, 114.9, 114.9, 55.9.

Les données obtenues sont en accord avec celles reportées dans la littérature.¹⁰⁴

1-Chloro-4-methoxybenzène 137 : La procédure générale a été suivie au départ 1,000 mmol de 4-chlorophénol. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice (95/5 Hex/AcOEt) afin d'obtenir le composé 137 (93,2 mg, 65%) sous la forme d'une huile incolore : $R_f 0,66$ (95/5 Hex/AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H).

Les données obtenues sont en accord avec celles reportées dans la littérature.¹⁰⁵

1-Méthoxy-4-(trifluorométhyl)benzène 138 : La procédure générale a été suivie au départ 1,234 mmol de 4-(trifluorométhyl)phénol. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice (95/5 Hex/AcOEt) afin d'obtenir le composé 138 (117,5 mg, 54%) sous

la forme d'une huile jaune : R_f 0,55 (95/5 Hex/AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.55 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) 162.2, 127.1, 127.0, 127.0, 126.9, 114.1, 55.6.

Les données obtenues sont en accord avec celles reportées dans la littérature.¹⁰⁶

1-Méthoxy-4-nitrobenzène 139 : La procédure générale a été suivie au départ 0,575 mmol de 4-nitrorophénol. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice (95/5 Hex/AcOEt) afin d'obtenir le composé 139 (82,2 mg, 93%) sous la forme d'un solide blanc : R_f 0,24 (95/5 Hex/AcOEt); point de fusion : 79 °C ; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 8.21 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) 164.7, 126.1, 114.2, 56.1.

Les données obtenues sont en accord avec celles reportées dans la littérature.¹⁰⁷

3-Difluoro-5-méthoxybenzène 140 : La procédure générale a été suivie au départ 1,540 mmol de 3,5-difluorophénol. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice (95/5 Hex/AcOEt) afin d'obtenir le composé **140** (89,1 mg, 40%) sous la forme d'une huile incolore : R_f 0,63 (95/5 Hex/AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 6.44-6.39 (m, 3H), 3.79 (s, 3H); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) 164.7, 164.6, 163.1, 163.0, 161.7, 161.6, 98.1, 98.0, 97.9, 97.9, 96.6, 96.4, 96.3, 55.9; IR 3387, 3324, 3142, 2980, 2885, 1781, 1597, 1353, 1264, 858, 681.

Les données obtenues sont en accord avec celles des produits commerciaux.

Procédure générale pour la synthèse des aryléthers 145 à 147 et 151

Le 4-chlorophénol 153 (1,0 équiv) et le carbonate de potassium (4,0 équiv) sont dissouts dans de l'acétone (1.2 M). La solution est agitée à température ambiante et le

bromoalcane (2,0 équiv) est ajouté lentement. Le mélange réactionnel est ensuite agité à reflux pendant 16 h, puis refroidi jusqu'à température ambiante. De l'eau est ensuite ajoutée jusqu'à ce que la solution devienne limpide avant d'être transférée dans une ampoule à décanter. Une extraction est ensuite effectuée 3 fois avec de l'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont combinées avant d'être lavées 2 fois avec une solution aqueuse de HCl 1,0 M, 2 fois avec de l'eau et 2 fois avec une solution de saumure. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée sur coton et évaporée sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par colonne chromatographique éclair en utilisant le système de solvant indiqué afin de mener à la formation de l'arylméthyléther correspondant.

1-Chloro-4-éthoxybenzène 145 : La procédure générale a été suivie au départ 1,000 mmol de 4-chlorophénol et 2,000 mmol de bromoéthane. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice (95/5 Hex/AcOEt) afin d'obtenir le composé **145** (76,9 mg, 49%) sous la forme d'une huile incolore : R_f 0,62 (95/5 Hex/AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.22 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.00 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); RMN ¹³C (300 MHz, CDCl₃) 129.4, 115.9, 63.9, 14.9; IR 3593, 3279, 2985, 1633, 1492, 1475, 1393, 1244, 1088, 820, 622.

Les données obtenues sont en accord avec celles des produits commerciaux.

1-Chloro-4-propoxybenzène 146 : La procédure générale a été suivie au départ 1,000 mmol de 4-chlorophénol et 2,000 mmol de 1-bromopropane. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice (95/5 Hex/AcOEt) afin d'obtenir le composé 146 (61,8 mg, 36%) sous la forme d'une huile incolore : R_f 0,79 (95/5 Hex/AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H) , 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.80 (sext, J = 7.1 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.4, 3H).

Les données obtenues sont en accord avec celles reportées dans la littérature.¹⁰⁸

1-Chloro-4-isopropoxybenzène 147 : La procédure générale a été suivie au départ 1,000 mmol de 4-chlorophénol et 2,000 mmol de 2-bromopropane. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice (95/5 Hex/AcOEt) afin d'obtenir le composé 147 (35,3 mg, 21%) sous la forme d'une huile incolore : R_f 0,75 (95/5 Hex/AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.49 (sept, J = 6.1 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 6H); (300 MHz, CDCl₃) 156.6, 129.4, 125.4, 117.3, 70.5, 22.1; IR 3597, 3402, 2050, 1632, 1492, 1243, 1074, 622.

Les données obtenues sont en accord avec celles des produits commerciaux.

1-Chloro-4-cyclobutoxybenzène 151 : La procédure générale a été suivie au départ 3,890 mmol de 4-chlorophénol et 7,780 mmol de bromocyclobutane. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice (100 Hex) afin d'obtenir le composé **151** (612,6 mg, 86%) sous la forme d'une huile incolore : R_f 0,43 (95/5 Hex/AcOEt); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.21, (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.59 (quint, *J* = 7.1, 1H), 2.49-2.39 (m, 2H), 2.23-2.01 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H); ¹³C (300 MHz, CDCl₃) 156.3, 129.4, 125.1, 116.3, 71.8, 30.7, 13.4; IR 2989, 2945, 1728, 1596, 1498, 1237, 1079, 961, 821, 666.

Synthèse du 1-chloro-4-cyclopropoxybenzène 148

Le 4-chlorophénol 153 (0,780 mmol, 100,0 1,0 équiv), mg, cyclopropyltrifluoroborate de potassium 72 (2,340 mmol, 346,0 mg, 3,0 équiv), le Cu(OAc)₂ (0,078 mmol, 14,0 mg, 10 mol%), la 1,10-phénanthroline (0,078 mmol, 14 mg, 10 mol%) et le carbonate de potassium (1,560 mmol, 216,0 mg, 2,0 équiv) sont placés dans un tube scellé. 1,3 mL de toluène et 0,4 mL d'eau sont ajoutés, puis de l'oxygène est fait buller dans le milieu réactionnel pendant 45 secondes avant de fermer le tube. La réaction est agitée à 70 °C pendant 16 h puis refroidie à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite quenché avec une solution aqueuse saturée de NH₄Cl et extrait 3 fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées 1 fois avec une solution de saumure, séchées sur Na₂SO₄, filtrées sur coton et évaporées sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par colonne chromatographique éclair (100% Hex) afin d'obtenir le composé **148** (80,1 mg, 61%) sous la forme d'une huile incolore : R_f 0,44 (100% Hex); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.73-3.67 (m, 1H), 0.79-0.75 (m, 4H).

Les données obtenues sont en accord avec celles des produits commerciaux.

ANNEXE H

SPECTRES

.

















.



















BIBLIOGRAPHIE

³ Talele, T. T. J Med. Chem. 2016, 59, 8712.

⁴ a) Reichelt, A.; Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 433. b) Gagnon, A.; Duplessis, M.; Fader, L. *Org. Prep. Proced. Int.* **2010**, *42*, 1. c) Foote, K. M.; Blades, K.; Cronin, A.; Fillery, S.; Guichard, S. S.; Hassall, L.; Hickson, I.; Jacq, X.; Jewsbury, P. J.; McGuire, T. M.; Nissink, J. W. M.; Odedra, R.; Page, K.; Perkins, P.; Suleman, A.; Tam, K.; Thommes, P.; Broadhurst, R.; Wood, C. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2125.

⁵ Novakov, I. A.; Babushkin, A. S.; Yablokov, A. S.; Nawrozkij, M. B.; Vostrikova, O. V.; Shejkin, D. S.; Mkrtchyan, A. S.; Balakin, K. V. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 395.

⁶ Yan, L.; Huo, P.; Hale, J. J.; Mills, S. G.; Hajdu, R.; Keohane, C. A.; Rosenbach, M. J.; Milligan, J.A , S. G.-J.; Chrebet, G.; Bergstrom, J.; Card, D.; Mandala, S. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 828.

⁷ Gagnon, A.; Amad, M. H.; Bonneau, P. R.; Coulombe, R.; DeRoy, P. L.; Doyon, L.; Duan, J.; Garneau, M.; Guse, I.; Jakalian, A.; Jolicoeur, E.; Landry, S.; Malenfant, E.; Simoneau, B.; Yoakim, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4437.

¹ de Meijere, A. Angew. Chem. Int. Ed. 1979, 18, 809.

² Wong, H. N. C.; Hon, M.-Y.; Tse, C.-W.; Yip, Y. C. Chem. Rev. 1989, 89, 165.

⁸ Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. J. Med. Chem. 2014, 57, 5845.

⁹ Recherche effectuée sur Drugbank en date du 26 Mars 2018, recherche par structure et sous-structure cyclopropane et ajout du filtre "approved drug".

¹⁰ Poster "Top 200 Pharmaceuticals Products by Retail Sales in 2016", compilé et produit par le groupe de Njardarson (The University of Arizona) : Smith, D. T.; Delost, M. D.; Qureshi, H.; Njardarson, J. T..

¹¹ Poster "Top 200 Pharmaceutical Products by Prescriptions in 2016", compilé et produit par le groupe de Njardarson (The University of Arizona) : Qureshi, M. H.; Smith, D.T.; Delost, M. D.; Njardarson, J. T..

¹² Simmons, H. E.; Smith, R. D. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 4256.

¹³ Pour une revue sur les réactions de cyclopropanations sélectives, voir : Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. Chem. Rev. 2003, 103, 977.

¹⁴ a) Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.* 1966, 28, 3353. b)
Furukawa, J.; Kawabata, N.; Nishimura, J. *Tetrahedron* 1968, 24, 53.

15

¹⁵ Denmark, S. E.; Edwards, J. P. J. Org. Chem. 1991, 56, 6974.

¹⁶ Yang, Z.; Lorenz, J. C; Shi, Y. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8621.

¹⁷ Charette, A. B.; Francoeur, S.; Martel, J.; Wilb, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4539.

¹⁸ Paulissen, R.; Huvert, A. J.; Teyssie, Ph. Tetrahedron Lett. 1972, 13, 1465.

¹⁹ Charette, A. B.; Wurz, R. J. Mol. Catal. A: Chem. 2003, 196, 83.

²⁰ Davies, H. M. L.; Clark, T. J.; Church, L. A. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 5057.

²¹ a) Tamura, M.; Kochi, J. J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 1483. b) Kiso, Y.;

Yamamoto, K.; Tamao, K.; Kumada, M. J. Am. Chem. Soc. 1972, 94, 4373. c) Corriu,

R. J. P.; Masse, J. P. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1972, 144a.

²² Ng. D. K. P.; Luh, T.-Y. J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 9119.

²³ Ni, Z.-J.; Luh, T.-Y. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 1515.

²⁴ Pour des exemples de synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Kumada-Corriu, voir : a) Ogle, C. A.; Black, K. C.; Sims, P. F. J. Org. Chem. 1992, 57, 3499.
b) Yu, C. C.; Ng, D. K. P.; Chen, B.-L.; Luh, T.-Y. Organometallics 1994, 13, 1487.

c) Durley, R. C.; Grapperhaus, M. L.; Hickory, B. S.; Massa, M. A.; Wang, J. L.; Spangler, D. P.; Mischke, D. A.; Parnas, B. L.; Fobian, Y. M.; Rath, N. P.; Honda, D. D.; Zeng, M.; Connolly, D. T.; Heuvelman, D. M.; Witherbee, B. J.; Melton, M. A.; Glenn, K. C.; Krul, E. S.; Smith, M. E.; Sikorski, J. A. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3891. d) Miller, J. A.; Dankwardt, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1907. e) Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364. f) Shu, C.; Sidhu, K.; Zhang, L.; Wang, X.-j.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6677. g) Ackermann, L.; Kapdi, A. R.; Schulzke, C. *Org. Lett.* **2013**, *355*, 2197. i) Bellan, A. B.; Kuzmina, O. M.; Vetsova, V. A.; Knochel, P. Synthesis **2016**, *48*, 188. ²⁵ Kalvet, I.; Sperger, T.; Scattolin, T.; Magnin, G.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7078.

²⁶ Diehl, C. J.; Scattolin, T.; Englert, U.; Schoenebeck, F. Angew. Chem. Int. Ed. **2019**, 58, 211.

²⁷ King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E.i. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1977, 683.
²⁸ Campbell, J. B. Jr.; Firor, J. W.; Davenport, T. W. Synth. Commun. 1989, 19, 2265.
²⁹ Pour des exemples de synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Negishi, voir :
a) Weichert, A.; Bauer, M.; Wirsig, P. Synlett 1996, 473. b) de Lang, R.-J.; Brandsma, L. Synth. Commun. 1998, 28, 225. c) Keaveney, S. T.; Kundu, G.; Schoenebeck, F. Angew. Chem. Int. Ed. 2018, 57, 12573.

³⁰ Grezler, S. N.; Halvorsen, G. T.; Voight, E. A. Org. Lett. 2017, 19, 2490.

³¹ a) Molinaro, C.; Gauvreau, D.; Hughes, G.; Lau, S.; Lauzon, S.; Angelaud, R.;
O'Shea, P. D.; Janey, J.; Palucki, M.; Hoerrner, S. R.; Raab, C. E.; Sidler, R. R.;
Belley, M.; Han, Y. J. Org. Chem. 2009, 74, 6863. b) Zhang, M.-X.; Eaton, P. E.
Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2169. (c) Sabbatini, F. M.; Di Fabio, R.; Griffante,
C.; Pentassuglia, G.; Zonzini, L.; Melotto, S.; Alvaro, G.; Capelli, A. M.; Pippo, L.;

Perdona, E.; St. Denis, Y.; Costa, S.; Corsi, M. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 623.

³² Egle, B.; Muñoz, J. de M.; Alonso, N.; De Borggraeve, W. M.; de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Alcázar, J. J. Flow. Chem. **2014**, *4*, 22.

³³ Abdiaj, I.; Fontana, A.; Gomez, M. V.; de la Hoz, A.; Alcázar, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8473.

³⁴ Pour une revue sur les cyclopropylstannanes, voir : Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3129.

³⁵ Pour des exemples de synthèse d'arylcyclopropanes par couplage de Stille, voir : a)
Branca, Q.; Jakob-Røtne, R.; Kettler, R.; Röver, S.; Scalone, M. *Chimia* 1995, 49,
381. b) Heureux, N.; Marchant, M.; Maulide, N.; Berthon-Gelloz, G.; Hermans, C.;
Hermant, S.; Kiss, E.; Leroy, B.; Wasnaire, P.; Markó, E. *Tetrahderon Lett.* 2005, 46,
79. c) Pattenden, G.; Stoker, D. A.; Winne, J. M. *Tetrahedron* 2009, 55, 5767.

³⁶ Sheppard, G. S.; Wang, J.; Kawai, M.; Fidanze, S. D.; BaMaung, N. Y.; Erickson, S. A.; Barnes, D. M.; Tedrow, J. S.; Kolaczkowski, L.; Vasudevan, A.; Park, D. C.; Wang, G. T.; Sanders, W. J.; Mantei, R. A.; Palazzo, F.; Tucker-Garcia, L.; Lou, P.; Zhang, Q.; Park, C. H.; Kim, K. H.; Petros, A.; Olejniczak, E.; Nettesheim, D.; Hajduk, P.; Henkin, J.; Lesniewski, R.; Davidsen, S. K.; Bell, R. L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3832.

³⁷ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.

³⁸ Hildebrand, J. P.; Marsden, S. P. Synlett 1996, 893.

³⁹ Pour des exemples de synthèse d'arycyclopropanes au départ d'halogénures ou triflates d'aryle et de dérivés d'acide cyclopropylboroniques, voir : a) Zhou, S.-M.; Deng, M.-Z.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2845. b) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. J. Org. Chem. **1999**, *64*, 8287. c) Yao, M.-L.; Deng, M.-Z. J. Org. Chem. **2000**, *65*, 5034. d) Yao, M.L.; Deng, M.-Z. Synthesis **2000**,

1095. e) Soderquist, J.A.; Huertas, R.; Leon-Colon, G. Tetrahderon Lett. 2000, 41,
4255. f) Fürstner, A.; Leitner, A. Synlett 2001, 290. g) Yao, M.; Wang, J.; Deng, M.
Chin. Sci. Bull. 2001, 46, 1277. h) Wallace, D. J.; Chen, C.-y. Tetrahedron Lett. 2002,
43, 6987. i) Rubina, M.; Rubin, M.; Gevorgyan, V. J. Am. Chem. Soc. 2003, 125,
7198. j) Lemhadri, M.; Doucet, H.; Santelli, M. Synth. Commun. 2006, 36, 121. k)
Petroff II, J. T.; McDulla, R. D. Tetrahedron Lett. 2016, 57,

⁴⁰ Pour des exemples de synthèse d'arycyclopropanes au départ d'halogénures d'aryle et de dérivés d'esters cyclopropylboroniques, voir : a) Löhr, S.; de Meijere, A. *Synlett* 2001, 489. b) Pietruszka, J.; Witt, A.; Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 3219. c) Ito, H.; Nonoyama, K.; Sasaki, Y.; Sawamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 7424.

⁴¹ Pour des exemples de synthèse d'arycyclopropanes au départ d'halogénures d'aryle et de dérivés de ctclopropyl trifluoroborates de potassium, voir : a) Fang, G.-H.; Yan, Z.-J.; Deng, M.-Z. Org. Lett. 2004, 6, 357. b) Charette, A. B.; Mathieu, S.; Fournier, J.-F. Synlett 2005, 1779. c) Molander, G. A.; Gormisky, P. E. J. Org. Chem. 2008, 73, 7481.

⁴² Pour des revues sur le couplage croisé de type Suzuki-Miyaura, voir : a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457. b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* 1999, 576, 147. c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* 2002, 58, 9633. d) Belina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* 2004, 2419. e) Suzuki, A. *Chem. Commun.* 2005, 4759. f) Doucet, H. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2013 g) Koshvandi, A. T. K.; Heravi, M. M.; Momeni, T. *Appl. Organometal. Chem.* 2018, 32, 4210.

⁴³ Pour des exemples de synthèse d'arylcyclopropanes en chimie médicinale, voir : a) Tsuhako, A. L.; Brown, D. S.; Koltun, E. S.; Aay, N.; Arcalas, A.; Chan, V.; Du, H.; Engst, S.; Franzini, M.; Galan, A.; Huang, P.; Johnston, S.; Kane, B.; Kim, M. H.; Laird, A. D.; Lin, R.; Mock, L.; Ngan, I.; Pack, M.; Stott, G.; Stout, T. J.; Yu, P.; Zaharia, C.; Zhang, W.; Zhou, P.; Nuss, J. M.; Kearney, P. C.; Xu, W. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 3732. b) Parhi, A.; Kelley, C.; Kaul, M.; Pilch, D. S.; LaVoie,
E. J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 7080. c) Yamasaki, T.; Hirose, H.; Yamashita, T.; Takakura, N.; Morimoto, S.; Nakahata, T.; Kina, A.; Nakano, Y.; Tamura, Y. O.; Sugama, J.; Odani, T.; Shimizu, Y.; Iwasaki, S.; Watanabe, M.; Maekawa, T.; Kasai, S. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017, 25, 4153. d) Liu, J.; Maisonial-Besset, A.; Wenzel, B.; Canitrot, D.; Baufond, A.; Chezal, J.-M.; Brust, P.; Moreau, E. Eur. J. Med. Chem. 2017, 136, 548.

⁴⁴ Lou, Y.; Han, X.; Kuglsatter, A.; Kondru, R. K.; Sweeney, Z. K.; Soth, M.; McIntosh, J.; Litman, R.; Suh, J.; Kocer, B.; Davis, D.; Park, J.; Frauchiger, S.; Dewdney, N.; Zecic, H.; Taygerly, J. P.; Sarma, K.; Hong, J.; Hill, R. J.; Gabriel, T.; Goldstein, D. M.; Owens, T. D. *J. Med. Chem.* **2014**, *58*, 512.

⁴⁵ Bowman, R. K.; Bullock, K. M.; Copley, R. C. B.; Deschamps, N. M.; McClure, M.
S.; Powers, J. D.; Wolters, A. M.; Wu, L.; Xie, S. J. Org. Chem. 2015, 80, 9610.

⁴⁶ a) Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. Org. Lett. 1999, 1, 1267. b) Pérez,

I.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 4155.

⁴⁷ Gagnon, A.; Duplessis, M.; Alsabeh, P.; Barabé, F. J. Org. Chem. 2008, 73, 3604.

⁴⁸ Vila, C.; Giannerini, M.; Hornillos, V.; Fañañas-Mastral, M. Feringa, B. L. Chem. Sci. 2014, 5, 1361.

⁴⁹ Giannerini, M.; Vila, C.; Hornillos, V.; Feringa, B. L. Chem. Commun. 2016, 52, 1206.

⁵⁰ Charette, A. B.; Giroux, A. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 8718.

⁵¹ a) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. J. Org. Chem. 2000, 65, 9194. b) Hohn, E.; Pietruszka, J. Adv. Synth. Catal. 2004, 346, 863.

⁵² Yotsuji, K.; Hoshiya, N.; Kobayashi, T.; Fukuda, H.; Abe, H.; Arisawa, M.; Shuto, S. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1022.

⁵⁶ Pour des exemples de synthèse d'arylcyclopropanes par C-H activation, voir : a) Chen, X.; Goodhue, C. E.; yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* 2006, *128*, 12634. b) Shi, B.-F.; Maugel, N.; Zhang, Y.-H.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, *47*, 4882. c) Ilies, L.; Ichikawa, S.; Asako, S.; Matsubara, T.; Nakamura, E. *Adv. Synth. Catal.* 2015, *357*, 2175. d) Gao, W.; Gong, C;; Yang, Q.; Yuan, J.; Xu, L.; Peng, Y. *Can. J. Chem.* 2017, *95*, 1052. e) Ping, Y.; Chen, Z.; Ding, Q.; Peng, Y. *Synthesis* 2017, *49*, 2015. f) Tian, J.; Luo, F.; Zhang, C.; Huang, X.; Zhang, Y.; Zhang, L.; Kong, L.; Hu, X.; Wang, Z.-X.; Peng, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, *57*, 9078.

⁵³ Stolle, A.; Salaün, J.; de Meijere, A. Synlett 1991, 327.

⁵⁴ Stolle, A.; Ollivier, J.; Piras, P. P.; Salaün, J.; de Meijere, A. J. Am. Chem. Soc. **1992**, *114*, 4051.

⁵⁵ Cai, S.; Dimitroff, M.; McKennon, T.; Reider, M.; Robarge, L.; Ryckman, D.; Shang, X.; Therrien, J. Org. Proc. Res. Dev. 2004, 8, 353.

⁵⁷ Serpier, F.; Pan, F.; Ham, W. S.; Jacq, J.; Genicot, C.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 10697.

⁵⁸ Caron, S.; Vazquez, E.; Wojcik, J. M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 712.

⁵⁹ Gillapsy, M. L.; Lefker, B. A.; Hada, W. A.; Hoover, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7399.

⁶⁰ Yoshida, Y.; Umezu, K.; Hamada, Y.; Atsumi, N.; Tabuchi, F. Synlett 2003, 2139.

⁶¹ Uto, Y.; Ueno, Y.; Kiyotsuka, Y.; Miyazawa, Kurata, H.; Ogata, T.; Takagi, T.; Wakimoto, S.; Ohsumi, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *45*, 1892.

⁶² Kinoshita, K.; Asoh, K.; Furuichi, N.; Ito, T.; Kawada, H.; Hara, S.; Ohwada, J.; Miyagi, T.; Kobayashi, T.; Takanashi, K.; Tsukaguchi, T.; Sakamoto, H.; Tsukuda, T.; Oikawa, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *20*, 1271.

⁶³ Pochampalli, J.; Mandala, D.; Umapathireddy, N.; Rajakomuraiah, P. Lett. Drug. Des. Discov. 2012, 9, 471.
⁶⁴ Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabé, F. J. Am. Chem. Soc. **2007**, *129*, 44.

⁶⁵ Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933.

⁶⁶ Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Winters, M. P.; Chan, D. M. T.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941.

⁶⁷ Evans, D. A.; Katz, J. L.; West, T. R. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2937.

⁶⁸ Tsuritani, T.; Strotman, N. A.; Yamamoto, Y.; Kawasaki, M.; Yasuda, N.; Mase, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1653.

⁶⁹ a) Bénard, S.; Neuville, L. Zhu, J. J. Org. Chem. 2008, 73, 6441. b) Bénard, S.; Neuville, L.; Zhu, J. Chem. Commun. 2010, 46, 3393.

⁷⁰ Tambe, Y. B.; Sharma, S.; Pathak, A.; Reddy, L. K. Synth. Commun. 2012, 42, 1341.

⁷¹ Haneda, S.; Sudo, K.; Hayashi, M. *Heterocycles* **2012**, *84*, 569.

⁷² Racine, E.; Monnier, Vors, J.-P.; Taillefer, M. Chem. Commun. 2013, 29, 7412.

⁷³ Singh, K.; Kumar, M.; Pavadai, E.; Naran, K.; Warner, D. F.; Ruminski, P. G.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2985.

⁷⁴ Derosa, J.; O'Duill, M. L.; Holcomb, M.; Boulous, M. N.; Patman, R. L.; Wang, F.; Tran-Dubé, M.; McAlpine, I.; Engle, K. M. J. Org. Chem. **2018**, *83*, 3417.

⁷⁵ Pour les travaux de Rubin, voir : a) Alnasleh, B. K.; Sherrill, W. M.; Rubina, M.;
Banning, J.; Rubin, M. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 6906 b) Prosser, A. R.; Banning,
J. E.; Rubina, M.; Rubin, M. Org. Lett. 2010, 12, 3968. c) Ryabchuk, P.; Rubina, M.;
Xu, J.; Rubin, M. Org. Lett. 2012, 14, 1752. d) Banning, J. E.; Gentillon, J.;
Ryabchuk, P. G.; Prosser, A. R.; Rogers, A.; Edwards, A.; Holtzen, A.; Babkov, I. A.;
Rubina, M.; Rubin, M. J. Org. Chem. 2013, 78, 7601. e) Ryabchuk, P.; Edwards, A.;

⁷⁶ Thompson, M. J.; Louth, J. C.; Ferrara, S.; Sorrell, F. J.; Irving, B. J.; Cochrane, E.

J.; Meijer, A. J. H. M.; Chen, B. ChemMedChem. 2011, 6, 115.

⁷⁷ Reddy, M. V. R.; Akula, B.; Cosenza, S. C.; Athuluridivakar, S.; Mallireddigari, M.

R.; Pallela, V. R.; Billa, V. K.; Subbaiah, D. R. C. V.; Bharathi, E. V.; Vasquez-Del

Caprio, R.; Padgaonkar, A.; Baker, S. J.; Reddy, E. P. J. Med. Chem. 2014 57, 578.

⁷⁸ Mills, L. R.; Barrera, Arbelaez, L. M.; Rousseaux, S. A. L. J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 11357.

⁷⁹ Chandru, H.; Sharada, A. C.; Bettadaiah, B. K.; Ananda Kumar, C. S.; Rangappa, K. S.; Sunila; Jayashree, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *15*, 7696.

⁸⁰ Chin, G.; Li, S.; Connolly, P. J.; Pulito, V.; Liu, J.; Middleton, S. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3930.

⁸¹ Zhang, P.; Dong, J.; Zhong, B.; Zhanf, D.; Jin, C.; Meng, X.; Sun, D.; Xu, X.; Zhou, Y.; Liang, Z.; Ji, M.; Li, H.; Xu, T.; Song, G.; Zhang, L.; Chen, G.; Yuan, H.; Shih, J.; Zhang, R.; Hou, G.; Jin, Y.; Yang, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3738.

⁸² Zieliński, A.; Szczepaniak, G.; Gadja, R.; Woźniak, K.; Trzaskowski, B.; Vidović, D.; Kajetanowicz, A.; Grela, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2018, 3675.

⁸³ Scott, J. D.; DeMong, D. E.; Greshock, T. J.; Basu, K.; Dai, X.; Harris, J.; Hruza, A.; Li, S. W.; Lin, S.-I.; Liu, H.; Macala, M. K.; Hu, Z.; Mei, H.; Zhang, H.; Walsh, P.; Poirier, M.; Shi, Z.-C.; Xiao, L.; Agnihotri, G.; Baptista, M. A. S.; Columbus, J.; Fell, M. J.; Hyde, L. A.; Kuvelkar, R.; Lin, Y.; Mirescu, C.; Morrow, J. A.; Yin, Z.; Zhang, X.; Zhou, X.; Chang, R. K.; Embrey, M. W.; Sanders, J. M.; Tiscia, H. E.; Drolet, R. E.; Kern, J. T.; Sur, S. M.; Renger, J. J.; Bilodeau, M. T.; Kennedy, M. E.; Parker, E. M.; Stamford, A. W.; Nargund, R.; McCauley, J. A.; Miller, M. W. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 2983.

⁸⁴ Pour des exemples de synthèse d'arylcyclopropylsulfides par SN2, voir : a) Masson, E.; Leroux, F. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 1375. b) Mao, W.; Ning, M.; Liu, Z.; Zhu, Q.; Leng, Y.; Zhang, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *20*, 2982. c) Deshpande, A. M.; Bhuniya, D.; De, S.; Dave, B.; Vyavahare, V. P.; Kurhade, S. H.; Kandalkar, S. R.; Naik, K. P.; Kobal, B. S.; Kaduskar, R. D.; Basu, S.; Jain, V.; Patil, P.; Joshi, S. C.; Bhat, G.; Raje, A. A.; Reddy, S.; Gundu, J.; Madgula, V.; Tambe, S.; Shitole, P.; Umrani, D.; Chugh, A.; Palle, V. P.; Mookhtiar, K. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *133*, 268.

⁸⁵ Deshpande, A. M.; Bhuniya, D.; De, S.; Dave, B.; Vyavahare, V. P.; Kurhade, S. H.; Kandalkar, S. R.; Naik, K. P.; Kobal, B. S.; Kaduskar, R. D.; Basu, S.; Jain, V.; Patil, P.; Joshi, S. C.; Bhat, G.; Raje, A. A.; Reddy, S.; Gundu, J.; Madgula, V.; Tambe, S.; Shitole, P.; Umrani, D.; Chugh, A.; Palle, V. P.; Mookhtiar, K. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *133*, 268.

⁸⁶ Lücking, U.; Jautelat, R.; Krüger, M.; Brumby, T.; Lienau, P.; Schäfer, M.; Briem, H.; Schulze, J.; Hillisch, A.; Reichel, A.; Wengner, A. M.; Siemeister, A. G.; *ChemMedChem* 2013, *8*, 1067.

⁸⁷ Mohan, R. Nat. Chem. 2010, 2, 336.

⁸⁸ Pour plus d'informations sur la chimie du bismuth et la synthèse d'organobismuth, voir : a) Condon, S.; Pichon, C.; Davi, M *Org. Prep. Proc. Int.* **2014**, *46*, 89. b) Gagnon, A.; Dansereau, J.; Le Roch, A. *Synthesis* **2017**, *49*, 1707. c) Gagnon, A.; Benoit, E.; Le Roch, A. *Science of Synthesis Updates* **2018**, *4*, 1.

⁸⁹ Calingaert, G.; Soroos, H.; Hnizda, V. J. Am. Chem. Soc. 1942, 64, 392.

⁹⁰ Pour un éventail des réactions impliquant des organobismuthanes, voir : a) Shimada, S.; Rao, M. L. N. Top. Curr. Chem. 2012, 311, 22255. b) Condon, S.; Pichon, C.; Davi, M Org. Prep. Proc. Int. 2014, 46, 89. ⁹¹ a) Gagnon, A.; Albert, V.; Duplessis, M. *Synlett* **2010**, 2936. b) Petitot. P.; Gagnon, A. *Heterocycles* **2014**, *88*, 1615.

⁹² a) Barton, D. H. R.; Ozbalik, N.; Ramesh, M. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 857. b)
Gagnon, A.; St-Onge, M.; Little, K.; Duplessis, M.; Barabé, F. J. Am. Chem. Soc.
2007, 129, 44.

93 a) Sik Cho, C.; Ohe, T.; Itoh, O.; Uemura, S. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1992,

453. b) Sik Cho, C.; Yoshimori, Y.; Uemura, S. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1995, 68, 950.

⁹⁴ Hao, W.; Liu, H.; Yin, L.; Cai, M. J. Org. Chem. 2016, 81, 4244.

⁹⁵ a) Zhao, H.; Peng, J.; Xiao, R.; Cai, M. J. Mol. Catal. A.: Chem. **2011**, 137, 56. b) Huang, B.; Yin, L.; Cai, M. NewJ. Chem. **2013**, 37, 3137.

⁹⁶ Liu, L.; Zou, F.; Zhang, R.; Cai, M. Polym. Adv. Technol. 2018, 1.

⁹⁷ Dansereau, J.; Gautreau, S.; Gagnon, A. ChemistrySelect 2017, 2, 2593.

⁹⁸ Vidadala, R. S. R.; Rivas, K. L.; Ojo, K. K.; Hulverson, M. A.; Zambriski, J. A.; Bruzual, I.; Schultz, T. L.; Huang, W.; Zhang, Z.; Scheele, S.; DeRocher, A. E.; Choi, R.; Barrett, L. K.; Siddaramaiah, L. K.; Hol, W. G. J.; Fan, E.; Merritt, E. A.; Parsons, M.; Freiberg, G.; Marsh, K.; Kempf, D. J.; Carruthers, V. B.; Isoherranen, N.; Doggett, J. S.; Van Voorhis, W. C.; Maly, D. J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 6531.

⁹⁹ Huang, W.; Ojo, K. K.; Zhang, Z.; Rivas, K.; Vidadala, R. S. R.; Scheele, S.; DeRocher, A. E.; Choi, R.; Hulverson, M. A.; Barrett, L. K.; Bruzual, I.; Siddaramaiah, L. K.; Kerchner, K. M.; Kurnick, M. D.; Freiberg, G. M.; Kempf, D.; Hol, W. G. J.; Merritt, E. A.; Neckermann, G.; de Hostos, E. L.; Isoherranen, N.; Maly, D. J.; Parsons, M.; Doggett, J. S.; Van Voorhis, W. C.; Fan, E. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 1164.

¹⁰⁰ a) Porter, T. D.; Coon, M. J. J. Biol. Chem. **1991**, 266, 13469. b) Schlichting, I.; Berendzen, J.; Chu, K.; Stock, A. M.; Maves, S. A.; Benson, D. E.; Sweet, R. M.; Ringe, D.; Petsko, G. A.; Sligar, S. G. Science 2000, 287, 1615. c) de Groot, M. J. Drug. Disc. Today 2006, 11, 601.

¹⁰¹ Bhakta, M. N.; Wimalasena, K. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1844.

¹⁰² Janissek, P. R.; Pardini, V. L.; Viertler, H. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 576.

¹⁰³ Pour les travaux de Wimalasena sur la N-déalkylation de N,N-dialkylamines, voir aussi : Bhakta, M. N.; Hollenberg, P. F.; Wimalasena, K. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 1376.

¹⁰⁴ Furuya, T.; Kaiser, H. M.; Ritter, T. Angew. Chemm. Int. Ed. 2008, 47, 5993.

¹⁰⁵ Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. J. Org. Chem. 2011, 76, 7195.

¹⁰⁶ Morimoto, H.; Tsubogo, T.; Litvinas, N. D.; Hartwig, J. F. Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, *50*, 3793.

¹⁰⁷ Yavarai, I.; Hossaini, Z.; Alizadeh, A. Monastsh. Chem. 2006, 137, 1083.

¹⁰⁸ Manbeck, G. F.; Lipman, A. J.; Stockland Jr., R.A.; Freidl, A. L.; Hasler, A. F.; Stone, J. J.; Guzei, I. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 244.